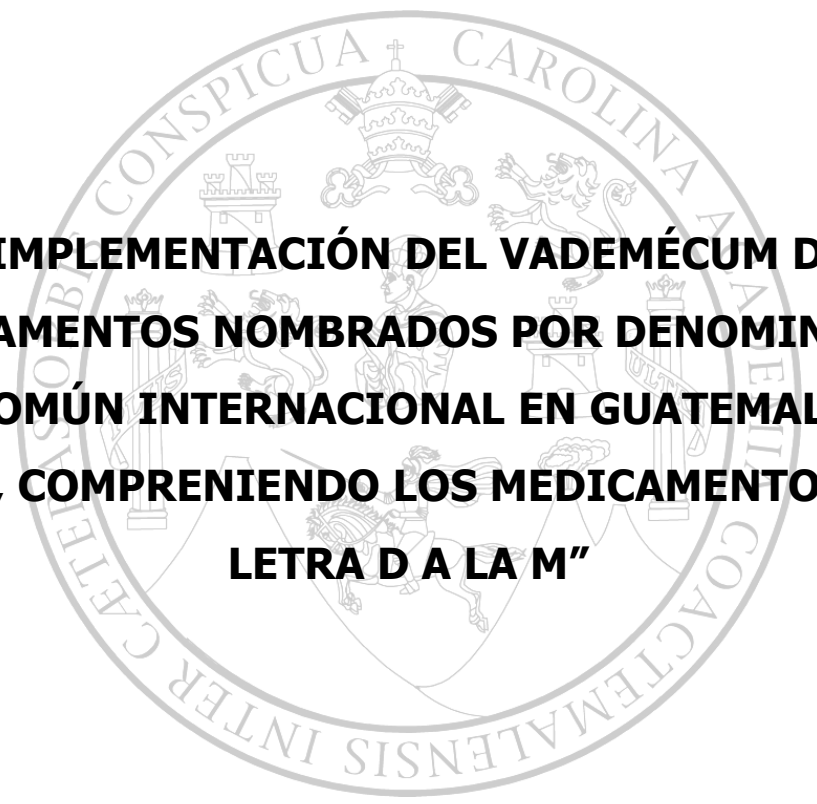


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**“IMPLEMENTACIÓN DEL VADEMÉCUM DE  
MEDICAMENTOS NOMBRADOS POR DENOMINACIÓN  
COMÚN INTERNACIONAL EN GUATEMALA  
FASE II, COMPRIENDO LOS MEDICAMENTOS DE LA  
LETRA D A LA M”**

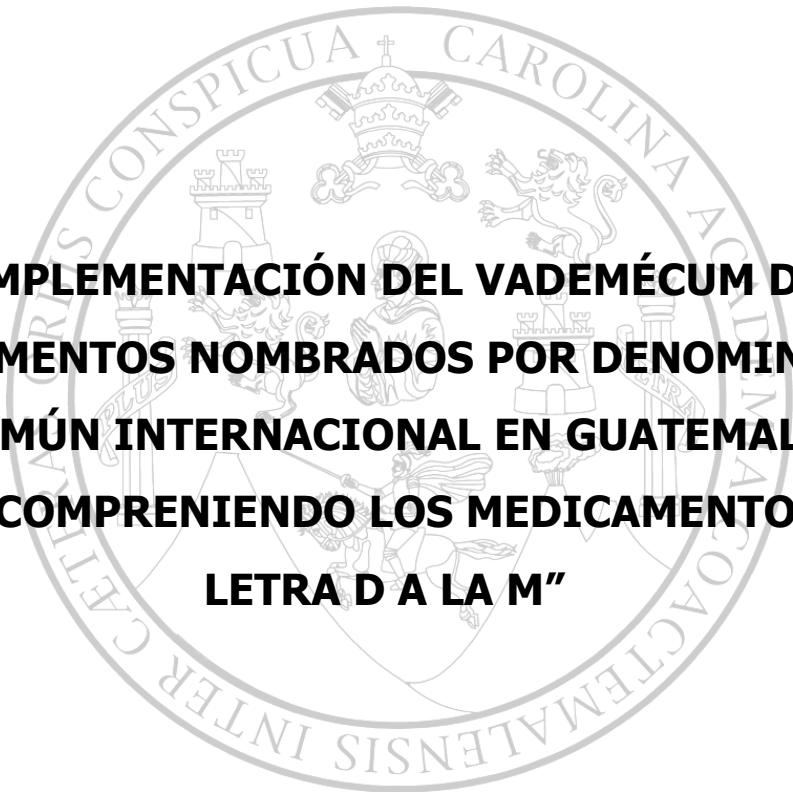
Andrea Susana Bárcenas Pineda

Claudia Nicté Morales Juárez

Químicas Farmacéuticas

Guatemala, agosto de 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**“IMPLEMENTACIÓN DEL VADEMÉCUM DE  
MEDICAMENTOS NOMBRADOS POR DENOMINACIÓN  
COMÚN INTERNACIONAL EN GUATEMALA  
FASE II, COMPRIENDO LOS MEDICAMENTOS DE LA  
LETRA D A LA M”**

Seminario de Investigación

Presentado por

Andrea Susana Bárcenas Pineda

Claudia Nicté Morales Juárez

Para optar al título de  
Químicas Farmacéuticas

Guatemala, agosto de 2013

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fayver Manuel de León Mayorga	Vocal IV
Br. Maily Graciela Córdova Audón	Vocal V

# DEDICATORIA

## POR ANDREA SUSANA BÁRCENAS PINEDA

A Dios:

Gracias Padre por el don de la vida, la familia maravillosa que me regalaste, las bendiciones de cada día y por permitirme culminar esta meta tan importante en mi vida.

A mis padres:

Sonia de Bárcenas y Vinicio Bárcenas; les agradezco con todo mi corazón el infinito amor demostrado en todo momento, el esfuerzo realizado y el apoyo incondicional que siempre me han brindado. Porque las palabras no bastan para expresarles lo que para mí significa el que me hayan dado la oportunidad de alcanzar esta meta en mi vida. Dios los bendiga siempre, LOS AMO.

A mis hermanos:

Alicia Azucena y Alex Daniel; por ser mi orgullo e inspiración para seguir adelante, por ser mis mejores amigos y permitirme compartir con ustedes cada momento de mi vida. LOS AMO.

A mi prometido:

Luis Alejandro Chávez; por el amor, apoyo y comprensión brindados desde el momento en que Dios me permitió conocerte. Por creer siempre en mí y por permitirme ser tan feliz a tu lado. TE AMO.

A mis abuelos:

Consuelo Saravia y Miguel Pineda (Q.E.P.D.) por su eterno amor, por apoyarme siempre en la búsqueda de mis metas, por sus consejos y sobre todo por estar presentes en cada momento de mi vida.

A mi primo:

Sergio Gabriel Pineda; por ser el angelito que llena mis días de alegría con tu inocencia, por llenarme de esperanzas para seguir adelante en todo momento y por ser mi mejor amigo para toda la vida.

A mis tíos y primos:

Liliana, Leonel, Marina, Raúl y Pamela por estar siempre pendientes de mí, por el cariño y apoyo brindado.

A mi bisabuela:

Fulgencia de Jesús Hernández por ser el pilar de nuestra familia y por enseñarme siempre a poner todo en manos de Dios.

A mi compañera de seminario:

Claudia Nicté Morales por tu amistad incondicional de todos estos años, por tu apoyo y por compartir conmigo tantas cosas, gracias por ser mi compañera en este día tan especial para ambas. Te quiero muchísimo.

A mis amigos:

En especial a Wendy Rosales, Susan, Mariel, Wendy Camey, Mariale, Rox, Benoni, Catty, Tello y Mili por su sincera amistad y apoyo, por compartir conmigo momentos tan especiales y animarme siempre a seguir adelante.

A todas las personas quienes de alguna u otra manera me apoyaron en la realización de este trabajo gracias por compartir conmigo este día tan especial.

## **DEDICATORIA**

### **POR CLAUDIA NICTÉ MORALES JUÁREZ**

El presente acto lo dedico

A DIOS:

Que me dio la oportunidad de vivir, de regalarme una familia maravillosa y por darme la sabiduría para culminar mi carrera.

A MI MADRE:

Jenny Juárez, con todo mi amor a ti que eres madre y padre, que me diste la vida y has estado conmigo en todo momento, gracias por creer en mí y darme una carrera para mi futuro. Te amo y...¡¡¡Lo logramos má!!!

A MIS ABUELITOS:

Nicolás y Alicia, abues los quiero mucho gracias por animarme en todo momento.

A MIS TÍOS:

Por todo su cariño y consejos que me ayudaron a lo largo de mi carrera, en especial a mi Tía Patty a quien quiero como a una madre.

A MIS PRIMOS:

Con todo mi cariño, en especial a Carlos quién ha sido mi ejemplo a seguir y a Luis Eduardo que es como mi hermanito, gracias por estar siempre conmigo, a todos los quiero mucho y más que primos son mis amigos.

A MIS AMIGOS:

Por su amistad sincera y desinteresada, por el apoyo que me brindaron a lo largo del camino, en especial a Andrea que gracias a su apoyo incondicional hemos culminado con éxito este seminario e hiciste de esta experiencia una de las mejores, te quiero mucho.

A todas aquellas personas que saben lo importantes que fueron durante mi vida estudiantil.



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por ser el pilar de nuestra formación académica.

A la Licda. Lorena Cerna:

Por compartir con nosotras sus conocimientos; por el apoyo, paciencia y dedicación brindados durante la realización de este seminario. Gracias a Dios por permitirnos conocer a una persona tan especial como usted quien además de asesorarnos nos ha brindado una amistad sincera y con sus consejos nos ha inspirado a seguir adelante siempre y ser agradecidas con las bendiciones que a diario recibimos. Que Dios la bendiga.

A la Licda. Yolanda Juárez y Licda. María Alejandra Ruiz:

Por la colaboración, apoyo e interés brindado durante la realización del presente trabajo de investigación.

Al Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos -CEGIMED-

# ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
4. Justificación	17
5. Objetivos	18
6. Materiales y Métodos	19
7. Resultados	22
8. Discusión de Resultados	25
9. Conclusiones	27
10.Recomendaciones	28
11.Referencias	29
12.Anexo 1	34

## I. RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo la elaboración de la Fase II del Vademécum comprendiendo los medicamentos con denominación común internacional de las letra D a la M, teniendo como principal objetivo proporcionar al profesional de salud información confiable basada en referencias científicas y actualizadas acerca de los medicamentos registrados en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– en Guatemala, aportando así una nueva fuente de información.

Se realizaron monografías de los medicamentos incluyendo estructura química, indicaciones terapéuticas, nombre del principio activo, nombre químico, farmacocinética, farmacodinamia, interacciones farmacológicas, dosis, reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones, advertencias especiales, intoxicación y tratamiento de la intoxicación.

Se determinó que el Vademécum servirá como una fuente de información farmacológica científica y actualizada, que contribuirá como referencia bibliográfica para el Centro de Información de Medicamentos -CEGIMED-, en la cual se podrá consultar información farmacológica científica para los medicamentos por Denominación Común Internacional (DCI), de las letras D a la M.

## **II. INTRODUCCIÓN**

Un vademécum farmacológico es un material didáctico que recoge y sintetiza muchos de los avances que han ocurrido en el campo de la farmacología en los últimos años. (VAM, 2009)

Es evidente que conforme avanza el conocimiento y aumenta el arsenal farmacológico crece de manera exponencial el volumen de información disponible, lo cual rebasa la capacidad individual, tanto de expertos como de médicos en ejercicio. (VAM, 1999)

La Fase II del Vademécum de medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional (DCI) registrados en Guatemala, comprendiendo los medicamentos de la letra D a la M está dirigido al personal de salud y tiene como objetivo brindar información confiable basada en referencias científicas y actualizadas acerca de los medicamentos en mención en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– en Guatemala.

Se procedió a elaborar un vademécum farmacológico tomando como referencia la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– actualizada hasta el día 12 de enero de 2012.

### **III. ANTECEDENTES**

#### **A. Uso racional de medicamentos:**

La Organización Mundial de la Salud –OMS– definió el Uso Racional de Medicamentos de la siguiente forma: “El uso racional de los medicamentos exige que los pacientes reciban los medicamentos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis que se ajusten a sus requerimientos individuales, durante un periodo adecuado y al costo más bajo posible para ellos y para la comunidad”. (OMS, 2006) Dicha definición abarca el uso de buena calidad (es decir, correcto y apropiado) de los medicamentos por parte de quienes los prescriben y de quienes los consumen, concepto que incluye la observancia del tratamiento.

El uso racional de los medicamentos en todas las afecciones médicas es fundamental para que se pueda ofrecer acceso universal a una atención sanitaria adecuada, para que se cumplan los derechos humanos relacionados con la salud y para que se logren los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con la salud. (OMS, 2006)

El alcance del uso racional o de buena calidad de los medicamentos abarca la eliminación de su sobreutilización e infrautilización, así como la inobservancia del tratamiento, especialmente en los trastornos crónicos como diabetes e hipertensión y enfermedades infecciosas como SIDA. (OMS, 2006)

El uso racional de los medicamentos en un contexto biomédico incluye criterios tales como: un medicamento prescrito, dispensado y utilizado correctamente, prescripción basada en consideraciones médicas sólidas, medicamento apropiado desde el punto de vista de eficacia, seguridad e idoneidad para el paciente, posología, administración y duración del tratamiento apropiadas, paciente apropiado es decir que no existan contraindicaciones y la probabilidad de reacciones adversas sea mínima, dispensación correcta que incluya información para el paciente sobre los medicamentos prescritos, y que el paciente cumpla con el tratamiento.

El prescriptor ha de decidir basándose en una información actualizada de bibliografías confiables de los medicamentos y la terapéutica, que tratamiento se requiere para conseguir el objetivo deseado en cada paciente, luego de la decisión de tratar al paciente con medicamentos se selecciona el mejor fármaco para cada paciente individual basándose en consideraciones de eficacia, seguridad, idoneidad y costo.

## **B. Uso irracional de medicamentos:**

La Organización Mundial de la Salud –OMS– calcula que más de la mitad de los medicamentos se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada, y que la mitad de los pacientes no los toman correctamente. Este uso incorrecto puede adoptar la forma de un uso excesivo, insuficiente o indebido de medicamentos de venta con o sin receta. (OMS, 2010)

Entre los problemas frecuentes del uso irracional de medicamentos se encuentran:

1. La polifarmacia (consumo de demasiados medicamentos);
2. El uso excesivo de antibióticos e inyecciones;
3. La prescripción no ajustada a directrices clínicas;
4. La automedicación inapropiada.

## **C. Consecuencias del uso incorrecto de los medicamentos:**

El uso incorrecto de los medicamentos ocurre en todos los países, es nocivo para los pacientes y constituye un desperdicio de recursos. Entre sus consecuencias se encuentran:

- a) **La resistencia a los antimicrobianos:** El uso excesivo de antibióticos aumenta la resistencia a los antimicrobianos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga las enfermedades y las estancias hospitalarias, y puede llegar a causar la muerte. (OMS, 2010)
- b) **Las reacciones adversas a los medicamentos y los errores de medicación:** Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte. (OMS, 2010)
- c) **El desperdicio de recursos:** La compra de medicamentos directamente por el usuario puede causar graves dificultades económicas a los pacientes y a sus familias. Si los medicamentos no se prescriben y usan adecuadamente, se desperdician fondos públicos y personales. (OMS, 2010)
- d) **La pérdida de confianza del paciente:** El uso excesivo de medicamentos escasos contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual merma la



confianza del paciente. Los malos resultados sanitarios debidos al uso inadecuado de los medicamentos también pueden reducir la confianza.

(OMS, 2010)

#### **D. Factores que contribuyen al uso incorrecto de los medicamentos:**

1. Falta de conocimientos teóricos y prácticos.
2. Promoción de los medicamentos inapropiada y contraria a la ética por parte de las empresas farmacéuticas.
3. Beneficios de la venta de medicamentos.
4. Disponibilidad de medicamentos sin restricciones. Venta libre de medicamentos de manera excesiva, conduce a la automedicación inapropiada y a la inobservancia de los regímenes posológicos.
5. Sobrecarga de trabajo del personal sanitario.
6. Medicamentos inasequibles.
7. Inexistencia de políticas farmacéuticas nacionales coordinadas.

#### **E. Estrategias para mejorar el uso de los medicamentos:**

Las estrategias para hacer frente al uso irracional de medicamentos son de tipo educativo, gerencial o regulatorio. Cualquiera que sea el método elegido

para codificar la utilización de los medicamentos, debe centrarse en los factores básicos del problema recurriendo a fuentes bibliográficas actualizadas y confiables así como a canales de comunicación fiables para así poder transmitir cierto número de mensajes básicos. (OMS, 2002)

## **F. Documentos farmacológicos que aportan beneficio al uso racional de medicamentos:**

**a) Guía de medicamentos:** Una guía de medicamentos contiene información detallada sobre la farmacología, farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los medicamentos de una forma clara y concisa, donde cada medicamento está clasificado por grupo terapéutico. Este documento proporciona información sobre vía de administración, concentración, presentación, modo de preparación, tamaño del vial, volumen a diluir, soluciones masivas compatibles, estabilidad, administración e interacciones con otros medicamentos. (Girón, 1997)

**b) Lista básica de medicamentos:** La lista básica de medicamentos es un documento en el cual se detallan todas las presentaciones de los medicamentos utilizados para el tratamiento farmacológico de un hospital, proporcionando información sobre el medicamento nombrado por

Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, presentación (concentración) y almacenamiento. El objetivo principal es asegurar la existencia de productos para la morbilidad atendida, así como la optimización de los recursos con que dispone un hospital. (Girón, 1997)

**c) Formulario terapéutico:** Un formulario terapéutico contiene una recopilación de productos farmacéuticos aprobados para la utilización del tratamiento farmacológico, su objetivo es guiar al profesional que prescribe medicamentos, proveyéndole una gama de medicamentos disponibles para tratar los diferentes casos clínicos que se le presenten y utilizándose como un instrumento de selección.

Un formulario terapéutico contiene monografías que proporcionan información farmacológica sobre los medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional, presentación disponible en el hospital, clasificación farmacológica y terapéutica, clasificación de riesgo en embarazo, lactancia, indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas, vía de administración y dosis. (Girón, 1997)

**d) Guía farmacológica:** Una guía farmacológica contiene información resumida sobre un número selecto de medicamentos tomando como base,

por lo general una lista de medicamentos esenciales, no es un compendio completo, ni habitualmente cubre todos los medicamentos en el mercado. Es más bien una referencia práctica que contiene información selecta de relevancia para el prescriptor, el dispensador, la enfermera o cualquier otro tipo de trabajador sanitario, y sirve de apoyo para una gestión correcta de los medicamentos y el uso racional de los mismos. Comúnmente una guía farmacológica incluye el nombre de los principios activos con la Denominación Común Internacional de un medicamento, sus indicaciones de uso, posología, contraindicaciones, efectos secundarios e información importante que debe darse al paciente. (OMS, 2002)

**e) Monografía de medicamentos:** Una monografía provee información sobre: grupo terapéutico, indicaciones, mecanismo de acción, uso en embarazo y lactancia (según la –FDA–, *Food and Drug Administration*), precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas de los medicamentos, interacciones, estabilidad de los productos farmacéuticos, concentración, pH de la solución, almacenamiento e incompatibilidades fisicoquímicas. (Agvik, 2007)

**f) Vademécum:** El vademécum es una obra de referencia que contiene las nociones más importantes de los medicamentos. Por ello destacan

particularmente los que utilizan los profesionales sanitarios para consultar sobre presentaciones, composiciones y las principales indicaciones de los medicamentos. Este documento se mantiene constantemente a la mano para su consulta. La frase viene del latín y significa "ir conmigo".

**g) Calidad de información de medicamentos:** La variedad de fuentes y formatos de información, tales como revistas impresas y electrónicas, bases de datos, libros, etc., se clasifica en fuentes primarias, secundarias y terciarias. (Dáder, Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008)

**Tabla I.** Clasificación tradicional de las fuentes de información. (Dáder, Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008)

<b>Fuentes Primarias</b>	Artículos originales y estudios científicos.
<b>Fuentes Secundarias</b>	Sistemas que recogen las referencias bibliográficas y/o resúmenes de artículos publicados en la literatura científica.
<b>Fuentes Terciarias</b>	Recopilación seleccionada, evaluada y contrastada de la información publicada en artículos originales.

La expansión de las nuevas tecnologías de información y principalmente Internet, ha proporcionado un acceso masivo y en un mismo "lugar" a estas fuentes de información. La determinación de las fuentes de información más apropiadas y efectivas para su utilización en un determinado contexto

requiere del conocimiento de sus características y diferencias. En este sentido, más que tipificar el origen o la forma como se presenta la fuente, se deben considerar las características fundamentales de la investigación en las publicaciones consultadas. (Dáder, Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008)

**h) Búsqueda de información basada en evidencia científica:** El

conocimiento científico se caracteriza por su creciente volumen y rápida acumulación, lo que dificulta su integración en la práctica profesional. En este sentido, los farmacéuticos, al igual que otros profesionales del área de la salud, necesitan encontrar información fiable "en tiempo real" y, por tanto, deben desarrollar la capacidad de localizar y acceder a información actualizada y oportuna que fundamente sus intervenciones. La información fácilmente accesible con evidencia actualizada debe ser un estándar en la atención sanitaria y de manera especial para la Atención Farmacéutica. Por tanto, se requiere de conocer y utilizar herramientas de búsqueda de información, basadas en la evidencia científica, que sean ágiles, concretas y fiables. (Dáder, Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008)

## **G. Estudios previos:**

Los vademécum son las fuentes tradicionales que recogen información sobre las especialidades farmacéuticas y sobre los principios activos que las componen. Por lo que se dispuso la realización de la implementación del vademécum de medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional en Guatemala, siendo ésta la Fase II, comprendiendo los medicamentos de la letra D a la M.

En Guatemala se han realizado trabajos de investigación enfocados a proporcionar información para brindar mejor atención clínica en relación al uso racional de medicamentos. Entre los trabajos realizados con estos propósitos se pueden citar:

1. Agvik España, Claudia Esperanza. (2007) Elaboración de lista básica de medicamentos y elaboración y validación de una guía farmacológica dirigida a personal de enfermería del Hospital Nacional Rodolfo Robles de Quetzaltenango.
2. Corado Jiménez, Boris Iván. (2007) Guía farmacológica dirigida al personal auxiliar de enfermería de los centros y puestos de salud que integran la Dirección de Área de Salud de Quetzaltenango.

3. Elisa Beatriz Ríos Carredano. (2006) Revisión y actualización de la lista básica y formulario terapéutico del Hospital Roosevelt.
4. García Guzmán, Reina Consuelo. (2005) Guía farmacológica dirigida a personal médico, enfermeras y auxiliares de enfermería del Hospital Nacional de Salamá, Baja Verapaz.
5. García Guzmán, R. (2005). Guía Farmacológica dirigida a personal médico, enfermeras y auxiliares de enfermería del Hospital Nacional de Salamá Baja Verapaz.
6. García Romero, Astrid Vanessa. (2008) Elaboración y evaluación de una guía farmacológica de la lista básica de medicamentos del Hospital Distrital de Poptún, Petén. Dirigida a personal médico y enfermeras graduadas.
7. López Leal, Pamela. (1999). Guía Farmacológica dirigida a auxiliares de enfermería de servicios clínicos de adultos del Hospital Roosevelt.
8. Macario Alvarado, Mathilde Alfonsina. (1998) Evaluación del uso de medicamentos que son administrados por los padres de familia a sus niños, que acuden al área de consulta externa de la emergencia del hospital regional de Zacapa.
9. Méndez Dardón, R. (2001). Guía Farmacoterapéutica del Hospital Nicolasa Cruz.



10. Mijangos Sandoval, Flor de María. (1999) Guía farmacológica dirigida a auxiliares de enfermería de los servicios clínicos del departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

## **IV. JUSTIFICACIÓN**

Se ha observado una cultura de automedicación y de uso errado e innecesario de medicamentos. Esta costumbre se aumenta por la falta de información dirigida a los profesionales del área de salud lo cual ocasiona fallas en la prescripción y en el uso racional de los medicamentos.

Debido a que la farmacología es uno de los campos de las ciencias médicas que evoluciona con mayor rapidez y a la importancia que tiene el manejo correcto de los mismos para la salud de la población, ha surgido la necesidad de crear un documento que proporcione información científica, útil, concisa, imparcial y actualizada acerca de los medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional en Guatemala.

Las propiedades farmacológicas, indicaciones, nombre del principio activo, nombre químico, farmacocinética, farmacodinamia, interacciones farmacológicas, dosis, reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones, advertencias especiales, estructura química, intoxicación y tratamiento de la intoxicación incluidos en el Vademécum se presentan a manera de fichas monográficas; con el objetivo de facilitar el aprendizaje.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo general:**

Proporcionar al profesional información confiable basada en referencias científicas y actualizadas acerca de los medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional registrados en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– en Guatemala.

### **B. Objetivos específicos:**

1. Elaborar un vademécum con monografías farmacológicas de productos farmacéuticos nombrados por Denominación Común Internacional en Guatemala.
2. Proporcionar información completa e imparcial sobre los medicamentos registrados en Guatemala
3. Aportar una nueva fuente de información basada en referencias bibliográficas actualizadas.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo:**

Base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– de medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional registrados en Guatemala.

### **B. Materiales:**

#### **1. Recursos humanos:**

Asesora: M.Sc. Lorena Cerna

Investigadores:

Br. Andrea Susana Bárcenas Pineda

Br. Claudia Nicté Morales Juárez

#### **2. Recursos materiales:**

- a) Referencias científicas actualizadas que contengan la información necesaria para realizar el vademécum (Martindale, USP DI, Lacy, entre otros), que se encuentran en el Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos –CEGIMED–.

- b) Base de datos actualizada al 12 de Enero de 2012 por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS–, Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.
- c) Hojas de papel bond.
- d) Tinta para impresora.
- e) Fólder.
- f) Fastener.
- g) Sacabocados.

### **3. Recursos tecnológicos:**

- a) Fotocopiadora.
- b) Computadora.
- c) Scanner.
- d) Impresora.
- e) Internet.
- f) Energía eléctrica.

### **C. Métodos:**

1. Obtención de la base de datos de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– registrados en Guatemala.

2. Revisión de referencias actualizadas de los principios activos de los medicamentos registrados en Guatemala, clasificados según su Denominación Común Internacional.
3. Recopilación de información farmacológica de los principios activo de los medicamentos registrados en Guatemala, clasificados según su Denominación Común Internacional.
4. Simplificación de la información recopilada de cada medicamento registrado en Guatemala, clasificado según su Denominación Común Internacional.
5. Elaboración final de cada monografía de los medicamentos registrados en Guatemala, clasificados según su Denominación Común Internacional.
6. Revisión de cada monografía de los medicamentos registrados en Guatemala, clasificados según su Denominación Común Internacional.
7. Elaboración de la Fase II del Vademécum de medicamentos nombrados por Denominación Común Internacional registrados en Guatemala, comprendiendo los medicamentos de la letra D a la M y utilizando referencias científicas disponibles en el Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos –CEGIMED–.

## **VII. RESULTADOS**

Es la elaboración del Vademécum de las monografías de los medicamentos comprendiendo de la letra D a la M, nombrados por Denominación Común Internacional registrados en Guatemala. (Ver Anexo 1)

## **VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

El presente trabajo surgió al observar la demanda de consultas solicitando información relacionada con información farmacológica sobre distintos medicamentos comercializados en Guatemala al Centro de Información de Medicamentos -CEGIMED-, y debido a que no se contaba con una fuente bibliográfica científica que reuniera todos los aspectos más buscados por los distintos tipos de consultantes.

Luego se procedió a delimitar el grupo de medicamentos a trabajar en la segunda fase del Vademécum, quedando seleccionadas de la letra D a la letra M de la base actualizada de medicamentos registrados en Guatemala del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-.

Para la realización de las monografías se tomaron en cuenta las referencias bibliográficas disponibles más consultadas, pero también se tomó en cuenta que estuvieran actualizadas y que brindaran información científica.

También fue de gran importancia trabajar la información en base al principio activo, debido a que la mayoría de personas, incluyendo los profesionales de la salud, consultan la información farmacológica en fuentes comerciales; las cuales



muchas veces brindan información inadecuada, inexistente, incorrecta o que beneficie a sus propios productos.

Se determinaron las bibliografías que se consultarían para la elaboración de las monografías del vademécum, se procedió a realizar las monografías de manera individual para cada medicamento, las monografías incluyeron la siguiente información: Nombre por DCI, nombre químico, estructura química, farmacocinética, mecanismo de acción, dosis, efectos adversos, contraindicaciones, precauciones, intoxicación y tratamiento, interferencias analíticas e interacciones medicamentosas.

Es muy importante tener a la mano la información que los distintos consultantes solicitan debido a que en ocasiones puede ser una consulta de urgencia, en la cual no se dispone de mucho tiempo para buscar la información; y debido también a que cada vez aumenta más la cantidad de consultas para trabajar.

## **IX. CONCLUSIONES**

1. El Vademécum incluye los aspectos farmacológicos más importantes a saber sobre los medicamentos registrados en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS- de Guatemala.
2. Disponer una fuente de información científica útil para el equipo de salud de Guatemala, con el respaldo del Centro de Información de Medicamentos - CEGIMED- y con los consultantes ya que se contará con una nueva referencia bibliográfica.
3. La información recopilada es de carácter científico lo que permite que la misma sea confiable y segura, ya que no se incluye ningún tipo de información de medicamentos de marca.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Socializar la existencia de un vademécum científico para utilizarlo como fuente de consulta del equipo de salud de las instituciones de Guatemala.
2. Actualizar el vademécum en base a los nuevos medicamentos que se registren y alertas a nivel nacional e internacional de los productos ya registrados en Guatemala.

## XI. REFERENCIAS

Agvik España, Claudia Esperanza. Elaboración de lista básica de medicamentos y elaboración y validación de una guía farmacológica dirigida a personal de enfermería del Hospital Nacional Rodolfo Robles de Quetzaltenango. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2007.  
Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2592.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2592.pdf)

Bello, Andrés. Vademécum Farmacológico-Clinico. Editorial Andrés Bello. 1991.  
Disponible en: <http://books.google.com.gt/books?id=zx31XEGsl9gC&pg=PP7&dq=que+es+un+vademecum+farmaceutico&hl=es&sa=X&ei=p6NiT8HGOMnWtgf2-o2UCA&ved=0CDcQ6AEwAQ#v=onepage&q=que%20es%20un%20vademecum%20farmaceutico&f=false>.

Carranza, R. R. (1999). *Vademécum Académico de Medicamentos* (3a edición ed.). México: McGraw Hill.

Carranza, R. R. (2009). *Vademécum Académico de Medicamentos* (5a edición ed.). México: McGraw Hill.

Corado Jiménez, Boris Iván. Guía farmacológica dirigida al personal auxiliar de enfermería de los centros y puestos de salud que integran la Dirección de Área de Salud de Quetzaltenango. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2007. Tesis (Químico Farmacéutico) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.

Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2563.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2563.pdf)

Dáder, M. J., Muñoz, P. A., & Martínez-Martínez, F. (2008). *Atención Farmacéutica conceptos, procesos y casos prácticos*. Madrid: Promoción & prevención Farmacéutica Universidad de Antioquia.

Elisa Beatriz Ríos Carredano. Revisión y actualización de la lista básica y formulario terapéutico del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2006. Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.

Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2392.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2392.pdf)

García Guzmán, Reina Consuelo. Guía farmacológica dirigida a personal médico, enfermeras y auxiliares de enfermería del Hospital Nacional de Salamá, Baja Verapaz. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2005.

Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala – USAC–

Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2325.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2325.pdf)

García Romero, Astrid Vanessa. Elaboración y evaluación de una guía farmacológica de la lista básica de medicamentos del Hospital Distrital de Poptún, Petén. Dirigida a personal médico y enfermeras graduadas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2008. Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.

Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2681.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2681.pdf)

Girón, N. Rodríguez de Biittner, M. 1997. Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: selección y formulario de medicamentos. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología Organización Panamericana de la Salud –OPS–. Pp. 5,6.

López Leal, Pamela. Guía farmacológica dirigida a auxiliares de enfermería de los servicios clínicos de adultos del hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 1999. Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.

Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_1983.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_1983.pdf)

Macario Alvarado, Mathilde Alfonsina. Evaluación del uso de medicamentos que son administrados por los padres de familia a sus niños, que acuden al área de consulta externa de la emergencia del hospital regional de Zacapa. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–. 1998. Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_1912.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_1912.pdf)

Management Science for Health, Inc. En colaboración con la Organización Mundial de la Salud –OMS– y la Organización Panamericana de la Salud –OPS–. Traducción Universidad Carlos III de Madrid. 2002. La Gestión del Suministro de Medicamentos. Pp.494-502.

Mijangos Sandoval, Flor de María. Guía farmacológica dirigida a auxiliares de enfermería de los servicios clínicos del departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 1999. Tesis (Química Farmacéutica) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_1987.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_1987.pdf)

Organización Mundial de la Salud –OMS–. 2006 Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud –OMS–. EB118/6.  
Disponibile en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB118/B118\\_6-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_6-sp.pdf)

Organización Mundial de la Salud –OMS–, 2010. Medicamentos: uso racional de medicamentos.  
Disponibile en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>

Sicajá Cruz, César Augusto. Implementación de una base de datos de los productos farmacéuticos registrados en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–, 2005. Tesis (Químico Farmacéutico) Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.  
Disponibile en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2306.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2306.pdf)

Sosa Ramírez, Marco Tulio. Guía de atención básica y uso de medicamentos, guía de aprendizaje para personal de puestos y centros de salud. Guatemala, 2005. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS–.



## XII. ANEXO 1

Vademécum Fase II de las monografías de los medicamentos comprendiendo de la letra D a la M, nombrados por Denominación Común Internacional registrados en Guatemala.

### D

Dabigatran etexilato mesilato  
 Dacarbazina  
 Dactinomicina  
 Danazol  
 Darunavir  
 Deferasirox  
 Degarelix  
 Desloratadina  
 Desmopresina  
 Desvenlafaxina  
 Desametasona  
 Desmedetomidina  
 Dexpantenol  
 Dexrazoxano  
 Dextrano 70  
 Diazepam  
 Diclofenaco  
 Dicloxacilina  
 Didanosina  
 Difenhidramina  
 Digoxina  
 Diltiazem  
 Dimenhidrinato  
 Dinoprostona  
 Dipiridamol  
 Diprofilina  
 Disulfiram  
 Dobutamina

Docetaxel  
 Donepezilo  
 Dopamina  
 Doripenem  
 Dornasa alfa  
 Doxazosina  
 Doxiciclina  
 Droperidol  
 Duloxetina

### E

Econazol  
 Efavirenz  
 Emtricitabina  
 Enalapril  
 Enfuvirtida  
 Enoxaparina sódica  
 Entacapona  
 Epinefrina  
 Eplerenona  
 Epoetinas  
 Ergotamina  
 Eritromicina  
 Erlotinib  
 Ertapenem  
 Escitalopram  
 Esomeprazol  
 Espiramicina  
 Espironolactona

Estavudina  
 Estradiol  
 Estreptoquinasa  
 Etanercept  
 Etopósido  
 Etoricoxib  
 Etravirina  
 Everolimus  
 Exemestano  
 Exenatida  
 Ezetimiba

## F

Factor antihemofílico (humano)  
 Factor antihemolítico recombinante  
 Factor IX  
 Factor VIIa recombinante  
 Fanciclovir  
 Famotidina  
 Felodipina  
 Fenilbutazona  
 Fenilefrina  
 Fenitoína  
 Fenobarbital  
 Fenofibrato  
 Fentanilo  
 Fentermina  
 Fexofenadina  
 Filgrastim  
 Finasterida  
 Fluconazol  
 Fludarabina  
 Flufenazina  
 Flumazenil  
 Fluoresceína  
 Fluorometolona  
 Fluorouracilo  
 Fluoxetina  
 Flurbiprofeno

Flutamida  
 Fluvastatina  
 Fluoxamina  
 Fondaparinux  
 Formoterol  
 Fosamprenavir  
 Fosaprepitant  
 Fosfato de cloroquina  
 Fosfomicina  
 Fulvestrant  
 Furosemida

## G

Gabapentina  
 Galantamina  
 Gemcitabina  
 Gemfibrozilo  
 Gentamicina  
 Glimepirida  
 Glucagón  
 Gonadotropina coriónica humana  
 Goserelina  
 Granisetron  
 Griseofulvina  
 Guaifenesina

## H

Haloperidol  
 Hemifumarato de aliskirén  
 Heparina  
 Hialuronato  
 Hidroclorotiazida  
 Hidrocortisona  
 Hidroxizina  
 Hidroxocobalamina  
 Hierro sacarosa

**I**

Ibandronato  
Idarrubicina  
Imatinib  
Imipramina  
Indapamida  
Indinavir  
Indometacina  
Infliximab  
Inmunoglobulina Rho D  
Irbesartán  
Isoniazida

**K**

Ketoconazol  
Ketoprofeno  
Ketorolaco  
Ketotifeno

**L**

Lactulosa  
Lamivudina  
Lamotrigina  
Lansoprazol  
Lapatinib  
Leflunomida  
Lenalidomida  
Letrozol  
Leucovorin cálcico  
Levetiracetam  
Levocetirizina  
Levofloxacino

Levonorgestrel  
Levotiroxina  
Lidocaína  
Linezolid  
Lisinopril  
Loperamida  
Loratadina  
Lorazepam  
Losartán  
Loteprednol  
Lovastatina

**M**

Manitol  
Mebendazol  
Medroxiprogesterona  
Metformina  
Metilprednisolona  
Metimazol  
Metocarbamol  
Metoclopramida  
Metotrexato  
Metoxaleno  
Metronidazol  
Miconazol  
Midazolam  
Misoprostol  
Mitomicina  
Mitoxantrona  
Mometasona  
Montelukast  
Morfina  
Mupirocina

---

Andrea Susana Bárcenas Pineda

Autora

---

Claudia Nicté Morales Juárez

Autora

---

M.Sc. Lorena del Carmen Cerna Vásquez

Asesora

---

M.Sc. María Alejandra Ruíz Mayén

Revisora

---

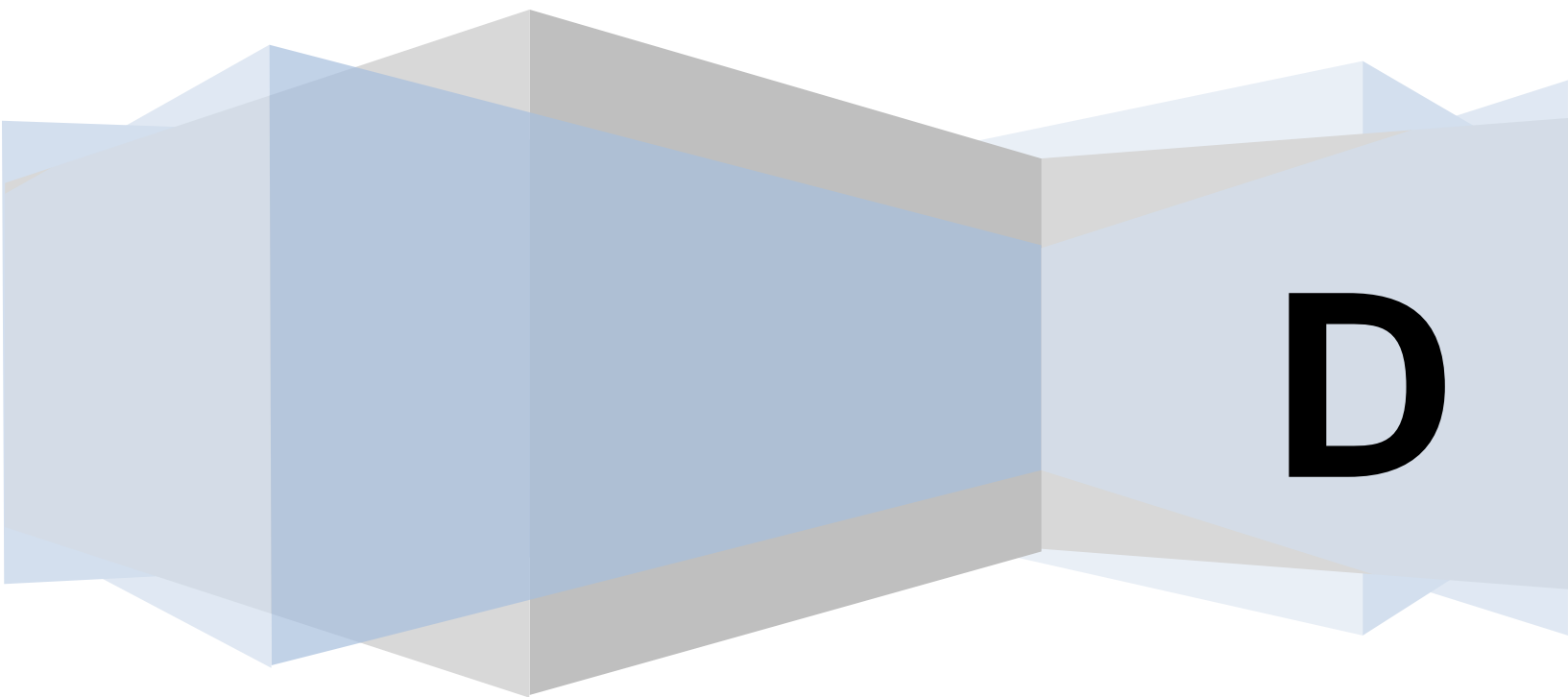
Licda. Yolanda Juárez

Revisora

---

Licda. Lucrecia Martínez de Haase

Directora de Escuela de Química Farmacéutica



## DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dabigatrán Etexilato Mesilato

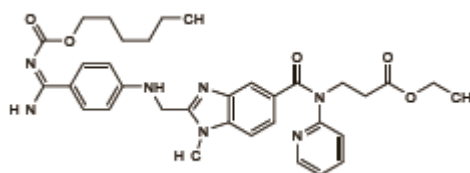
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Etil 3 - ([2 - ([4 ((hexiloxi) carbonil] amino) imino metil) fenil] metil amino))-1-metil-1H-bencimidazol-5-il] carbonil] (piridin-2-il) amino) propanoato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fármacos Cardiovasculares.  
Inhibidor directo de la trombina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1-2</sup>:

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica.

Reducción del riesgo de derrame cerebral o apoplejía en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Después de la administración de una dosis oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de etexilato es del 6.5%, aproximadamente.

Las concentraciones de dabigatrán después de dosis de 220 mg son de 270 ng/mL (80-460 ng/mL). A las 24 horas después de la última dosis, se detectan todavía concentraciones de 40 ng/mL. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Dabigatrán tiene una baja unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en forma limitada a los activos conjugados de acilglucoronidos; aproximadamente el 85% de la dosis es excretada de forma inalterada en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 12 a 17 horas. El dabigatrán se elimina mediante diálisis.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Dabigatrán se administra como el mesilato del profármaco dabigatrán etexilato.



La dosis habitual oral de dabigatran es el equivalente a 110 mg de dabigatran etexilato administrado de 1 a 4 horas después de finalizada la cirugía, seguido por 220 mg una vez al día. Cuando se administra conjuntamente con Amiodarona o Verapamil la dosis debe reducirse a 150 mg una vez al día.

La dosis también debe reducirse en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento deberá continuar por un total de 10 días después de un reemplazo de rodilla y de 28 a 35 días después de un reemplazo de cadera.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:**

Está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al dabigatrán.

Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min)

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.

Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.

Insuficiencia o enfermedad hepática.

Tratamiento concomitante con quinidina.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>3</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** Categoría C

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>3</sup>:**

No se recomienda el uso concomitante del dabigatrán con fármacos que afectan a la coagulación, tales como heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona y antagonistas de la vitamina K. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

Se recomienda reducir la dosis de dabigatrán a 150 mg diarios cuando se administra amiodarona de forma concomitante.

Debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINES con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como verapamilo, claritromicina y otros. La quinidina está contraindicada cuando se administra el dabigatrán

Los inductores potentes de glicoproteína-P como rifampicina pueden disminuir los niveles plasmáticos de dabigatrán y, por lo tanto, su eficacia. Debe tenerse precaución al administrar estos medicamentos conjuntamente.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



### EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

Los efectos secundarios observados con más frecuencia han sido los episodios de sangrado. Otros efectos adversos encontrados con frecuencia son: vómitos, náusea, estreñimiento, insomnio, edema periférico y secreción de la herida.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 37<sup>th</sup> Edition. 2011 Pp. 1381.
2. FDA U.S. Food And Drug Administration. (s.f.). Recuperado el 18 de mayo de 2013, de <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm333300.htm>.
3. Vademecum de la A a la Z. (s.f.). Recuperado el 18 de mayo de 2013, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d077.htm>.



## DACARBAZINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dacarbazina

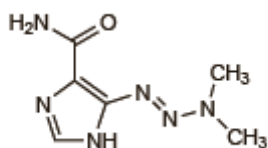
### NOMBRE QUÍMICO<sup>4</sup>:

5 - (3,3-Dimetiltriaceno) imidazol-4-carboxamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>3</sup>:

Agente antineoplásico alquilante.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>4</sup>:



### INDICACIONES<sup>3</sup>:

Tratamiento de melanoma maligno, enfermedad de Hodgkin.

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

Es un agente alquilante que al parecer forma iones de metilcarbonylo que ataca grupos nucleofílicos en el ADN; produce uniones cruzadas entre cadenas de

ADN, ARN y proteínas, el mecanismo de acción exacto aún no se conoce con claridad.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La dacarbazina se absorbe escasamente en el tubo digestivo. Administrada mediante inyección intravenosa se distribuye rápidamente, con una semivida de eliminación plasmática inicial de unos 20 minutos; se ha descrito que la semivida de eliminación terminal es de unas 5 horas. El volumen de distribución es mayor que el contenido de agua corporal, lo que sugiere la localización en algunos tejidos del organismo, y es probable que sea principalmente el hígado. Sólo del orden de un 5% se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica en un porcentaje limitado; en el LCR es de aproximadamente un 14% de la concentración plasmática. La dacarbazina se metaboliza ampliamente en el hígado por el sistema de isoenzimas del citocromo P450 en el metabolito activo 5-(3-metil-1-triazeno)imidazol-4-carboxamida (MTIC), que se descompone de forma espontánea en el metabolito principal 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC). Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta inalterada por la orina por secreción tubular.



### DOSIS<sup>3</sup>:

La dacarbazina se administra por vía intravenosa. Las inyecciones pueden administrarse durante 1 o 2 minutos. La solución reconstituida puede ser diluida de nuevo en un volumen máximo de 300 ml de glucosa al 5% o cloruro sódico al 0.9%, y se administra en perfusión durante 15 a 30 minutos.

Se deben consultar los detalles sobre las dosis en regímenes combinados. Algunos regímenes incluyen:

**Intraarterial** (vía no autorizada): 50 a 400 mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 días.

#### IV:

Enfermedad de Hodgkin, ABVD: 375 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15 cada 4 semanas o 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días.

Melanoma metastásico (solo o en combinación con otros agentes): 150 a 250 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 5 cada 3 a 4 semanas.

Melanoma metastásico (dosis no autorizada): 850 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

#### Ajuste de dosis en disfunción

**renal:** los registros aprobados por la FDA no contiene lineamientos para ajustar la dosis en disfunción renal. Los siguientes han sido usados por algunos clínicos (Kintzel, 1995):

Cl<sub>cr</sub> 46 a 60 mL/min: administrar 80% de la dosis.

Cl<sub>cr</sub> 31 a 45 mL/min: administrar 75% de la dosis.

Cl<sub>cr</sub><30 mL/min: administrar 70% de la dosis.

**Ajuste de la dosis en disfunción hepática:** los registros aprobados por la FDA no contienen lineamientos para ajustar la dosis en disfunción renal. Puede producir hepatotoxicidad; vigilar de cerca la aparición de signos de toxicidad.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

Hipersensibilidad a la dacarbazina o a cualquier componente de la formulación.

**Medicamento en alerta máxima:** el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) incluye a este medicamento (administración epidural) en su lista de fármacos con alto riesgo de causar daño a un paciente si se usan de manera equivocada.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>3</sup>:

**Evitar el uso concomitante:** Evitar el uso concomitante de dacarbazina con cualquiera de los siguientes: Vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (BCG), natalizumab, pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

**Aumento de efecto/toxicidad:** Dacarbazina puede aumentar las concentraciones/efectos de: leflunomida; natalizumab; vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de dacarbazina pueden aumentar por: inhibidores de CYP1A2 (moderado);



inhibidores de CYP1A2 (fuerte);  
inhibidores de CYP2E1 (moderado);  
inhibidores de CYP2E1 (fuerte);  
inhibidores de la MAO;  
pimecrolimus; tacrolimus (tópico);  
trastuzumab.

Disminución del efecto: Dacarbazina  
puede reducir las  
concentraciones/efectos de:  
inductores de CYP1A2 (fuerte);  
equinácea; sorafenib.

Con etanol: Evitar etanol (debido a  
irritación gastrointestinal).

Con herbolaria/nutracéuticos: evitar  
dong quai, hierba de San Juan  
(pueden producir fotosensibilidad).

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>5</sup>:

Las siguientes alteraciones en  
pruebas de laboratorio han sido  
seleccionadas en base a su  
potencial importancia clínica  
(posible efecto en paréntesis  
cuando sea apropiado) – No  
necesariamente inclusivo (>> =  
mayor importancia clínica).

Con la fisiología/valores de pruebas  
de laboratorio:

*Alanina aminotransferasa (ALT  
[SGPT])* ó

*Fosfatasa alcalina* ó

*Aspartato aminotransferasa (AST  
[SGOT])* ó

(Los valores séricos pueden  
aumentar transitoriamente; pueden  
indicar hepatotoxicidad).

*Nitrógeno de urea en sangre (BUN)*

(Las concentraciones pueden  
aumentar transitoriamente).

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

##### Mayor a 10%:

Gastrointestinales: náusea y vómito  
(>90%), que pueden ser graves y  
limitar la dosis; la náusea y el  
vómito disminuyen en los días  
sucesivos cuando se da  
dacarbazina diaria durante 5 días;  
diarrea.

*Hematológicas:* mielosupresión,  
leucopenia, trombocitopenia-  
limitante de dosis.

Inicio: 5 a 7 días.

Nadir: 7 a 10 días.

Recuperación: 21 a 28 días.

*Locales:* dolor con la infusión, puede  
minimizarse con la administración a  
través de una vía central o como  
infusión corta (p. ej., 1 a 2 h en  
contraparte a la inyección por bolo).

##### 1 a 10%:

*Dermatológicas:* alopecia, erupción  
cutánea, sensibilidad.

*Gastrointestinales:* anorexia, sabor  
metálico.

*Misceláneo:* síndrome tipo influenza  
(fiebre, mialgias, malestar general).

##### Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

reacciones anafilácticas,  
diarrea (después de la inyección en  
bolo de dosis elevadas), eosinofilia,  
cefalea, necrosis hepática, oclusión  
de la vena hepática, aumento de  
enzimas hepáticas (transitorio),  
parestesia.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>3</sup>:

Agente peligroso –tomar las precauciones adecuadas para su manejo y desecho.

**[Advertencia en la caja de EU]: la supresión de la médula ósea es una toxicidad común; vigilar de cerca. Se ha reportado hepatotoxicidad con necrosis hepática y trombosis de la vena hepática,** por lo que se puede presentar con la dacarbazina sola. La vida media es mayor en pacientes con disfunción renal y/o hepática; usar con precaución, vigilar datos de toxicidad y considerar reducir la dosis. Se puede presentar anafilaxia. La extravasación puede producir lesión tisular y dolor.

**[Advertencia en la caja de EU]: puede ser carcinógeno y/o teratígeno. Se debe administrar bajo la supervisión de un médico oncólogo experimentado en quimioterapia.**

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>2</sup>:

La principal manifestación de la intoxicación con dacarbazina es la diarrea.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 975.
2. Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach: Prevención,

Diagnostico y Tratamiento. 7<sup>a</sup>. Ed. en español 2003. Pp. 478.

3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 424-425.
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 706.
5. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. 27<sup>th</sup> Edition. 2007. Vol. I. Pp. 999-1002.

## DANAZOL

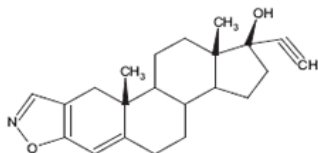
### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Danazol

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Andrógeno<sup>1</sup>. Inhibidor de la gonadotropina<sup>2</sup>.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la endometriosis, enfermedad fibroquística de la mama y angioedema hereditaria.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

**Inhibidor de la gonadotropina:** El danazol suprime el eje hipófisis-ovarios posiblemente por la inhibición de la salida de las gonadotropinas hipofisiarias. El danazol también suprime el pico preovulatorio en la salida de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), por lo tanto disminuye la producción ovárica de estrógenos. El danazol también puede inhibir directamente esteroidogénesis ovárica, la unión a los receptores de andrógenos,

progesterona y glucocorticoides; se unen a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de corticosteroides; incrementa la velocidad de aclaramiento metabólico de progesterona.

**Endometriosis:** Como consecuencia de la supresión de la función ovárica, tanto el tejido endometrial normal como el ectópico se convierte en inactivo y atrófico. Como resultado, ocurre anovulación y amenorrea.

**Enfermedad fibroquística de la mama:** El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se relaciona con la simulación de una supresión estrogénica como resultado de la disminución en la producción de estrógenos ováricos. También es posible un efecto directo sobre los sitios receptores de esteroides de la mama. Alivia el dolor, la sensibilidad y desaparece, los nódulos y posiblemente altera el patrón menstrual normal.

**Angioedema hereditario:** El danazol corrige la deficiencia bioquímica subyacente mediante el incremento de las concentraciones séricas del inhibidor de la C1 esterasa, resultando en el incremento de las concentraciones séricas del componente 4 del complemento (C4).

**Otros efectos:** El danazol atenúa los efectos androgénicos y disminuye significativamente las concentraciones de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM, y también la concentración de fosfolípidos y autoanticuerpos IgG



de isótopos en pacientes con endometriosis, y se asocia a elevaciones de autoanticuerpos.

## FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

### Absorción

En estudios en voluntarias femeninas, el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima fue retrasado por alimentos por aproximadamente 30 minutos.

### Biotransformación

Hepática, a los metabolitos principales, etisterona y 17-hidroximetiletisterona.

### Vida media

Eliminación: Aproximadamente 24 horas.

### Inicio de la acción

*Endometriosis:* El alivio de la dismenorrea y dolor pélvico por lo general se produce dentro de las primeras semanas de tratamiento.

*Enfermedad fibroquística de la mama:* El alivio del dolor mamario y la sensibilidad por lo general se produce dentro del primer mes.

### Concentración sérica máxima

Siguiendo una dosis de 100 mg dos veces al día - 200 a 800 ng/mL.

Siguiendo una dosis de 200 mg dos veces al día por 14 días – 250 ng/mL a 2 mcg/mL.

### Tiempo para alcanzar el máximo efecto

*Anovulación y amenorrea:* suele ocurrir después de 6 a 8 semanas de tratamiento.

*Enfermedad fibroquística de la mama:* El dolor en la mama y la sensibilidad por lo general son eliminados después de 2 a 3 meses de terapia. La eliminación de los

nódulos suele requerir de 4 a 6 meses de tratamiento ininterrumpido.

### Duración de acción

*Anovulación y amenorrea:* La ovulación y el ciclo menstrual suelen reaparecer entre 60 a 90 días después de la retirada del tratamiento.

*Enfermedad fibroquística de la mama:* Los síntomas vuelven en un cierto grado 1 año después de suspendida la terapia en el 50% de los pacientes.

**Eliminación:** Renal.

## DOSIS<sup>1</sup>:

### Adultos: oral

*Mujeres: endometriosis:* inicial: 200 a 400 mg/día divididos en 2 dosis para enfermedad leve; individualizar la dosis.

*Dosis habitual de mantenimiento:* 800 mg/día divididos en 2 dosis para lograr la amenorrea y respuesta rápida a los síntomas dolorosos. Continuar el tratamiento ininterrumpido durante 3 a 6 meses (hasta 9 meses).

*Mujeres: enfermedad fibroquística de la mama:* rango: 100 a 400 divididos en 2 dosis.

*Hombres/mujeres: angioedema hereditario:* inicial: 200 mg 2 a 3 veces/día; después de una respuesta favorable reducir la dosis en 50% o menos a intervalos de 1 a 3 meses o más según la frecuencia de los ataques. Si se presenta un ataque, aumentar la dosis hasta 200 mg/día.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinógeno del danazol.

### **Embarazo/Reproducción**

*Embarazo:* El danazol está contraindicado durante el embarazo. La exposición a danazol en el útero puede resultar en efectos androgénicos (genitales ambigüos, hipertrofia del clítoris, fusión labial de los genitales externos, defectos del seno genital, atresia genital) en el feto femenino.

A menos que la abstinencia sea el método elegido, se recomienda que la paciente utilice anticonceptivos no hormonales para prevenir el embarazo durante el tratamiento. En pacientes tratados por enfermedad fibroquística de la mama, la anticoncepción hormonal debería ser continuada después de la terapia con danazol hasta que el período menstrual sea normal en la cantidad del flujo y la duración. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, debería discontinuarse el danazol, y los pacientes deben estar conscientes del riesgo potencial para el feto.

Estudios en ratas embarazadas con administración oral de danazol a dosis mayores de 250 mg por kg de peso corporal (mg/kg) por día (De 7 a 15 veces la dosis humana) en los días de 6 a 18 de la gestación no mostraron embriotoxicidad o teratogenicidad inducida por fármacos tampoco mostraron diferencia en el tamaño de la camada, la viabilidad, o el peso de

las crías en comparación con los controles.

*Categoría en el embarazo según la FDA:* X.

### **Período de lactancia**

Las madres de lactantes deben ser advertidas de ponerse en contacto con un médico. Su uso por las madres lactantes no se recomienda debido a los efectos androgénicos en el bebé, tales como el desarrollo sexual precoz en los hombres y virilización en las mujeres.

### **Pediátricos**

Se recomienda precaución en niños y adolescentes en crecimiento que estén siendo tratados por angioedema hereditario, debido a los posibles efectos androgénicos, como un desarrollo sexual precoz en varones y virilización en mujeres. También puede producirse un cierre prematuro de la epífisis.

### **Geriátricos**

No hay información disponible sobre la relación entre la edad y los efectos del danazol en pacientes geriátricos.

El tratamiento de pacientes geriátricos masculinos con andrógenos puede incrementar el riesgo de hiperplasia prostática o carcinoma prostático.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

Las siguientes interacciones farmacológicas y/o problemas relacionados han sido seleccionadas en base a su potencial importancia clínica (posible efecto en paréntesis cuando sea apropiado) – No



necesariamente inclusivo (>> = mayor importancia clínica).

**>> Anticoagulantes, cumarinas- o indanodiona- derivados:**

(El uso simultáneo con danazol puede intensificar los efectos de los anticoagulantes debido a la disminución en la síntesis hepática de factores procoagulantes, y puede ocasionar hemorragia).

**Agentes antidiabéticos, orales o insulina:**

(El danazol puede incrementar las concentraciones de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina debido a cambios en el metabolismo de los carbohidratos; puede ser necesario el ajuste de la dosis del agente antidiabético o la insulina).

**Carbamacepina:**

(El uso simultáneo puede causar inhibición en el metabolismo de la carbamacepina, dando como resultado su incremento en las concentraciones plasmáticas y toxicidad).

**Ciclosporina o**

**>> Tacrolimus:**

(El danazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y tacrolimus y puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad).

**Glucagón:**

(El danazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de glucagón).

**INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>2</sup>:**

Las siguientes alteraciones en pruebas de laboratorio han sido seleccionadas en base a su potencial importancia clínica

(posible efecto en paréntesis cuando sea apropiado) – No necesariamente inclusivo (>> = mayor importancia clínica).

**Con resultados de las pruebas de diagnóstico**

*Prueba de tolerancia a la glucosa*  
(Los resultados pueden ser afectados).

**Con fisiología / Valores en las pruebas de laboratorio**

*Alanina aminotransferasa (ALT [SGPT]) ó*

*Aspartato aminotransferasa (AST [SGOTT])*

(Los valores pueden aumentar al inicio del tratamiento y vuelven a sus niveles normales durante la terapia, los valores en general, vuelven a su nivel un mes después de la terapia).

*Aldosasa o*

*Creatina quinasa (CK)*

(Las concentraciones pueden incrementar en presencia de toxicidad muscular o rhabdomiólisis).

*Androstenediona, suero ó*

*Dehidroepiandrosterona (DHEA) sulfato ó*

*Testosterona, libre y total*

(Las concentraciones pueden ser anormales)

*Presión arterial*

(Puede incrementarse como resultado de la expansión del volumen).

*Ácido cólico, suero*

(Las concentraciones en ayunas pueden incrementarse durante la terapia, pero generalmente regresan





a sus niveles normales un mes después de la terapia).

*Ácido delta aminolevulínico (ALA), orina*

(Las concentraciones pueden incrementarse en respuesta a la actividad de ALA deshidratasa por el danazol.

*Glucosa, sangre ó*

*Lipoproteínas, baja densidad*

(Pueden aumentar las concentraciones).

*Lipoproteínas, alta densidad*

(Pueden disminuir las concentraciones).

*Tiempo de protombina*

(Puede prolongarse en pacientes que toman cumarina- ó indanodiona- derivados anticoagulantes).

*Pruebas de función de la tiroides*

(La tiroxina sérica total [T4] puede disminuir, y la absorción de triyodotironina [T3] puede aumentar; sin embargo, la T4 libre y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) permanecen normales debido a la disminución concomitante de la globulina fijadora de tiroxina [TBG]).

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

Los siguientes efectos adversos han sido seleccionadas en base a su potencial importancia clínica (posibles signos y síntomas en paréntesis cuando sea apropiado) – No necesariamente inclusivo.

## Las siguientes indicaciones requieren atención médica

### Incidencia más frecuente

*En mujeres*

**Amenorrea** (Ausencia de los períodos menstruales); **sangrado** (más espeso, sangrado vaginal irregular entre ciclos menstruales regulares); **disminución en el tamaño de los senos; períodos menstruales irregulares; manchado** (ligero, sangrado vaginal irregular entre ciclos menstruales regulares); **aumento de peso**

**Nota:** La amenorrea ocurre en la mayoría de pacientes tratados por endometriosis. También ocurre en el 50% de pacientes tratados por enfermedad fibroquística de la mama con dosis de 100 mg o más, aunque se puede no producir anovulación. La amenorrea puede prolongarse en algunos pacientes después de descontinuada la terapia con danazol.

El sangrado y manchado pueden ocurrir en los primeros meses de tratamiento para endometriosis pero no necesariamente indica la falta de eficacia de la medicación.

Los períodos menstruales irregulares ocurren en un 25% de los pacientes tratados por enfermedad fibroquística de la mama, aunque se puede no producir anovulación.

### Incidencia menos frecuente

*En hombres y mujeres*

**Edema periférico** (rápido aumento de peso, hinchazón de pies o piernas) – relacionado con la dosis;



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**rabdomiólisis** (oscurecimiento de la orina; calambres o espasmos musculares; cansancio o debilidad); **virilización** (acné; cabello graso; piel grasa) – relacionado con la dosis.

Incidencia rara

*En hombres y mujeres*

**Adenoma hepatocelular; telangiectasia de la vejiga** (sangre en la orina); **sangrado de encías; síndrome del túnel carpiano** (ardor, entumecimiento, dolor, u hormigueo en todos los dedos excepto en el dedo meñique); **cataratas** (visión borrosa o pérdida gradual de la visión); **ictericia colestásica** – se ha producido durante el tratamiento a largo plazo con otros 17 andrógenos alquilados; **secreción de los pezones; eosinofilia** (malestar general; episodios de tos repentina); **disfunción hepática** (coloración amarillenta de los ojos o de la piel) – Con dosis mayores de 400 mg de danazol al día; **hipertensión intracraneal benigna** (disminución de la visión; visión doble; dolor de cabeza severo; náusea; edema papilar; vómitos); **leucocitosis** (escalofríos; tos; dolor de ojos; sensación general malestar; dolor de cabeza; dolor de garganta; cansancio inusual); **pancreatitis aguda** (hinchazón y sensibilidad abdominal; dolor de cabeza; aceleración de los latidos cardíacos; fiebre; náusea; dolor en la parte superior o media del abdomen continuo, repentino y severo; cansancio inusual; vómitos; coloración amarilla de la piel u ojos

transitoria); **peliosis hepática** (coloración oscura de la orina); fiebre; urticaria; heces de color claro; pérdida del apetito, manchas de color púrpura o roja en el cuerpo ó dentro de la boca o nariz; dolor de garganta; vómitos – Ha ocurrido durante un tratamiento prolongada; **polineuritis, aguda idiopática** (entumecimiento; sensación de hormigueo o debilidad en las piernas que va ascendiendo hacia los brazos, tronco y cara); **salpullido en la piel; síndrome de Stevens Johnson** (dolor en el pecho; tos; diarrea; fiebre; malestar general; dolor en las articulaciones; lesiones en la piel y en el interior de la boca ó nariz; dolor muscular; dolor de garganta; vómitos); **trombocitopenia** (períodos menstruales abundantes; sangrado de nariz más frecuente; moretones o sangrado inusual); **tromboembolismo o episodios trombóticos y tromboflebíticos incluido el accidente cerebrovascular** (dolor de pecho; entumecimiento total o parcial ó debilidad de un lado del cuerpo; tos; tos con sangre; dificultad para hablar; dificultad para tragar; visión doble; pérdida de la coordinación muscular; náusea; inquietud; falta de aliento; sudoración; cansancio) – Puede ser peligroso o puede causar la muerte; ó **trombosis del seno sagital** (agotamiento extremo; dolor de cabeza).

**Nota:** El adenoma hepatocelular y la peliosis hepática pueden ir de asintomáticas hasta agudas, puede producirse hemorragia intraabdominal potencialmente peligrosa.



Si existe sospecha de hipertensión intracraneal benigna, el paciente deberá ser monitoreado por edema papilar. Si se confirma, deberá discontinuarse el uso de danazol y el paciente deberá ser referido a un neurólogo para evaluación y cuidados posteriores.

*En mujeres*

**Virilización** (alargamiento del clítoris; ronquera o intensificación de la voz; crecimiento anormal de cabello) – relacionado con la dosis.

**Nota:** El danazol deberá ser discontinuado si se presentan síntomas de virilización, la cual puede no ser reversible, y así evitar su progreso.

*En hombres*

**Anormalidades en la viscosidad y volumen del semen, y en la cantidad y motilidad de los espermias** – puede ocurrir durante un tratamiento prolongado; **atrofia testicular** (disminución en el tamaño de los testículos).

**Las siguientes indicaciones necesitan atención médica únicamente si continúan o causan molestias.**

#### Incidencia menos frecuente

*En hombres y mujeres*

**Hipoestrogenemia** (rubor o enrojecimiento de la piel; cambios de humor o mentales; nerviosismo; sudoración).

#### Incidencia rara

*En Hombres y mujeres*

#### **Fotosensibilidad**

*En mujeres*

**Vaginitis** (ardor, sequedad, o picazón de la vagina; sangrado vaginal) – Efecto hipoestrogénico.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

Considerar la siguiente información al momento de asesorar a un paciente (>> = mayor importancia clínica):

Visitas regulares al médico para verificar el progreso.

>> Descontinuar el tratamiento si se presentan síntomas de virilización (los cuales pueden ser no reversibles).

En los pacientes con diabetes se pueden alterar las concentraciones sanguíneas de glucosa.

>> Posibles reacciones de fotosensibilidad: tener precaución durante la exposición al sol ó al usar lámparas de sol, ó camas de bronceado.

*En el tratamiento de endometriosis ó enfermedad fibroquística de la mama:*

Posibilidad de amenorrea ó períodos menstruales irregulares; consultar con el médico si no se produce menstruación normal dentro de los 60 a 90 días después de interrumpido el tratamiento.

Aconsejar el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia; no usar anticonceptivos orales.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Interrumpir el tratamiento y consultar con el médico si se sospecha un embarazo.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Descontaminación: emesis con jarabe de ipecacuana dentro de 30 minutos o lavado con carbón activado dentro de 1 hora.

#### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 430-431.
2. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. 27<sup>th</sup> Edition. 2007. Vol. I. Pp. 1010-1013.
3. Revista electrónica Scielo. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032529572010000100006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032529572010000100006&script=sci_arttext).
4. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 230.

## DARUNAVIR ETANOLATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Darunavir

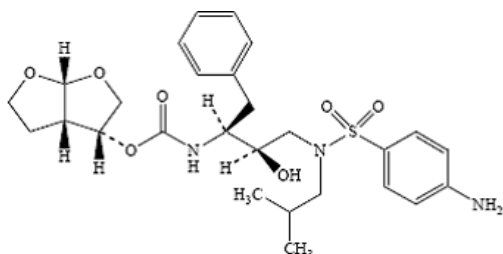
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(3R,3aS,6aR)-Hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-[(1S,2R)-bencil-2-hidroxi-3-(N'-iso-butilsulfanilamida)propil]carbamato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antivirales

### ESTRUCTURA QUÍMICA:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

El darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH con actividad antiviral contra el VIH. Es utilizado en el tratamiento de la infección por VIH y SIDA. La resistencia viral surge cuando se utiliza el darunavir solo, y por lo tanto es usado con otros antirretrovirales.

El darunavir es potenciado con bajas dosis de ritonavir, el cual

actúa como un potenciador de la farmacocinética.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Darunavir es un inhibidor selectivo de la proteasa VIH-1. Interfiere con la formación de las proteínas virales esenciales haciéndolos incapaces de infectar otras células. La resistencia viral se desarrolla rápidamente cuando los inhibidores de la proteasa del VIH son administrados solos y por lo tanto se deben utilizar combinados con otros antirretrovirales. Se puede desarrollar resistencia cruzada entre algunos inhibidores de la proteasa del VIH, pero los mecanismos de resistencia del darunavir pueden diferir de los de otros fármacos de la misma clase.

### FARMACOCINÉTICA:

El darunavir es rápidamente absorbido por vía oral, dando como resultado una biodisponibilidad del 82% cuando es administrado con las dosis recomendadas de ritonavir; los alimentos aumentan la biodisponibilidad. La concentración máxima en el plasma es alcanzada entre 2.5 a 4 horas de la administración. El darunavir se une aproximadamente en un 95% a las proteínas del plasma. Es metabolizado por oxidación por el citocromo P450 (Principalmente por la isoenzima CYP3A4), dando como resultado al menos 3 metabolitos



que muestran alguna actividad antirretroviral. Aproximadamente el 80% de la dosis es excretada en las heces, con el 41.2% del fármaco sin cambios; el 14% es excretado en la orina, siendo un 7.7% de la droga inalterada. La vida media de eliminación del darunavir es de aproximadamente 15 horas.

#### DOSIS<sup>1</sup>:

El darunavir se administra por vía oral como etanolato, pero las dosis se expresan en términos de la base; 325 mg de darunavir etanolato es equivalente a aproximadamente 300 mg de darunavir.

En pacientes sin tratamiento previo, la dosis recomendada de darunavir es de 800 mg (con ritonavir 100 mg) una vez al día con las comidas. En pacientes previamente tratados, se usa una dosis de 600 mg (con ritonavir 100 mg) dos veces al día.

Administración en niños. El darunavir potenciado con ritonavir puede usarse con otros fármacos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por VIH en niños de 6 años de edad y con un peso mayor de 20 kg. En el Reino Unido, el uso de darunavir en niños está únicamente reservado para pacientes previamente tratados.

Se recomiendan las dosis orales siguientes, basadas en el peso corporal, y no deben exceder la dosis recomendada en adultos para pacientes tratados previamente (véase más arriba):

- De 20 a 30 kg: darunavir 375 mg (con ritonavir 50 mg) dos veces al día.
- De 30 a 40 kg: darunavir 450 mg (con ritonavir 60 mg) dos veces al día.
- De 40 kg o más: darunavir 600 mg (con ritonavir 100 mg) dos veces al día.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Los pacientes deben someterse a pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con darunavir. Este fármaco no debe ser usado en pacientes con daño hepático severo (Escala Child-Pugh, clase C), y debe ser usado con precaución (monitoreo de los valores de las enzimas hepáticas), en aquellos con insuficiencia leve a moderada (Escala Child-Pugh, Clase A o B) y en pacientes con hepatitis crónica B o C y los tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Todos los pacientes deben recibir instrucciones para acudir al médico si presentan síntomas que sugieran la aparición o el empeoramiento de hepatotoxicidad.

El darunavir contiene una fracción de sulfonamida y debe ser usado con precaución cuando existe hipersensibilidad a las sulfonamidas, la sensibilidad cruzada con sulfonamidas es desconocida. Se aconseja tener precaución en el tratamiento de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



pacientes con hemofilia A y B debido a informes de hemorragia espontánea que han sido asociados al uso de inhibidores de la proteasa del VIH. Se ha reportado asociación con eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, el tratamiento debe ser suspendido en los pacientes que presenten erupciones cutáneas severas.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

El darunavir es inhibido, y extensamente metabolizado por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4. Puede afectar el aclaramiento de otros fármacos metabolizados por esta enzima, dando como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas y toxicidad potencial.

La combinación de darunavir con ritonavir está contraindicado con fármacos con un aclaramiento altamente dependiente de CYP3A4 y de los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas a serios eventos que ponen en peligro la vida. Estos fármacos incluyen el antagonista alfa<sub>1</sub> adrenérgico alfuzosina, antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, quinidina, y lidocaína sistémica), antihistamínicos (astemizol y terfenadina), derivados del ergot (dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), procinéticos gastrointestinales (cisaprida), antipsicóticos (pimozida), sedantes e hipnóticos (midazolam y triazolam), y estatinas (simvastatina y lovastatina). Debido al potencial para aumentar las

concentraciones plasmáticas de sildenafil, se debe evitar la combinación de ritonavir con darunavir con sildenafil cuando se administra a las dosis necesarias para el tratamiento de hipertensión pulmonar. De igual forma, la combinación de ritonavir con darunavir puede incrementar las concentraciones séricas del salmeterol inhalado y no se recomienda la combinación.

La combinación de ritonavir con lopinavir, rifampicina, antiepilépticos (fenobarbital y fenitoína), y hierba de san juan disminuyen la concentración de darunavir; no se recomienda el uso con darunavir debido a la posible pérdida de la actividad y el surgimiento de resistencia.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Alteración en las pruebas de función hepática y pancreática.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Los efectos adversos más comunes asociados a los regímenes antirretrovirales que contienen darunavir son molestias gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos), nasofaringitis, e hipertrigliceridemia. Erupciones cutáneas (comúnmente de leves a moderadas) se han observado en alrededor de 5 al 10% de los pacientes, generalmente ocurren entre las primeras 4 semanas de tratamiento y



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



desaparecen al finalizar el tratamiento. Las erupciones cutáneas severas, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, han ocurrido con menos frecuencia; el tratamiento debe suspenderse si aparecen erupciones cutáneas severas.

Otros efectos adversos reportados son astenia, vértigo, fatiga, dolor de cabeza, e insomnio. Con menor frecuencia se reportan efectos adversos como foliculitis, infarto al miocardio, osteopenia, osteoporosis, poliuria, somnolencia, taquicardia, ataques isquémicos transitorios, y vértigo. Se han reportado casos de hepatitis inducida por el fármaco, incluyendo muertes.

Alteración en las pruebas de función hepática y pancreática, también se han producido anemia, neutropenia, y trombocitopenia.

El síndrome de reconstitución inmune (una respuesta inflamatoria inmune que como resultado del deterioro clínico) se ha reportado durante la fase inicial del tratamiento con terapia antirretroviral combinada, incluyendo darunavir, en pacientes infectados por VIH con severa inmunodeficiencia. La acumulación o redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) incluyendo obesidad centrípeta, ensanchamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), debilidad periférica, debilidad facial, ensanchamiento del pecho, y apariencia cushingoide se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral,

incluyendo darunavir. Anormalidades metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia, e hiperlactacidemia también se han reportado. Se han reportado elevación de la creatinfosfocinasa, mialgia, miositis, y raramente rabdomiolisis con inhibidores de la proteasa del VIH, en particular cuando se administran con nucleósidos análogos. Se ha reportado osteonecrosis, particularmente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada o con terapia combinada a largo plazo con antirretrovirales.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

Aviso a los pacientes.

La naturaleza clínica de las complicaciones de la terapia para VIH. La terapia antirretroviral no es una cura para la infección por VIH, pueden ocurrir enfermedades oportunistas. La transmisión del VIH por vía sexual o por compartir agujas no es prevenida por los antirretrovirales.

Es importante:

- Usar darunavir con bajas dosis de ritonavir.
- Usar esos dos fármacos en combinación con otros antirretrovirales.
- Tomar el darunavir con los alimentos y al mismo tiempo que el ritonavir.
- Tragar la tableta completa de darunavir con una bebida (ej.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Agua, leche); no se deben masticar las tabletas.

- Si también se está tomando didanosina, administrar la didanosina 1 hora antes o 2 horas después de tomar el darunavir con ritonavir.
- Si se olvida administrar una dosis darunavir con ritonavir por menos de 6 horas, administrar la dosis lo más pronto posible y la siguiente dosis se administra en el horario correspondiente. Si se olvida una dosis de ritonavir con darunavir por más de 6 horas, omitir la dosis y administrar la siguiente dosis en el horario correspondiente. No administrar una doble dosis para reponer la dosis olvidada.
- Los pacientes deben informar al médico si son alérgicos a las sulfonamidas.
- Que las mujeres usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz debido a la potencial interacción con anticonceptivos hormonales.
- Las mujeres deben informar al médico si están o planean embarazarse o están en período de lactancia.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 37<sup>th</sup> Edition. 2011. Pp. 958-959.
2. Drug Information AHFS 2011. Pp. 660-663.

## DEGARELIX

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Degarelix

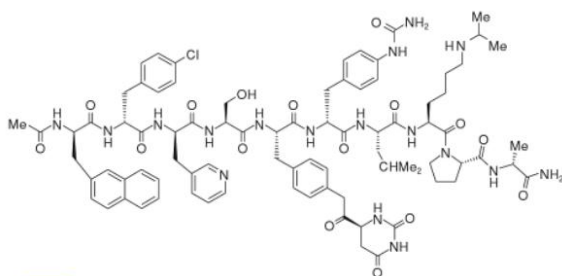
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

NAcetil-3-(naftalen-2-il)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(piridin-3-il)-D-alanil-L-seril-4-(([(4S)-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-il]carbonil)amino)-L-fenilalanil-4-(carbamoilamino)-D-fenilalanil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-Lprolil-D-alaninamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico; antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), el cual se une de manera reversible a los receptores de GnRH en la glándula pituitaria anterior, acción que bloquea el receptor y reduce la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de folículos (FSH), lo que produce la privación rápida de andrógenos al disminuir la producción de testosterona, lo cual reduce los niveles de testosterona. Los niveles de testosterona no presentan una elevación inicial, o brote, como es típico con los agonistas de GnRH.

### FARMACOCINÉTICA:

**Inicio de acción:** rápido; ~96% de los pacientes tiene niveles de testosterona  $\leq 50$  ng/dL en los primeros 3 días.

**Distribución:** Vd: 1000 L.

**Unión a proteínas:** ~90%.

**Metabolismo:** hepatobiliar, a través de la hidrólisis de péptidos.

**Biodisponibilidad:** liberación bifásica: liberación inicial rápida y después la liberación es más lenta a partir del depósito formado con la inyección subcutánea.

**Vida media, eliminación:** dosis de carga: subcutánea ~53 días.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** dosis de carga: subcutánea: en los primeros 2 días.



**Excreción:** heces (~70 a 80%, principalmente como fragmentos de péptidos); orina (~20 a 30%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Subcutánea: adultos: cáncer de próstata:

Dosis de carga: 240 mg administrados en 2 inyecciones de 120 mg (3 mL).

Dosis de mantenimiento: 80 mg cada 28 días (iniciando 28 días después de la dosis de carga).

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** Clcr < 50 mL/min: usar con precaución.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

Disfunción hepática leve a moderada: no se requiere ningún ajuste; vigilar los niveles séricos de testosterona.

Disfunción hepática grave: no se ha estudiado; usar con precaución.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al degarelix o a cualquier componente de la formulación; embarazo (o potencial para embarazarse).

#### Precauciones:

Agente peligroso –tomar las medidas apropiadas para su manejo y desecho. La terapia de privación androgénica a largo plazo puede prolongar el intervalo QT; usar con precaución en pacientes con antecedentes de

prolongación del QT u otros factores de riesgo para la prolongación del QT (p. ej. Uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, insuficiencia cardíaca y/o alteraciones electrolíticas). La terapia de privación androgénica puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y reducción de la densidad ósea. La terapia de privación androgénica puede producir obesidad y resistencia a la insulina; el riesgo de desarrollar diabetes es elevado.

La exposición a degarelix disminuye en pacientes con disfunción hepática, no se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada, aunque se deben vigilar los niveles de testosterona. No se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática severa; utilizar con precaución. Los datos para uso en pacientes con disfunción renal leve a moderada son limitados (Clcr < 50 mL/min); usar con precaución. No se han establecido la seguridad ni eficacia en los niños.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante del degarelix con cualquiera de los siguientes:* arteméter; dronedarona; lumefantrina; nilitinib; primozida; quinina; tetrabenazina; tioridazina; ziprasidona.



### **Aumento del efecto/toxicidad**

*El degarelix puede aumentar las concentraciones/efectos de:*  
dronedrona; pimozida; agentes que prolongan el QTc; quinina; tetrabenazina; tioridazina; ziprasidona.

*Las concentraciones/efectos del degarelix pueden aumentar por:*  
alfuzosina; arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacina (sistémico); gadobutrol; lumefantrina; nilotinib; quinina.

**Disminución del efecto** No existen interacciones conocidas que incluyan una disminución del efecto.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Supresión de la función pituitaria-gonadal que puede afectar las pruebas de funcionamiento gonadotrópico de la pituitaria y gonadal.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

#### **Mayor a 10%:**

Endocrinas y metabólicas: bochornos (26%).

Locales: reacciones en sitio de inyección (35%, grado 3:  $\leq 2\%$ ; dolor 28%, eritema 17%, hinchazón 6%, induración 4%, nódulo 3%).

#### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: hipertensión (6%).

Sistema nervioso central: escalofríos (5%), mareos (1 a 5%),

fiebre (1 a 5%), cefalea (1 a 5%), insomnio (1 a 5%), fatiga (3%).

Dermatológicas: hiperhidrosis.

Endocrinas y metabólicas: hipercolesterolemia (3%), ginecomastia, atrofia testicular.

Gastrointestinales: aumento de peso (9%), estreñimiento (5%), náusea (1 a 5%), diarrea.

Genitourinarias: infección de vías urinarias (5%), disfunción eréctil.

Hepáticas: aumento de ALT (10%; grado 3:  $< 1\%$ ), aumento de GGT.

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda (6%), artralgias (5%), debilidad (1 a 5%).

Misceláneo: formación de anticuerpos antidegarelix (10%), sudación nocturna (1 a 5%).

### **Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

Empeoramiento de metástasis óseas, ictus cerebral, depresión, prurito en sitio de inyección, irritación en sitio de inyección, linfoma (maligno), cambios en estado mental, MI, osteoartritis, prolongación del intervalo QT, cáncer de células escamosas, angina inestable.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

#### **Administración**

No para uso por vía IV. Suministrar por vía subcutánea en el área abdominal pinchando la piel y elevando el tejido subcutáneo; inyectar con un ángulo de  $\leq 45$  grados. Evitar las áreas expuestas a compresión (p. ej. cinturón, faja o cerca de las costillas); rotar el sitio



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



de inyección. Inyectar la dosis de carga con 2 inyecciones de 3 mL (40 mg/mL); la dosis de mantenimiento se debe administrar en 1 inyección de 4 mL (20 mg/mL); iniciar la dosis de mantenimiento 28 días después de la dosis de carga inicial.

### Parámetros de vigilancia

Antígeno prostático específico (PSA) de manera periódica, niveles séricos de testosterona (si el PSA aumenta, en los pacientes con disfunción hepática; vigilar los niveles de castración, después de considerar vigilarlos cada tercer mes), pruebas de funcionamiento hepáticas (basales), electrolitos séricos (calcio, magnesio, potasio, sodio); densidad mineral ósea.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.452-453.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2092.
3. The Textbook of Pharmaceutical Medicine. 6<sup>th</sup> edition. BMJI Books. Pp. 35.  
<http://books.google.com.gt/>.

## DESMOPRESINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Desmopresina

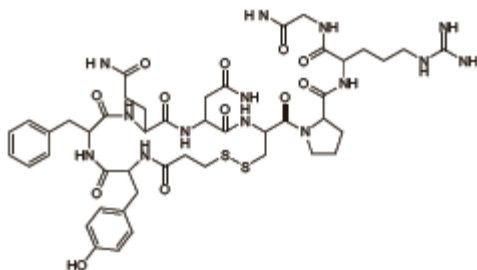
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

1 - (ácido 3-mercaptopropiónico)-8-D-arginina-vasopresina; [1-desamino, 8-D 'Arginina] vasopresina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente hemostático; agente para tratamiento de la hemofilia; análogo sintético de vasopresina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

**Inyección:** tratamiento de diabetes insípida; mantenimiento de la hemostasia y control del sangrado en hemofilia A con niveles de actividad coagulante del factor VIII > 5% y enfermedad leve a moderada de la enfermedad clásica de von Willebrand (tipo 1) con niveles de

actividad coagulante del factor VIII > 5%.

**Soluciones nasales:** tratamiento de la diabetes insípida central.

**Aerosol nasal:** mantenimiento de la hemostasia y control del sangrado en hemofilia A con niveles de actividad coagulante del factor VIII > 5% y enfermedad leve a moderada de la enfermedad clásica de von Willebrand (tipo 1) con niveles de actividad coagulante del factor VIII > 5%.

**Tabletas:** tratamiento de la diabetes insípida central, poliuria y polidipsia temporal después de cirugía de la glándula pituitaria o trauma cefálico, enuresis nocturna primaria.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

De una forma dependiente de la dosis, la desmopresina aumenta el monofosfato de adenosina (cAMP) en las células tubulares renales lo cual aumenta la permeabilidad al agua, resultando en un menor volumen urinario y elevación de la osmolaridad urinaria; aumenta los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand, factor VII y t-PA lo que contribuye a disminuir el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y tiempo de sangrado.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:**

**Intranasal: antidiurético:** 15 a 30 minutos; aumento de la actividad del factor VIII y del factor de von



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Willebrand (vWF) (relacionado con la dosis): 30 minutos.

**Efecto máximo: antiurético:** 1 hora; aumento de la actividad del factor VIII y vWF: 1.5 horas.

**Infusión IV:** aumento del factor VIII y actividad del vWF 30 minutos (relacionado con la dosis).

**Efecto máximo:** 1.5 a 2 horas.

**Tableta oral: antiurético:** ~ 1 hora.

**Efecto máximo:** 4 a 7 horas.

**Duración: intranasal, infusión IV, tableta oral:** ~ 6 a 14 horas.

**Absorción: sublingual:** rápida.

**Biodisponibilidad: intranasal:** ~ 3.5 horas; **tableta oral:** 5% comparada con la intranasal, 0.16% comparada con la IV.

**Vida media, eliminación: intranasal:** ~ 3.5 horas; **infusión IV:** 3 horas; **tableta oral:** 2 a 3 horas.

**Disfunción renal:** ≤ 9 horas.

**Excreción:** Orina.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños:

Diabetes insípida:

IM, IV: subcutánea: etiqueta canadiense (no en la etiqueta de EU): ≥ 3 meses: 0.4 µg (0.1 mL) 1 vez/día o 1/10 de la dosis intranasal de mantenimiento. Se debe restringir la ingesta de líquidos.

IV, subcutánea: niños < 12 años: no se dispone de una dosis definitiva. La dosis de adultos no se debe usar en este grupo de edad; se pueden presentar eventos adversos como hiponatremia y crisis convulsivas. La dosis debe reducirse. Se ha sugerido una dosis inicial con rango

entre 0.1 a 1 µg en 1 o 2 dosis divididas. Iniciar con la dosis baja y aumentar según sea necesario. Vigilar de cerca los niveles de sodio sérico y el gasto urinario; se recomienda restringir la ingesta de líquidos.

Intranasal (con la solución nasal de 100 µg/mL): 3 meses a 12 años: inicial: 5 µg/día (0.05 mL/día) dividida en 1 a 2 veces/día; rango 5 a 30 µg/día (0.05 a 0.3 mL/día) dividida en 1 a 2 veces/día; ajustar las dosis matutinas y nocturnas de manera separable para un ritmo diurno adecuado de recambio hídrico. Nota: la bomba de spray sólo puede dar dosis de 10 µg (0.1 mL) o múltiplos de 10 µg (0.1 mL); sí se requieren otras dosis, utilizar de preferencia el tubo con solución nasal. Se recomienda restringir la ingesta de líquidos.

Oral:

Etiqueta estadounidense: ≥ 4 años: inicial: 0.05 mg 2 veces/día; la dosis total diaria no debe aumentar o disminuir según las necesidades para obtener una adecuada antidiuresis (rango: 0.1 a 1.2 mg divididos en 2 a 3 veces/día). Se deben restringir los líquidos.

Etiqueta canadiense (no en la de EU): ≥ 5 años: inicial: 0.1 mg 3 veces/día; la dosis diaria total debe aumentar o disminuir según las necesidades para obtener una adecuada antidiuresis (rango: 0.3 a 1.2 mg divididos en 3 veces/día). Dividir las dosis diarias para que la dosis nocturna sea 2 veces mayor a la matutina o la vespertina para asegurar una adecuada antidiuresis durante la noche. Se deben restringir los líquidos.



Fórmula sublingual: etiqueta canadiense (no en la de EU):  $\geq 3$  meses: inicial:  $60 \mu\text{g}$  3 veces/día; la dosis diaria total debe aumentar o disminuir según las necesidades para obtener una adecuada antidiuresis. Mantenimiento usual:  $60$  a  $120 \mu\text{g}$  3 veces/día (rango:  $120$  a  $720$  divididos en 2 a 3 veces/día); dividir las dosis diarias para que la dosis nocturna sea 2 veces mayor a la matutina y vespertina para asegurar una antidiuresis adecuada durante la noche. Se deben restringir los líquidos.

Hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (tipo 1):

IV:  $\geq 3$  meses:  $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  por infusión lenta; la dosis se puede repetir si es necesario; si se usa antes de la cirugía, administrar 30 min antes del procedimiento.

Etiqueta canadiense (no en la de EU): dosis IV máxima:  $20 \mu\text{g}$ .

Nota: se han reportado eventos adversos como crisis convulsivas inducidas por hiponantremia en especial en niños pequeños con este régimen de dosis. Se requiere restricción de líquidos y vigilancia cuidadosa de los niveles séricos de sodio y gasto urinario.

Intranasal (al usar el spray con concentración más alta).

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquier componente de la formulación; hiponantremia o antecedentes de hiponantremia; disfunción renal moderada a grave ( $\text{Clcr} < 50 \text{ mL}/\text{min}$ ).

Etiqueta canadiense: contraindicaciones adicionales (no en la etiqueta de EU): enfermedad de von Willebrand tipo 2B o de tipo plaquetario (seudo) (inyección, intranasal, oral, sublingual); hiponantremia conocida, polidipsia habitual o psicogénica, insuficiencia cardíaca u otras condiciones que requieren terapia diurética (intranasal, sublingual); nefrosis, disfunción hepática severa (sublingual); enuresis nocturna primaria (intranasal).

### Precauciones:

Rara vez se han reportado reacciones alérgicas y anafilaxia con las fórmulas IV e intranasal. La ingesta de líquidos debe reducirse en los adultos mayores y en pacientes muy jóvenes para reducir la posibilidad de intoxicación con agua e hiponantremia. El uso puede llevar rara vez a la disminución extrema de la osmolalidad plasmática, lo que puede producir crisis convulsivas, coma y muerte. Usar con precaución con fibrosis quística, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, polidipsia (habitual o psicogénica [contraindicada en la etiqueta canadiense]), u otras condiciones asociadas con el desequilibrio de líquidos y electrolitos debido a hiponantremia potencial. Emplear con cautela en insuficiencia arterial coronaria o enfermedad cardiovascular hipertensiva; puede aumentar o reducir la presión arterial, lo que produce cambios en la frecuencia cardíaca. Considerar cambiar de la solución nasal a intravenosa si los cambios en la mucosa nasal





(cicatrización, edema) producen una absorción no confiable. Usar con precaución en pacientes predispuestos a la formación de trombos; se han reportado eventos trombóticos (trombosis cerebrovascular aguda, infarto agudo del miocardio) (raro).

Cuando la desmopresina (intranasal e IV) se usa para hemostasia en hemofilia, no se debe usar para la hemofilia B, enfermedad de von Willebrand tipo 2B, enfermedad de von Willebrand clásica grave (tipo 1) o en pacientes con anticuerpos contra factor VIII. En general, la desmopresina no se recomienda en pacientes con niveles de actividad coagulante del factor VIII  $\leq 5\%$ , aunque se puede considerar en pacientes seleccionados con niveles de actividad entre 2 y 5%.

Considerar cambiar la administración nasal e intravenosa si los cambios en la mucosa nasal (cicatrización, edema) producen una absorción no confiable. Considerar otra vía alterna para su administración (IV o nasal) cuando hay una respuesta terapéutica inadecuada con las dosis orales máximas recomendadas. La terapia solo se debe interrumpir si el paciente experimenta una enfermedad aguda (p.ej. fiebre, vómito recurrente o diarrea), ejercicio vigoroso o cualquier condición asociada a un mayor consumo de agua. Algunos individuos pueden mostrar un cambio en la respuesta después de una terapia prolongada (> 6 meses) que se caracteriza por una menor

respuesta o una menor duración de ésta.

## **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

### **Evitar el uso concomitante**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

La desmopresina puede aumentar las concentraciones/efectos de: litio. Las concentraciones/efectos de la desmopresina pueden aumentar por: analgésicos (opioides); carbamazepina; clorpromazina; lamotrigina; antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; antidepresivos tricíclicos.

#### **Disminución del efecto**

Las concentraciones/efectos de la desmopresina pueden disminuir por: demeclociclina; litio.

## **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Frecuencia no definida (en relación con la dosis o la vía de administración).

Cardiovasculares: aumento/disminución de la presión arterial (IV) ruborización facial.

Sistema nervioso central: cefalea (2 a 5%), mareos (intranasal;  $\leq 3\%$ ), escalofríos (intranasal; 2%).

Dermatológicas: erupción cutánea.

Endocrinas y metabólicas: hiponantremia, intoxicación por agua.

Gastrointestinales: dolor abdominal (intranasal; 2%), enfermedad gastrointestinal (intranasal;  $\leq 2\%$ ),



náusea (intranasal  $\leq 2\%$ ), cólicos abdominales, dolor faríngeo.

Hepáticas: aumento transitorio de las transaminasas hepáticas (asociado principalmente a las tabletas).

Locales: inyección: dolor quemante, eritema e hinchazón en el sitio de inyección.

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (intranasal;  $\leq 2\%$ ).

Oculares: conjuntivitis (intranasal;  $\leq 2\%$ ), edema ocular (intranasal;  $\leq 2\%$ ), alteración del lagrimeo (intranasal;  $\leq 2\%$ ).

Respiratorias: rinitis (intranasal; 3 a 8%), epistaxia (intranasal;  $\leq 3\%$ ), dolor de nariz (intranasal;  $\leq 2\%$ ), tos, congestión nasal, infección de las vías respiratorias altas.

**< 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

trombosis cerebrovascular aguda (IV), IM agudo (IV); agitación, reacciones alérgicas (raro), anafilaxis (raro), balanitis, dolor de pecho, coma, diarrea, dispepsia, edema, insomnio, prurito ocular, sensibilidad a la luz, dolor, palpitaciones, crisis convulsivas, somnolencia, taquicardia, alteración del pensamiento, vómito, dolor de vulva, sensación de calidez.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** no se conoce si se excreta en leche materna/usar con precaución.

**Etanol:** evitar etanol (puede disminuir el efecto antidiurético).

**INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:**

Se recomienda retirar la desmopresina, limitar los líquidos y realizar tratamiento sintomático, si es necesario.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 461-464.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 2185.

## DEXAMETASONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dexametasona

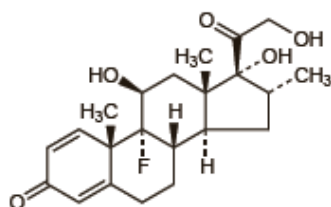
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metilprednisolona;  
Hexadecanol. 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-  
1,4-dieno-3,20-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiinflamatorio; antiemético;  
corticosteroide sistémico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Principalmente como un antiinflamatorio o agente inmunosupresor en el tratamiento de una variedad de enfermedades incluyendo alérgicas, dermatológicas, endocrinas, hematológicas, inflamatorias, neoplásicas, del sistema nervioso, respiratorias, reumáticas y de origen autoinmune; se puede usar en el manejo del edema cerebral,

hinchazón crónica, como agente diagnóstico, diagnóstico del Síndrome de Cushing, antiemético.

### Uso no autorizado/de investigación

Prueba de supresión con dexametasona.

Maduración pulmonar fetal acelerada en pacientes con labor pretérmino.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Disminuye la inflamación por supresión de la migración de neutrófilos, disminuye la producción de mediadores inflamatorios y revierte el aumento de la permeabilidad capilar; suprime la respuesta inmunológica normal. El mecanismo de la dexametasona como antiemético no se conoce.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** acetato: rápida.

**Duración del efecto metabólico:** 72 horas; el acetato es una preparación repositoria de larga duración.

**Metabolismo:** hepático.

**Vida media, eliminación:** función renal normal: 1.8 a 3.5 horas, vida media biológica: 36 a 54 horas.

**Tiempo de concentración máxima oral:** 1 a 2 horas; IM: ~ 8 horas.

**Excreción:** orina y heces.



## DOSIS<sup>1</sup>:

Revisar los protocolos individuales.

### Niños:

Antiemético (antes de la quimioterapia): IV: 10 mg/m<sup>2</sup> (dosis inicial) seguidos por 5 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas conforme sea necesario o 5 a 20 mg dados 15 a 30 minutos antes del tratamiento.

Inmunosupresor antiinflamatorio: oral, IM; IV: 0.8 a 0.3 mg/kg/día o 2.5 a 10 mg/m<sup>2</sup>/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas.

Extubación o edema de la vía aérea: oral, IM, IV: 0.5 a 2 en dosis divididas cada 6 horas, iniciar 24 horas antes de la extubación y continuar después por 4 a 6 dosis.

Edema cerebral: IV: dosis de carga: 1 a 2 mg/kg/dosis como dosis única; mantenimiento: 1 a 1.5 mg/kg/día (máximo: 16 mg/día) en dosis divididas cada 4 a 6 horas, suspender de forma gradual durante 1 a 6 semanas.

Meningitis bacteriana en lactantes y niños > 2 meses: IV: 0.6 mg/kg/día en 4 dosis divididas cada 6 horas durante los primeros 4 días del tratamiento antibiótico; iniciar dexametasona con el inicio de la primera dosis del antibiótico.

Reemplazo fisiológico: oral, IM, IV: 0.03 a 0.15 mg/kg/día o 0.6 a 0.75 mg/m<sup>2</sup>/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas.

### Adultos:

Antieméticos:

Profilaxis: oral, IV: 10 a 20 mg 15 a 30 minutos antes del tratamiento en cada día del tratamiento.

Régimen de infusión continua: oral o IV: 10 mg cada 12 horas en cada día del tratamiento.

Terapia emetogénica leve: oral, IM, IV: 4 mg cada 4 a 6 horas.

Náusea/vómito tardío: oral 4 a 10 mg 1 a 2 veces/día durante 2 a 4 días o

8 mg cada 12 horas durante 2 días; después

4 mg cada 12 horas durante 2 días o

20 mg 1 hora antes de la quimioterapia; después

10 mg 12 horas antes de la quimioterapia; después

8 mg cada 12 horas por 4 dosis; después

4 mg cada 12 horas por 4 dosis.

Antiinflamatorio:

Oral, IM, IV (se deben administrar las inyecciones como fosfato sódico): 0.75 a 9 mg/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas.

Intraarticular, intralesional o tejidos blandos (como fosfato sódico): 0.4 a 6 mg/día.

Mieloma múltiple: oral, IV: 40 mg/día, días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20, se repite cada 4 semanas (solo o como parte de un régimen).

Edema cerebral: IV 10 mg de inmediato, 4 mg IM/IV cada 6 horas hasta que la respuesta se maximice, después se cambia a un régimen oral y posteriormente se suspende



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



de manera gradual durante 5 a 7 días.

Extubación o edema de la vía aérea: oral, IM; IV (se deben administrar inyecciones como fosfato sódico): 0.5 a 2 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas con inicio 24 horas antes de la extubación y se continúa por 4 a 6 dosis posteriores.

Prueba de supresión con dexametasona (depresión/ideación suicida) (uso no autorizado):

Oral: 1 mg a las 11 PM, se extrae una muestra de sangre a las 8 AM del siguiente día para determinar el cortisol plasmático.

Síndrome de Cushing, diagnóstico: oral: 1 mg a las 11 PM, extraer sangre a las 8 AM; mayor precisión para diagnóstico de síndrome de Cushing con lo siguiente:

Dexametasona 0.5 mg oral cada 6 horas durante 48 horas (con excreción de 17-OH corticosteroides en una recolección de orina de 24 horas).

Diferenciación de síndrome de Cushing debido al exceso de ACTH pro Cushing o por otras causas:

Oral: dexametasona 2 mg cada 6 horas durante 48 horas (con excreción de 17-OH corticosteroides en una recolección de orina de 24 horas).

Esclerosis múltiple (exacerbación aguda): 30 mg/día durante 1 semana, seguidos de 4 a 12 mg/día durante 1 mes.

Reemplazo fisiológico: oral, IM, IV (se debe administrar como fosfato sódico): 0.03 a 0.15 mg/kg/día o 0.6 a 0.75 mg/m<sup>2</sup>/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas.

Tratamiento de choque:

Crisis addisoniana (p. ej. Insuficiencia suprarrenal/que corresponde a la terapia con esteroides): IV (administrados como fosfato sódico): 4 a 10 mg como dosis única, los cuales se pueden repetir de ser necesario.

Choque que no responde (p. ej. No responde a terapia con esteroides): IV (administrados como fosfato sódico): 1 a 6 mg/kg como dosis IV única o hasta 40 mg al inicio y seguidos por dosis cada 2 a 6 horas mientras el choque persista.

Hemodiálisis: no se requieren dosis suplementarias.

Diálisis peritoneal: no se requieren dosis suplementarias.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a dexametasona o a cualquier componente de la formulación; infecciones micóticas sistémicas, paludismo cerebral.

### Precauciones:

Usar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea, disfunción hepática, disfunción renal, enfermedad cardiovascular, diabetes, glaucoma, cataratas, miastenia grave, pacientes con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



riesgo de osteoporosis, pacientes con riesgo de crisis convulsivas o enfermedades gastrointestinales (diverticulitis, úlcera péptica, colitis ulcerativa) debido al riesgo de perforación. Utilizar con cautela después de un MI (los corticosteroides se han asociado con rotura miocárdica). Debido al riesgo de efectos adversos, los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución en los adultos mayores con la dosis efectiva menor posible durante el período más corto. Puede afectar la velocidad de crecimiento; el crecimiento debe vigilarse de manera rutinaria en los pacientes pediátricos. Suspender la terapia con disminución gradual de la dosis.

Puede producir hipercorticismismo o supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), particularmente en niños pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede llevar a crisis suprarrenal. La suspensión temporal y definitiva de un corticosteroide se debe hacer de manera lenta y cuidadosa. Se requiere un cuidado particular cuando los pacientes cambian de corticosteroides sistémicos a inhalados debido a una posible insuficiencia suprarrenal o suspensión de los esteroides, incluyendo un aumento en los síntomas alérgicos. Los pacientes que reciben > 20 mg por día de prednisona (o equivalente) pueden ser los más susceptibles. Se han presentado muertes debido a insuficiencia suprarrenal en

pacientes asmáticos durante y después del cambio de corticosteroides sistémicos a esteroides en aerosol; los esteroides en aerosol no brindan los requerimientos sistémicos necesarios para tratar a los pacientes con traumatismo, cirugía o infección. La dexametasona no proporciona una adecuada actividad mineralocorticoide en la insuficiencia suprarrenal (se puede emplear como dosis única mientras se realizan pruebas de cortisol). La dosis más pequeña posible debe usarse durante el tratamiento; la suspensión y/o reducciones de las dosis deben ser graduales.

Se ha reportado miopatía aguda con dosis elevadas de corticosteroides, por lo general en pacientes con enfermedades de transmisión neuromuscular; puede afectar los músculos oculares y/o respiratorios; vigilar la creatinincinasa; la recuperación puede ser lenta. El uso de corticosteroides puede producir alteraciones psiquiátricas, incluso depresión, euforia, insomnio, cambios de ánimo y de la personalidad. Las condiciones psiquiátricas preexistentes pueden exacerbarse con el uso de corticosteroides. El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar también la incidencia de infecciones secundarias, enmascarar una infección aguda (incluso infecciones por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales, o limitar la respuesta a las vacunas. Se debe evitar la exposición a varicela; no se deben usar corticosteroides para tratar el herpes simple ocular. No se



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



deben usar corticosteroides para el paludismo cerebral o hepatitis viral. Se requiere vigilancia estrecha en pacientes con tuberculosis latente y/o reactividad para TB; restringir su uso en TB (sólo en conjunto con tratamiento antituberculoso). El tratamiento prolongado con corticosteroides se ha asociado con el desarrollo de sarcoma de Kaposi (reportes de casos); si se presenta, se debe considerar suspender el tratamiento. Los corticosteroides en dosis altas no deben usarse para el manejo de las lesiones cefálicas agudas.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de dexametasona (sistémica) con cualquiera de los siguientes: aldesleucina; BCG; dronedarona; everolimus; natalizumab; nilotinib; nisoldipino; pazopanib; pimecrolimus; ranolazina; romidepsina; tacrolimus (tópica); tolvaptán; vacunas (vivas).

#### Aumento del efecto/toxicidad

La dexametasona (sistémica) puede aumentar las concentraciones/efectos de: inhibidores de acetilcolinesterasa; anfotericina B; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); leflunomida; lenalidomina; diuréticos de asa; natalizumab; AINE (inhibidor de COX-2); AINE (no selectivos); talidomida; diuréticos tiazídicos; vacunas (vivas); warfarina.

Las concentraciones de dexametasona (sistémica) puede aumentar por: agentes antitímicos (derivados de azoles, sistémicos); aprepitant; asparaginasa; antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridinas); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); desatinib; derivados de estrógenos; fluconazol; fosaprepitant; antibióticos macrólidos; agentes bloqueadores neuromusculares (no polarizantes); inhibidores de P-glucoproteína; pimecrolimus; antibióticos quinolonas; salicilatos; tacrolimus (tópico), trastuzumab.

#### Disminución del efecto

La dexametasona (sistémica) puede disminuir las concentraciones/efectos de: aldesleucina; agentes antidiabéticos; BCG; calcitriol; caspofungina; corticorelina; dabigatran etexilato; dronedarona; everolimus; guanfacina; isoniazida; maraviroc; nilotinib; nisoldipino; pazopanib; sustratos de P-glucoproteína; ranolazina; romidepsina; salicilatos; sorafenib; tadalafil; tolvaptán; vacunas (inactivas); vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de dexametasona (sistémica) pueden disminuir por: aminoglutetimida; antiácidos; barbitúricos; secuestradores de ácidos biliares; deferasirox; equinácea; mitotano; inductores de P-glucoproteína; primidona; derivados de rifampicina.

**Interacciones con etanol:** evitar el etanol (puede promover la irritación de la mucosa gástrica).



**Interacciones con herbolaria/nutracéuticos:** evitar la uña de gato, equinácea (tiene propiedades inmunoestimulantes).

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Puede dar lugar a falsos incrementos de los niveles de digoxina (RIA); 0,5 mg/día pueden interferir con la prueba de TSH, dando como resultado falsos niveles bajos de TSH.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: arritmias, bradicardia, paro cardíaco, miocardiopatía, CHF, colapso circulatorio, edema, hipertensión, rotura del miocardio (pos MI), síncope, tromboembolismo, vasculitis.

Sistema nervioso central: depresión, inestabilidad emocional, euforia, cefalea, aumento de la presión intracraneal, insomnio, malestar general, cambios del ánimo, neuritis, cambios de personalidad, seudotumor central (usualmente después de suspender el tratamiento, trastornos psíquicos, crisis convulsivas, vértigo).

Dermatológicas: acné, dermatitis alérgica, alopecia, angioedema, equimosis, piel seca, eritema, piel frágil, hirsutismo, hiper/hipopigmentación, hipertrichosis, prurito perianal (después de la inyección IV), petequias, erupción cutánea, atrofia

cutánea, alteración en reacciones de las pruebas cutáneas, estrías, urticaria, alteración de la cicatrización de heridas.

Endocrinas y metabólicas: suspensión suprarrenal, menor tolerancia a los carbohidratos, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, menor intolerancia a la glucosa, supresión del crecimiento (niños), hiperglucemia, alcalosis hipopotasémica, alteraciones menstruales, balance nitrogenado negativo, supresión del eje hipotálamo-suprarrenal, catabolismo proteico, retención sódica.

Gastrointestinales: distensión abdominal, aumento del apetito, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, náusea, pancreatitis, úlcera péptica, esofagitis ulcerosa, aumento de peso.

Genitourinarias: espermatogénesis alterada (aumento o disminución).

Hepáticas: hepatomegalia, aumento de transaminasas.

Locales: erupción postinyección (uso intraarticular), tromboflebitis.

Neuromusculares y esqueléticas: artropatía, necrosis aséptica (cabezas femoral y humeral), fracturas, pérdida de masa muscular, miopatía (particularmente en conjunto con enfermedad neuromuscular o agentes bloqueadores neuromusculares), neuropatía, osteoporosis, parestesia, rotura de tendón, fracturas por compresión vertebral, debilidad.

Oculares: cataratas, exoftalmos, glaucoma, aumento de la presión intraocular.

Renales: glucosuria.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Respiratorias: edema pulmonar.  
Misceláneo: deposición anormal de grasa, reacción anafilactoidea, anafilxia, necrosis avascular, diaforesis, hipo, hipersensibilidad, alteración de la cicatrización de heridas, infecciones, sarcoma de Kaposi, cara de luna llena, enfermedad maligna secundaria.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

Puede administrarse con alimentos para reducir la irritación gastrointestinal. Puede requerirse una dieta con un aumento de potasio, piridoxina, vitamina C, vitamina D, folato, calcio y fósforo.

La administración intravenosa se debe suministrar como bolo en 5 a 10 minutos; la inyección rápida se asocia con una alta incidencia de irritación o incomodidad perineal.

La dexametasona interfiere con la absorción de calcio. Limitar la cafeína.

**Suspensión/reducción gradual de la terapia:** la reducción gradual de los corticosteroides después de su uso por un período corto es limitada principalmente por la necesidad de controlar la alteración de base; la reducción gradual se puede lograr en un período de días. Después de un uso prolongado, es necesaria la reducción gradual durante semanas a meses para evitar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal y para permitir la recuperación del eje HPA. Las pruebas de la respuesta del eje

HPA pueden ser valiosas en algunos pacientes seleccionados. Algunos defectos sutiles pueden persistir durante meses después de suspender la terapia, y pueden requerir dosis suplementarias durante períodos de enfermedades agudas o estrés quirúrgico.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Desintoxicación:** emesis dentro de los 30 minutos o lavado con carbón activado (dentro de 1 hora); la sobredosis aguda no requiere reducción de la dosis  
**Terapia de sostén:** el hipo puede ser tratado con metoclopramida (10 mg cada 6 horas).

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 465-468.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1526.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 236.

## DEXPANTENOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dexpantenol

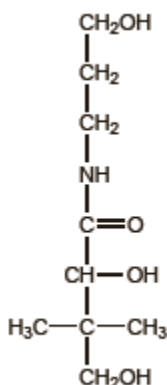
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(*R*)-2,4-Dihidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutiramida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente gastrointestinal estimulante; producto dérmico tópico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Uso profiláctico para minimizar el íleo paralítico; tratamiento de la distensión posquirúrgica; alivio tópico de la picazón y para ayudar a sanar en dermatosis menores.

### DOSIS<sup>1</sup>:

IM: adultos:

Prevención del íleo posquirúrgico: 250 a 500 mg de inmediato, repetir en 2 h, seguidos de dosis cada 6 h hasta que pase el riesgo.

Íleo paralítico: 500 mg de inmediato, repetir en 2 h, seguidos de dosis cada 6 h si es necesario.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

#### Contraindicaciones:

Dexpantenol está contraindicado en hemofílicos y pacientes con íleo, debido a la obstrucción mecánica.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

Ha habido pocos informes de reacciones alérgicas, posiblemente asociado con dexpantenol.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

Factor de riesgo durante el embarazo: C

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 471.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 2362.

## DEXTRANO 70

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dextrán

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Expansor del volumen plasmático.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Expansor del volumen sanguíneo usando en el tratamiento del choque o choque inminente cuando no se dispone de sangre o sus productos.

### DOSIS<sup>1</sup>:

**IV** (requiere una bomba de infusión); la dosis y la velocidad de infusión dependen del estado de líquidos del paciente y se debe individualizar.

#### **Expansión del volumen/choque:**

Niños (dextrán 40 o 70): la dosis total no debe exceder los 20 mL/kg/día durante las primeras 24 h; posteriormente 10 mL/kg/día; la terapia no se debe continuar durante más de 5 días.

Dextrán 70: 500 a 1000 mL con una velocidad de 20 a 40 mL/min (máximo: 20 mL/kg/día durante las primeras 24 h).

**Dosis en disfunción renal y/o hepática:** usar con precaución extrema.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>2</sup>:

#### **Datos clínicos de intoxicación**

Hemorragia excesiva, reacciones de sensibilidad, hipertensión, edema pulmonar.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.475.
2. Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach: Prevención, Diagnostico y Tratamiento. 7<sup>a</sup>. Ed. en español 2003. Pp. 396.

## DICLOFENACO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Diclofenaco

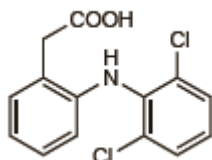
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

[2-(2,6-Dicloroanilino)fenil]ácido acético.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE); fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), oral.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

**Cápsulas:** alivio leve a moderado del dolor agudo.

**Tabletas de liberación inmediata:** espondilitis anquilosante, dismenorrea primaria; tratamiento agudo y crónico de la artritis reumatoide, osteoartritis.

**Tabletas de liberación retrasada:** tratamiento agudo y crónico de la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante.

**Tabletas de liberación prolongada:** tratamiento crónico de la osteoartritis, artritis reumatoide.

**Supositorios:** tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y osteoartritis (incluida la enfermedad degenerativa articular de la cadera).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe de manera reversible a las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y 2), lo cual resulta en una menor formación de los precursores de prostaglandinas; tiene propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias.

Otros mecanismos propuestos no completamente conocidos (y que tal vez contribuyen al efecto antiinflamatorio en diferentes grados), incluida la inhibición de la quimiotaxis, alteración de la actividad de linfocitos, inhibición de la agregación/activación de neutrófilos y reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

#### Inicio de acción:

Cataflam® es más rápido que la sal sódica (Voltaren®) ya que se disuelve en el estómago en lugar del duodeno.

Supositorios: inicio más rápido, pero una velocidad de absorción más



lenta en comparación con la tableta de cubierta entérica.

**Distribución:** ~ 1.4 L/kg.

**Unión a proteínas:** 99%, principalmente a albúmina.

**Metabolismo:** hepático; se somete a metabolismo de primer paso; forma varios metabolitos (1 con actividad débil).

**Biodisponibilidad:** 55%.

**Vida media, eliminación:** ~ 2 h.

**Excreción:** orina (65%); heces (35%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Analgesia:

Tableta de liberación inmediata: dosis inicial: 50 mg 3 veces/día (dosis máxima: 150 mg/día); se puede administrar una dosis de carga de 100 mg; seguidos por 50 mg cada 8 h.

Cápsula de liberación inmediata: 25 mg 4 veces/día.

Dismenorrea primaria: tableta de liberación inmediata: dosis inicial: 50 mg 3 veces/día (dosis máxima: 150 mg/día) se puede administrar una dosis de carga de 100 mg, seguidos por 50 mg cada 8 h.

Artritis reumatoide: tableta de liberación inmediata o retrasada: 150 a 200 mg/día divididos en 2 a 4 dosis; tableta de liberación prolongada: 100 mg/día.

*Etiqueta canadiense: 150 mg/día divididos en 3 dosis (75 a 150 mg/día en tabletas de liberación prolongada).*

Osteoartritis: tableta de liberación inmediata o retrasada: 100 a 150 mg/día en 2 a 3 dosis divididas;

tableta de liberación prolongada: 100 mg/día.

*Etiqueta canadiense: 150 mg/día divididos en 3 dosis (75 a 150 mg/día en tabletas de liberación prolongada).*

Espondilitis anquilosante: tabletas de liberación retrasada: 100 a 125 mg/día divididos en 4 a 5 dosis.

Supositorios rectales (no disponibles en EU):

Osteoartritis: *etiqueta canadiense:* introducir el supositorio de 50 a 100 mg en el recto como dosis única para sustituir la dosis diaria oral final (tercera); dosis combinada máxima (rectal y oral): 150 mg/día.

Artritis reumatoide: *etiqueta canadiense:* introducir el supositorio de 50 a 100 mg en el recto como dosis única para sustituir la dosis diaria oral final (tercera) (dosis combinada máxima (rectal y oral): 150 mg/día).

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada o disfunción renal significativa.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** puede requerir ajuste de la dosis.

Ancianos: no hay recomendaciones específicas sobre las dosis; los ancianos pueden presentar efectos adversos con dosis menores que los adultos jóvenes y > 60% puede desarrollar úlceras pépticas asintomáticas con o sin hemorragia; vigilar la función renal.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquier componente de la formulación; hipersensibilidad a las proteínas bovinas (sólo la fórmula en cápsulas); los pacientes que presentan asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINE; dolor perioperatorio en pacientes con cirugía de colocación de injerto para el bypass de arterias coronarias.

### Precauciones:

**[Advertencia en la caja de EU]:** los AINE se asocian con un mayor riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares, incluyendo MI e ictus. El riesgo puede aumentar a mayor duración del tratamiento, por factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares preexistentes. Evaluar con cuidado los perfiles de riesgo individuales antes de prescribir diclofenaco. Puede producir hipertensión existente. Vigilar de cerca la presión arterial. Usar con cuidado con la retención de líquidos. Evitar su uso en insuficiencia cardiaca. La administración concurrente con ibuprofeno, y potencialmente otros AINE no selectivos, puede interferir con el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. **[Advertencia en la caja de EU]:** está contraindicado su uso para el dolor perioperatorio en pacientes sometidos a colocación de injerto de bypass de arterias coronarias. El uso de diclofenaco aumenta el

riesgo de MI e ictus después de esta cirugía.

El uso de AINE puede comprometer la función renal; puede producir disminución de la síntesis de prostaglandinas dependiente de la dosis, lo cual reduce el flujo sanguíneo renal que puede producir descompensación renal. El uso de AINE puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Los pacientes con disfunción renal, deshidratación, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos o inhibidores de la ECA y los adultos mayores tienen un mayor riesgo de toxicidad renal e hiperpotasemia. Rehidratar al paciente antes de iniciar la terapia; vigilar de cerca la función renal. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal avanzada. El uso crónico de AINE puede producir necrosis papilar renal mientras que se pueden presentar síntomas urinarios persistentes (p. ej., disuria, dolor vesical), cistitis o hematuria en cualquier momento después de iniciar la terapia con AINE. Suspender la terapia al iniciar los síntomas y evaluar su origen.

**[Advertencia en la caja de EU]:** los AINE pueden aumentar el riesgo de irritación, inflamación, ulceración, sangrado y perforación gastrointestinal. Estos eventos se pueden presentar en cualquier momento durante el tratamiento y sin advertencia. Usar con precaución con antecedentes de enfermedad GI (sangrado o úlceras), terapia concurrente con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes y/o corticosteroides, tabaquismo, consumo de alcohol,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



pacientes adultos mayores debilitados. Cuando se usa de manera concomitante con  $\leq 325$  mg de ácido acetilsalicílico, se eleva sustancialmente el riesgo de complicaciones gastrointestinales (p. ej., úlcera); se recomienda la terapia gastroprotectora concomitante (p. ej., inhibidores de la bomba de protones).

Usar la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto posible, de acuerdo con los objetivos individuales de cada paciente, para reducir el riesgo de los eventos adversos cardiovasculares o GI. Se debe considerar alternar las terapias para pacientes de riesgo elevado.

Los AINE pueden producir fotosensibilidad o eventos adversos cutáneos graves, incluso dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; suspender su uso al primer signo de erupción cutánea o hipersensibilidad. Se pueden presentar reacciones anafilactoides incluso sin exposición previa; los pacientes con la "triada del ácido acetilsalicílico" (asma bronquial, intolerancia al ácido acetilsalicílico, rinitis) pueden presentar mayor riesgo. No usar en pacientes que presenten broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria con la terapia con AINE o ácido acetilsalicílico. Utilizar con precaución en otras formas de asma. Puede disminuir la adherencia y agregación plaquetaria; puede prolongar el tiempo de sangrado. Los pacientes con enfermedades de la coagulación o quienes reciben anticoagulantes deben ser vigilados

por la aparición de anemia. Rara vez el uso de AINE puede producir discrasias sanguíneas severas (p. ej., agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia).

Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática. Vigilar de cerca a los pacientes con pruebas de funcionamiento hepático alteradas. El diclofenaco puede producir elevaciones de transaminasas; se debe iniciar la vigilancia después de 4 a 8 semanas del tratamiento. Rara vez se han presentado reacciones hepáticas severas (p. ej. Hepatitis fulminante, falla hepática); suspender todas las fórmulas si se desarrollan signos o síntomas de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas. Emplear con cautela en la porfiria hepática (puede desencadenar un ataque).

Los AINE pueden producir somnolencia, mareo, visión borrosa y otros efectos neurológicos, lo que puede alterar las habilidades físicas o mentales; los pacientes deben ser advertidos sobre realizar tareas que requieren mantener el estado de alerta (p. ej. operar máquinas o conducir). Suspender su uso al presentarse visión borrosa o disminuida, y realizar un examen visual. Vigilar la visión con la terapia a largo plazo. Los ancianos presentan mayor riesgo de efectos adversos (en especial ulceración péptica, efectos sobre el SNC y toxicidad renal) por AINE incluso a dosis bajas. Puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica, en particular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE) y



enfermedades mixtas de tejido conectivo.

Suspender durante por lo menos 4 a 6 vidas medias antes de procedimientos quirúrgicos o dentales. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños.

Cápsulas: contienen gelatina; su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas bovinas.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante:**

Evitar el uso concomitante del diclofenaco (sistémico) con cualquiera de los siguientes: ketorolaco; ketorolaco (sistémico).

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

El diclofenaco (sistémico) puede aumentar las concentraciones/efectos de: aminoglucósidos; anticoagulantes; agentes antiplaquetarios; derivados de bifosfonatos; colagenasa (sistémica); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); desmopresina; digoxina; drotrecogin alfa; eplerenona; ibritumomab; litio; metotrexato; antiinflamatorios no esteroideos; pemetrexed; diuréticos ahorradores de potasio; pralatrexato; antibióticos quinolonas; salicilatos; agentes trombolíticos; tositumomab y yodo I 131, vancomicina; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de diclofenaco (sistémico) pueden aumentar por: antidepresivos

(tricíclicos, aminas terciarias); corticosteroides (sistémicos); desatinib; glucosamina; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); ketorolaco; ketorolaco (sistémico); agentes antiinflamatorios no esteroideos; ésteres etílicos de ácidos omega 3; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; probenecid; prostaciclina análoga; inhibidores de la recaptura de serotonina/noradrenalina; treprostiniil; voriconazol.

#### **Disminución del efecto**

El diclofenaco (sistémico) puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA; bloqueadores de los receptores de angiotensina II; agentes antiplaquetarios; betabloqueadores; eplerenona; hidralazina; diuréticos de asa; diuréticos ahorradores de potasio; salicilatos; diuréticos tiazídicos.

Las concentraciones/efectos del diclofenaco (sistémico) pueden disminuir por: secuestradores de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios no esteroideos; peginterferón alfa 2b; salicilatos.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:**

Aumento del tiempo sangrado; puede ocasionar falsos incrementos en los niveles de tiroxina libre.





## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

### Oral:

#### 1 al 10%:

Cardiovasculares: edema.

Sistema nervioso central: mareo, cefalea.

Dermatológicas: prurito, erupción cutánea.

Endocrinas y metabólicas: retención de líquidos.

Gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, perforación GI, pirosis, náusea, úlcera péptica/sangrado GI, vómito.

Hematológicas: anemia, aumento del tiempo de sangrado.

Hepáticas: alteraciones de las enzimas hepáticas (> 3 veces el ULN; ≤ 4%).

Otícas: acúfenos.

Renales: función renal anormal.

Misceláneo: aumento de la diaforesis.

#### < 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

agranulocitosis, alopecia, reacciones anafilactoideas, anafilaxia, angioedema, anemia aplásica, ansiedad, cambios de apetito, arritmias, meningitis aséptica, asma, azoemia, visión borrosa, dolor torácico, CHF, colitis, coma, confusión, conjuntivitis, cistitis, depresión, diplopía, desorientación, sueños anormales, somnolencia, disnea, disuria, equimosis, eosinofilia, eructos, eritema multiforme, lesiones esofágicas, esofagitis, dermatitis exfoliativa, fiebre, hepatitis, hepatotoxicidad, hiper/hipoglucemia,

infección, insomnio, nefritis intersticial, perforación intestinal, ictericia, edema laríngeo, leucopenia, linfadenopatía, malestar general, melena, alteraciones de memoria, meningitis, MI, síndrome nefrótico, nerviosismo, oliguria, palpitaciones, pancreatitis, pancitopenia, parestesias, edema de faringe, fotosensibilidad, neumonía, poliuria, proteinuria, reacciones psicóticas, púrpura, sangrado rectal, falla renal, necrosis papilar renal, depresión respiratoria, crisis convulsivas, septicemia, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, evento vascular renal, edema de labios y lengua, síncope, taquicardia, alteraciones del gusto, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, escalofríos con temblor, urticaria, vasculitis, vértigo, cambios de peso, debilidad, xerostomía.

### Supositorio rectal:

Revisar también las reacciones adversas asociadas con las fórmulas orales:

< 1%, poscomercialización y/o informes de casos locales: sangrado, exacerbación de hemorroides, proctitis, irritación rectal.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Etanol:** el consumo de etanol (puede promover la irritación de la mucosa gástrica).

**Herbolaria/nutracéuticos:** evitar la alfalfa, anís, mirtilo, sargazo



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



vesiculoso, bromelina, uña de gato, apio, manzanilla, cóleo, el hongo cordyceps, dong quai o angélica china, onagra, fenogreco, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo biloba, semilla de la uva, té verde, ginseng (siberiano), guggul, castaña de indias, rábano, regaliz, fresno espinoso, trébol rojo, el hongo reishi, SAME (s-adenosilmetionina), trébol oloroso, cúrcuma, sauce blanco (todas tienen actividad antiplaquetaria adicional).

**Estabilidad:**

Cápsulas: almacenar a 25 °C, se permiten variaciones entre 15 y 30 °C. Proteger de la humedad.

Supositorios: almacenar entre 15 y 30 °C; proteger del calor.

Tabletas: almacenar por debajo de los 30 °C. Proteger de la humedad; almacenar en un contenedor ajustado.

**Administración:**

Oral: no aplastar las tabletas. Administrar con alimentos o leche para evitar la irritación gástrica. Tomar con un vaso lleno de agua para promover la absorción.

Supositorios rectales: retirar la envoltura completa de plástico antes de introducir en el recto.

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C (oral)/D ( $\geq$  30 semanas de gestación [oral]).

**INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: ipecacuana dentro de 30 minutos o lavado (en 1 hora)/carbón activado.

Terapia de sostén: Hipotensión/deshidratación se puede manejar con fluidos por vía intravenosa; la acidosis debe ser tratada con bicarbonato de sodio por vía IV; las convulsiones con benzodíacepinas; están indicados los antiácidos y los productos sanguíneos, según corresponda, para la hemorragia, la famotidina (40 mg 2 veces/día) puede disminuir la incidencia de úlceras gástricas o duodenales en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo de con este fármaco. Aumento en la eliminación: La diálisis o la perfusión están indicadas para complicaciones secundarias, acidosis o insuficiencia renal; puede ser útil la administración de dosis múltiples de carbón activado ya que la toxina no se elimina sola.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 479-482.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 44.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 243.

## DIDANOSINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Didanosina

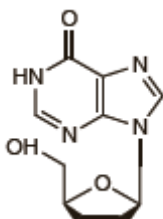
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2',3'-Dideoxiinosina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la infección por VIH; siempre en combinación con por lo menos otros 2 agentes antirretrovirales.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La didanosina, análogo a un nucleósido purina (adenosina) y producto de la desaminación de la dideoxiadenosina (ddA), inhibe la replicación del VIH in vitro en

linfocitos T y monocitos. La didanosina se convierte dentro de la célula a los mono-, di-, y trifosfatos de ddA. Estos trifosfatos de ddA actúan como sustrato e inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, por lo que bloquea la síntesis del ADN viral y suprime la replicación del VIH.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** sujeta a la degradación por el pH ácido del estómago; algunas fórmulas son amortiguadas para resistir el pH ácido; se observa una reducción  $\leq 55\%$  de la concentración plasmática pico en presencia de alimentos. Las cápsulas de liberación retardada contienen perlas microencapsuladas con cubierta entérica que se disuelven en el intestino delgado.

**Distribución:** Vd: niños: 28 L/m<sup>2</sup>; adultos: 1.08 L/kg.

**Unión a proteínas:** < 5%.

**Metabolismo:** no se ha evaluado en humanos; los estudios realizados en perros muestran un metabolismo extenso siendo la alantoína, hipoxantina, xantina y el ácido úrico los principales metabolitos encontrados en la orina.

**Biodisponibilidad:** niños: 25%; adultos: 42%.

**Vida media, eliminación:**

Niños y adolescentes: 0.8 h.

Adultos: función renal normal: 1.5 h; metabolito activo, ddATP, tiene una vida media intracelular > 12 h in vitro; disfunción renal: 2.5 a 5h.



**Tiempo de concentración máxima:** cápsulas de liberación prolongada: 2 h; polvo para suspensión: 0.25 a 1.5 h.  
**Excreción:** orina (~ 55% como fármaco sin cambios).  
**Depuración:** corporal total: promedio 800 mL/min.

**DOSIS<sup>1</sup>:**

Tratamiento de la infección por VIH: oral:  
 Polvo pediátrico para solución oral:  
 Lactantes: 2 semanas a 8 meses: el fabricante recomienda 100 mg/m<sup>2</sup> 2 veces/día; en lactantes de 2 semanas a 4 meses se puede considerar la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (lineamientos AIDSinfo).  
 Lactantes y niños > 8 meses: el fabricante recomienda 120 mg/m<sup>2</sup> 2 veces/día. **Nota:** los lineamientos AIDS-info sugieren un rango de 90 a 150 mg/m<sup>2</sup> 2 veces/día.  
 Niños 3 a 21 años (lineamientos AIDSinfo): sin tratamiento previo: 240 mg/m<sup>2</sup>/dosis 1 vez/día (máximo: 400 mg/dosis).  
 Adolescentes y adultos: la dosis se basa en el peso del paciente:  
 < 60 kg: 125 mg 2 veces/día (preferido) o 250 mg 1 vez/día.  
 > 60 kg: 200 mg 2 veces/día (preferido) o 400 mg 1 vez/día.  
 Cápsula de liberación prolongada: niños y adultos:  
 20 kg a < 25 kg: 200 mg 1 vez/día.  
 25 kg a < 60 kg: 250 mg 1 vez/día.  
 ≥ 60 kg: 400 mg 1 vez/día.  
 Los ancianos tienen una mayor frecuencia de pancreatitis; vigilar la función renal y la dosis.

Cuando se toman con tenofovir: adultos:  
 < 60 kg y Clcr ≥ 60 mL/min: 200 mg 1 vez/día.  
 ≥ 60 kg y Clcr ≥ 60 mL/min: 250 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Niños: no se cuenta con lineamientos específicos; considerar la reducción de la dosis.  
 Adultos: la dosis se basa en el peso del paciente, la depuración de creatinina y la presentación del medicamento: veáse cuadro.

Dosis recomendada (mg) de didanosina por peso corporal - adultos

Depuración de creatinina (mL/min)	≥ 60 kg		< 60 kg	
	Polvo para solución oral	Cápsula de liberación retardada	Polvo para solución oral	Cápsula de liberación retardada
≥ 60	400 mg diarios o 200 mg dos veces/día	400 mg diarios	250 mg diarios o 125 mg dos veces/día.	250 mg diarios
30 – 59	200 mg diarios o 100 mg dos veces/día	200 mg diarios	150 mg diarios o 75 mg dos veces/día	125 mg diarios
10 – 29	150 mg diarios	125 mg diarios	100 mg diarios	125 mg diarios
< 10	100 mg diarios	125 mg diarios	75 mg diarios	Veáse nota

**Nota:** según el fabricante, no se recomienda su uso en pacientes < 60 kg con Clcr < 10 mL/min; usar una presentación alterna.

Pacientes que requieren hemodiálisis o CAPD: dosis por Clcr < 10 mL/min. La didanosina no se remueve a través de la CAPD: no se requieren dosis suplementarias.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se requieren ajustes de la dosis.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Administración concurrente con alopurinol o ribavirina.

### Precauciones:

[Advertencia en la caja de EU]: se ha reportado pancreatitis (en ocasiones fatal); la incidencia se relaciona con la dosis. Los factores de riesgo para desarrollar pancreatitis pueden incluir antecedentes de esta condición, infección concurrente con citomegalovirus o Mycobacterium avium-intracellulare, disfunción renal, edad avanzada, y uso concomitante de estavudina, pentamidina o hidroxiurea. Suspender si se presentan signos clínicos de pancreatitis. [Advertencia en la caja de EU]: se han presentado acidosis láctica, hiperlactemia sintomática y hepatomegalia grave con esteatosis (en ocasiones fatal) con los antirretrovirales análogos de nucleósidos, incluyendo a la didanosina. Puede ocurrir hepatotoxicidad incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas; suspender la terapia en cualquier paciente que desarrolle alteraciones clínicas o de laboratorio que sugieran hepatotoxicidad. Se han reportado hepatotoxicidad y falla hepática (incluso casos fatales) en pacientes con VIH que reciben terapia farmacológica combinada con hidroxiurea, didanosina y estavudina; evitar su combinación. Se puede desarrollar hipertensión

portal no cirrótica en los primeros meses a años de iniciar la terapia con didanosina. Los signos pueden incluir enzimas hepáticas elevadas, várices esofágicas, hematemesis, ascitis y esplenomegalia. La hipertensión portal no cirrótica puede llevar a falla hepática y/o muerte. Suspender su uso en pacientes con evidencia de esta condición. Las embarazadas pueden tener mayor riesgo de acidosis láctica y lesión hepática. Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática; no se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hepatopatía significativa. Los individuos con terapia antirretroviral combinada con disfunción hepática pueden presentar mayor riesgo de hepatotoxicidad potencialmente grave y fatal; considerar interrumpir o suspender la terapia si la disfunción hepática empeora.

Se presenta neuropatía periférica en ~ 20% de los pacientes que reciben el medicamento. Si se presentan síntomas, suspender la terapia; después de la resolución de los síntomas, se puede tolerar el reinicio de la terapia con dosis reducidas. Suspender de forma permanente si la neuropatía recurre. Se han reportado cambios en la retina (que incluye despigmentación de la retina) y neuritis óptica en adultos y niños que usan didanosina. Los pacientes se deben someter a una examinación óptica cada 6 a 12 meses



## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de didanosina con cualquiera de los siguientes: alcohol (etílico); alopurinol; febuxostat; hidroxiurea; ribavirina.

### Aumento del efecto/toxicidad

La didanosina puede aumentar las concentraciones/efectos de: hidroxiurea.

Las concentraciones/efectos de la didanosina pueden aumentar por: alcohol (etílico); alopurinol; febuxostat; ganciclovir-valganciclovir; hidroxiurea; ribavirina; estavudina; tenofovir.

### Disminución del efecto

La didanosina puede disminuir las concentraciones/efectos de: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); atazanavir; dapsona; dapsona (sistémica); indinavir; antibióticos quinolona.

Las concentraciones/efectos de didanosina pueden disminuir por: atazanavir; darunavir; lopinavir; metadona; tenofovir; lipranavir.

## INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Incremento en las concentraciones séricas de triglicéridos y ácido úrico; disminución en las concentraciones séricas de calcio, potasio y magnesio.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Como son reportadas en los estudios de monoterapia; el riesgo de toxicidad puede aumentar cuando se combina con otros agentes.

### Mayor a 10%:

Gastrointestinales: diarrea (19 a 28%), aumento de amilasa (15 a 17%), dolor abdominal (7 a 13%).

Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica (17 a 20%).

### 1 a 10%:

Dermatológicas: erupción cutánea/prurito (7 a 9%).

Endocrinas y metabólicas: aumento del ácido úrico (2 a 3%).

Gastrointestinales: pancreatitis (1 a 7% dependiendo de la dosis): pacientes > 65 años de edad tienen una mayor frecuencia de pancreatitis que los pacientes más jóvenes (10 vs.5% en pacientes jóvenes).

Hepáticas: aumento de AST (7 a 9%), aumento de ALT (6 a 9%), aumento de fosfatasa alcalina (1 a 4%).

### Poscomercialización y/o informes de casos:

disfunción renal aguda, alopecia, reacción anafilactoidea, anemia, anorexia, artalgias, escalofríos/ fiebre, diabetes mellitus, ojos secos, dispepsia, flatulencia, granulocitopenia, esteatosis hepática, hepatitis, hiper/hipoglucemia, hiperlactatemia (sintomática), hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune, acidosis láctica/hepatomegalia,



leucopenia, lipodistrofia, falla hepática, mialgia, miopatía, neuritis óptica, dolor, aumento de la glándula parótida, hipertensión portal (no cirrótica), despigmentación de la retina, rabdomiólisis, sialodentitis, trombocitopenia, debilidad, xerostomía.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Etanol:** aumenta el riesgo de pancreatitis.

**Estabilidad:** las cápsulas de liberación prolongada deben almacenarse en botellas cerradas a temperatura ambiente de 25 °C. El polvo sin reconstituir se debe almacenar entre 15 a 30 °C. La solución pediátrica reconstituida es estable durante 30 días si se refrigera.

**Administración:** polvo pediátrico para solución oral: tomar con el estómago vacío por lo menos 30 min antes o 2 h después de comer. Antes de administrarla, el polvo se debe mezclar con agua estéril para una concentración inicial de 20 mg/mL y después diluir con una suspensión antiácida apropiada para una mezcla final de 10 mg/mL. Agitar bien antes de usar.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Desintoxicación:** Lavado con carbón activado (dentro de 1 h).  
Aumento en la eliminación: Puede ser efectiva la administración de

múltiples dosis de carbón activado; la hemodiálisis puede ser efectiva para la remoción de aproximadamente el 20% de la dosis.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 484-486.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 870.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 245.

## DIGOXINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Digoxina

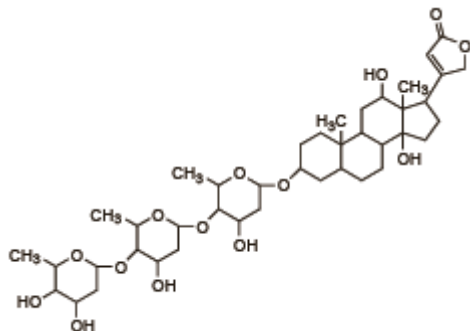
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

3β-[(S-2,6-didesoxi-β-D-ribohexopiranosil-(1→4)-O-2,6-didesoxi-β-D-ribohexopiranosil-(1→4)-2,6-didesoxi-β-D-ribohexopiranosil)oxi]-12β, 14β-dihidroxi-5β-card-20 (22)-enólido.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiarrítmico, diversos; glucósido cardíaco.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a moderada (o etapa C según lo recomienda la ACCF/AHA); insuficiencia cardíaca (HF); fibrilación auricular (control de la frecuencia).

**Nota:** en el tratamiento de la fibrilación auricular (AF), su uso no se considera de primera línea a menos que la AF coexista con insuficiencia cardíaca o en pacientes sedentarios.

**Uso no autorizado/de investigación:** taquicardia fetal con o sin edema; para reducir la frecuencia ventricular en las taquiarritmias supraventriculares como la taquicardia supraventricular (SVT) excluyendo la taquicardia atrioventricular recíproca (AVRT).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

**Insuficiencia cardíaca:** la inhibición de la bomba ATPasa de sodio/potasio en las células del miocardio resulta en un aumento transitorio del sodio intracelular, lo cual a su vez promueve la entrada de calcio a través de la bomba de intercambio de sodio-calcio lo que produce mayor contractilidad.

**Arritmias supraventriculares:** supresión directa de la conducción del nodo AV al aumentar su periodo refractario efectivo y reducir la velocidad de conducción-efecto inotrópico positivo, mayor tono vagal y menor frecuencia ventricular en las arritmias auriculares rápidas. La fibrilación auricular puede reducir la sensibilidad y aumentar la tolerancia a mayores concentraciones séricas de digoxina.





## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** control de la frecuencia cardíaca: oral: 1 a 2 h, IV: 5 a 60 min.

**Efecto máximo:** control de la frecuencia cardíaca: oral: 2 a 8 h; IV: 1 a 6 h; Nota: en pacientes con fibrilación auricular, el tiempo mediano para controlar la velocidad ventricular en un estudio fue de 6 h (rango 3 a 15 h).

**Duración:** adultos: 3 a 4 días.

**Absorción:** por difusión pasiva no saturable en el intestino delgado superior; los alimentos pueden retrasar, pero no afectan, la magnitud de la absorción.

### **Distribución:**

Función renal normal: 6 a 7 L/kg.

Vd: extensa en tejidos periféricos, con una fase de distribución distinta que dura 6 a 8 h; se concentra en corazón, hígado, riñón, músculo esquelético e intestinos. La concentración cardíaca/sérica es de 70:1. Los efectos farmacológicos se retrasan y no se correlacionan bien con las concentraciones séricas durante la fase de distribución.

Hipertiroidismo: aumento de la Vd.

Hiperpotasemia, hiponantremia. Menor distribución de la digoxina en el músculo y corazón.

Hipopotasemia: aumenta la distribución de la digoxina en corazón y músculo.

Terapia concomitante con quinidina: menor Vd.

Falla renal crónica: 4 a 6 L/kg.

Menor actividad de la ATPasa sodio/potasio-menor unión tisular.

Neonatos de término: 7.5 a 10 L/kg.

Niños: 16 L/kg.

Adultos: 7 L/kg, disminuye con la enfermedad renal.

**Unión a proteínas:** ~25%; en pacientes urémicos, la digoxina es desplazada de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** vía hidrólisis secuencial del azúcar en el estómago o por reducción del anillo de lactona por las bacterias intestinales (en ~10% de la población, las bacterias intestinales pueden metabolizar hasta 40% de la dosis de digoxina); una vez absorbida, sólo ~16% se metaboliza a 3-beta-digoxigenina, 3-ceto-digoxigenina y conjugados glucurónidos y sulfatos; los metabolitos pueden contribuir a los efectos terapéuticos y tóxicos de la digoxina; el metabolismo es menor en la HF descompensada.

**Biodisponibilidad:** oral (dependiente de la formulación): elixir: 70 a 85%; tabletas: 60 a 80%. Vida media, eliminación (dependiente de la edad, función renal y cardíaca):

Neonatos: prematuros: 61 a 170 h, de término: 35 a 45 h.

Lactantes: 18 a 25 h.

Niños: 18 a 36 h.

Adultos: 36 a 48 h.

Adultos, anéfricos: 3.5 a 5 días.

**Vida media, eliminación:** Fármaco original: 38 h; metabolitos: digoxigenina: 4 h; monodigitoxosido: 3 a 12 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** oral: 1 a 3 h.

**Excreción:** orina (50 a 70% como fármaco sin cambios).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Niños: cuando se cambia la terapia oral (tabletas o líquido) o IM a IV, la dosis se debe reducir 20 a 25%.  
Véase cuadro:

### Recomendaciones de dosificación para digoxina<sup>1</sup>

Edad	Dosis total de digital <sup>2,3</sup> (µg/kg)		Dosis diaria de mantenimiento <sup>3,4</sup> (µg/kg)	
	Oral	IV o IM <sup>5</sup>	Oral	IV o IM
Infante pretérmino	20-30	15-25	5-7.5	4-6
Infante de término	25-35	20-30	6-10	5-8
1 mes – 2 años	35-60	30-50	10-15	7.5-12
2 – 5 años	30-40	25-35	7.5-10	6-9
5 -10 años	20-35	15-30	5-10	4-8
> 10 años	10-15	8-12	2.5-5	2-3

<sup>1</sup>**Insuficiencia cardiaca:** una menor concentración sérica de digoxina puede ser adecuada para tratar la insuficiencia cardiaca (en comparación con arritmias cardiacas); considerar dosis en el extremo inferior del rango recomendado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca; una dosis digitalizante (dosis de carga) puede no ser necesaria al tratar la insuficiencia cardiaca.

<sup>2</sup>**No administrar una dosis digitalizante total (TDD) completa de una vez.** Dar la ½ de la TDD en la dosis inicial, después dar ¼ en 2 dosis subsecuentes con intervalos de 6 a 8 h después de cada dosis para evaluar la posible toxicidad.

<sup>3</sup>**Basada en un peso corporal magro y función renal normal para la edad.** Reducir la dosis en pacientes con menor función renal;

la dosis digitalizante no se recomienda en lactante y niños.

<sup>4</sup>**Dividida cada 12 h en lactantes y niños < 10 años de edad.** Se da 1 vez/día en niños > 10 años de edad y adultos.

<sup>5</sup>**Intramuscular no se prefiere debido al grave dolor en el sitio de la inyección.** Si es necesaria la vía IM, administrar la inyección lo más profundo posible seguida de masaje en el sitio de la inyección.

### Adultos:

Fibrilación auricular (control de la frecuencia) en pacientes con insuficiencia cardiaca: dosis de carga: IV: 0.25 mg cada 2 h, hasta 1.5 mg en 24 h; para situaciones no agudas; se pueden administrar 0.5 mg vía oral 1 vez/día durante 2 días seguidos de la dosis de mantenimiento oral. Dosis de mantenimiento: IV, oral: 0.125 a 0.375 mg 1 vez/día.

Insuficiencia cardiaca: dosis de mantenimiento diaria (nota: dosis de carga no recomendada): oral: 0.125 a 0.25 mg 1 vez/día; dosis diarias mayores (hasta 0.5 mg/día) rara vez son necesarias. Si el paciente es > 70 años de edad, tiene alteración de la función renal, o una menor masa corporal magra, se deben usar dosis bajas (p.ej. 0.125 mg diarios o cada tercer día).

Taquiarritmias supraventriculares (control de la frecuencia):

Inicial: dosis digitalizante total:

Oral: 0.75 a 1.5 mg.

IV, IM: 0.5 a 1 mg (Nota: IM no se prefiere debido al grave dolor en el sitio de la inyección). Dar la ½ de la



TDD como la dosis inicial, y después dar  $\frac{1}{4}$  de la TDD en las 2 dosis subsecuentes con intervalos de 6 a 8 h. Obtener ECG cada 6 h después de cada dosis evaluar la posible toxicidad.

Dosis diaria de mantenimiento:

Oral: 0.125 a 0.5 mg 1 vez/día.

IV, IM: 0.1 a 0.4 mg 1 vez/día (Nota:

IM no se prefiere por el grave dolor en el sitio de la inyección).

**Ancianos:** la dosis se basa en el peso corporal magro y la función renal normal para la edad.

Reducción de la dosis en pacientes con menor función renal (véase ajuste de la dosis en disfunción renal).

Insuficiencia cardiaca: si el paciente es > 70 años, se deben usar dosis menores (p. ej. 0.125 mg diarios o cada tercer día).

#### **Ajuste de dosis/intervalo en disfunción renal:**

Dosis de carga: si es necesaria, reducir la dosis en 50% en ESRD.

Dosis de mantenimiento:

Clcr 10 a 50 mL/min: administrar 25 a 75% de la dosis o cada 36 h.

Clcr < 10 mL/min: administrar 10 a 25% de la dosis o cada 48 h.

Hemodiálisis: no dializable (0 a 5%).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

##### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la digoxina (rara) u otras formas de digitalis o cualquier componente de la formulación; fibrilación ventricular.

##### **Precauciones:**

Vigilar el desarrollo de efectos proarrítmicos (en especial con la toxicidad de digoxina). La suspensión de la terapia en pacientes clínicamente estables con HF puede llevar a recurrencia de los síntomas de HF. Durante un episodio de fibrilación auricular o aleteo en pacientes con una vía de cortocircuito accesorio (p. ej. Síndrome de Wolff-Parkinson-White), su uso se ha asociado con una mayor conducción anterógrada hacia la vía accesorio que puede llevar a fibrilación ventricular; evitar su uso en estos pacientes. Evitar su uso en sujetos con bloqueos cardiacos de segundo o tercer grados (excepto en aquellos con un marcapaso artificial funcional); el bloqueo AV incompleto (p. ej. Ataque de Stokes-Adams) puede progresar a bloqueo completo con la administración de digoxina. Los pacientes con HF y función ventricular izquierda conservada, incluidos aquéllos con miocardiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva y cardiopatía amiloidea, pueden ser susceptibles a la toxicidad por digoxina; evitar su empleo a menos que se use para controlar la respuesta ventricular de la fibrilación auricular. La digoxina no se debe usar en pacientes con fracción de eyección baja, ritmo sinusal lento y sin síntomas de HF ya que el riesgo de lesión puede ser mayor que el beneficio clínico. Evitar su uso en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (HCM) y obstrucción del tracto de salida, a menos que se utilice para controlar la respuesta ventricular de la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



fibrilación auricular; la obstrucción del tracto de salida puede empeorar debido a los efectos inotrópicos positivos de la digoxina.

Usar con precaución en pacientes con hiperiroidismo, hipotiroidismo, MI reciente (en 6 meses), enfermedad del nodo sinusal (p. ej. Síndrome de seno enfermo). Reducir la dosis con disfunción renal y cuando se añaden amiodarona, propafenona, quinidina o verapamilo a un paciente con digoxina; emplear con cautela en pacientes que toman inductores fuertes o inhibidores de P-glucoproteína (p. ej. Ciclosporina). Evitar la administración rápida IV de calcio en pacientes digitalizados; puede producir arritmias serias.

Las arritmias auriculares asociadas con estados hipermetabólicas son muy difíciles de tratar; tratar primero las condiciones subyacentes; si se usa digoxina, asegurar que no se presente toxicidad por digoxina. Corregir las alteraciones electrolíticas, en especial hipopotasemia o hipomagnesemia, antes de usar y durante la terapia; se puede presentar toxicidad a pesar de concentraciones terapéuticas de digoxina. La hipercalcemia puede aumentar el riesgo de toxicidad de digoxina; mantener normocalcemia. No es necesario reducir o suspender de manera rutinaria la terapia con digoxina antes de la cardioversión eléctrica electiva de la fibrilación auricular; de cualquier manera es necesario excluir la toxicidad por digoxina (p. ej. Signos clínicos y

ECG) antes de la cardioversión. Si se presentan signos de exceso de digoxina, suspender temporalmente la digoxina y retrasar la cardioversión hasta que ceda la toxicidad; por lo general > 24 h. usar con precaución en ancianos; se pueden presentar concentraciones séricas/tisulares exageradas debido a alteraciones en la depuración relacionadas con la edad y diferencias farmacodinámicas; puede ser necesaria la reducción de la dosis; en general, evitar dosis > 0.125 mg/día (criterios de Beers).

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

La digoxina puede aumentar las concentraciones/efectos de: colchicina, dronedarona, midodrina. Las concentraciones/efectos de digoxina pueden aumentar por: aminoquinolonas (antipaludismo), amiodarona; atorvastatina; betabloqueadores; calcitriol; antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridinas); carvedilol; conivaptán; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); dronedarona; itraconazol; antibióticos macrólidos; milnacipran; nefazodona; agentes bloqueadores neuromusculares; agentes antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores de P-glucoproteína; posaconazol; diuréticos ahorradores de potasio; propafenona; inhibidores de proteasa; quinidina; quinina; ranolazina; espironolactona; telmisartán.



### Disminución del efecto

La digoxina puede disminuir las concentraciones/efectos de: agentes antineoplásicos (antraciclina).

Las concentraciones/efectos de la digoxina pueden disminuir por: derivados de 5-ASA; acarbosa; aminoglucósidos; agentes antineoplásicos (antraciclina); secuestradores de ácidos biliares; caolín; penicilamina; inductores de P-glucoproteína; diuréticos ahorradores de potasio; hierba de San Juan; sucralfato.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

La espironolactona puede interferir con radioinmunoensayos de digoxina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

No siempre se reporta la incidencia.

Cardiovasculares: ritmo acelerado de la unión, asistolia, taquicardia auricular con o sin bloqueo, disociación AV, bloqueo cardiaco de primero, segundo (Wenckebach) o tercer grado, edema facial, prolongación del PR, contracciones ventriculares prematuras (en especial bigeminismo o trigeminismo), depresión del segmento ST, taquicardia o fibrilación ventricular.

Sistema nervioso central: mareos (6%), alteraciones mentales (5%), cefalea (4%), apatía, ansiedad, confusión, *delirium*, depresión, fiebre, alucinaciones.

Dermatológicas: erupción cutánea (eritematosa, maculopapular [más común], papular, escarlatiniforme, vesicular o bulosa), prurito, urticaria, edema nageoneurótico.

Gastrointestinales: náusea (4%), vómito (2%), diarrea (4%), dolor abdominal, anorexia.

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad.

Oculares: alteraciones visuales (visión borrosa o amarilla).

Respiratorias: edema laríngeo.

**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** corea asimétrica, ginecomastia, trombocitopenia, palpitaciones, isquemia intestinal, necrosis hemorrágica de los intestinos, cornificación vaginal, eosinofilia, disfunción sexual, diaforesis.

Los niños son más propensos a experimentar arritmia cardiaca como signo de sobredosificación. Los más comunes son alteraciones de la conducción o taquicarritmias (taquicardia auricular con o sin bloqueo) y taquicardia de la unión. Las taquicarritmias ventriculares son menos comunes. En lactantes, la bradicardia sinusal puede ser un signo de toxicidad por digoxina. Cualquier arritmia vista en un niño con digoxina se debe considerar como toxicidad por digoxina. Los síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso central no se observan con frecuencia en niños.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** entra a la leche materna/usar con precaución.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C; se permiten variaciones entre 15 y 30 °C, proteger el elixir, inyección y tabletas de la luz.

**Administración:**

IM: se prefiere la IV; si es necesaria la inyección IM, administrar en inyección profunda seguida de masaje en el sitio de inyección. No inyectar más de 2 mL en el sitio de la inyección. Puede producir dolor intenso.

IV: se puede administrar sin diluir o diluida 4 veces en Solución de Dextrosa en agua (D5W), Solución Salina (NS) para su inyección directa. La dilución menor de 4 veces puede llevar a la precipitación del fármaco. Inyectar lentamente durante  $\geq 5$  min.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de sobredosis:** bloqueo auriculoventricular, arritmias, isquemia intestinal, delirio, demencia, depresión, disfagia, fibrilación (ventricular) o asístole, ginecomastia, bloqueo cardiaco, hipercalemia, hipocalemia, hipotensión, impotencia, neuropatía (periférica), pesadilla, ototoxicidad, fotofobia, convulsiones, taquicardia (ventricular, bidireccional), tinitus, temblores, cambios en la visión del color (azul, verde, anaranjado, rojo).

**Desintoxicación:** lavado con carbón activado (dentro de 1 h).

Terapia de mantenimiento: antídoto: la intoxicación con digoxina que pone en riesgo la vida se trata con resina de colestiramina; la estimulación ventricular se debe reservar para los pacientes que no responden a resina de colestiramina; torsades de pointes puede tratarse con sulfato de magnesio y sobreestimulación (tratar de evitar isoproterenol).

**Antídotos:** resina de colestiramina, (digoxina inmune fab).

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 492-495.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1259.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 252.

## DIMENHIDRINATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dimenhidrinato

quimiorreceptor en la zona Trigger, disminuye la estimulación vestibular y deprime la función laberintínica a través de su actividad anticolinérgica central.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Sal difenhidramina de 8-cloroteofillina.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

**Inicio de acción:** Oral: ~ 15 a 30 min.

**Duración:** ~ 4 a 6 horas.

**Absorción:** Oral: se absorbe bien.

**Distribución:** se distribuye ampliamente en todo el cuerpo.

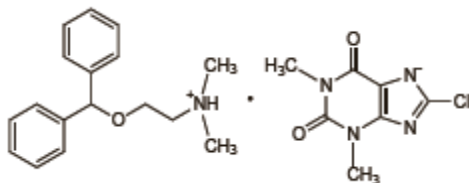
**Metabolismo:** Extenso en el hígado.

**Eliminación:** renal.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agonista de histamina H1; antagonista de histamina H1; 1<sup>a</sup> generación.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Niños:

2 a 5 años: 12.5 a 25 mg cada 6 a 8 h, máximo: 75 mg/día.

6 a 12 años: 25 a 50 mg cada 6 a 8 h, máximo: 150 mg/día.

Adultos: 50 a 100 mg cada 4 a 6 h, no exceder 400 mg/día.

IM:

Niños: 1.25 mg/kg o 37.5 mg/m<sup>2</sup> 4 veces/día; máximo: 300 mg/día.

Adultos: 50 mg cada 4 h; máximo 100 mg cada 4 h.

IV: adultos: 50 mg cada 4 h; máximo: 100 mg cada 4 h.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento y prevención de náusea, vértigo y vómito asociados con la enfermedad por movimiento.

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

Compite con la histamina por los sitios receptores H1 de las células efectoras en el tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, y tracto respiratorio; bloquea el

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al dimenhidrinato o a cualquiera de sus componentes.



### Precauciones:

Causa sedación, debe tenerse precaución en actividades que requieren alerta mental (p.ej., operación de maquinaria o conducir). Potencia los efectos sedantes depresivos del SNC o del etanol. Usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción piloroduodenal (incluyendo úlcera péptica estenosante), obstrucción del tracto urinario (incluyendo obstrucción del cuello de la vejiga e hiperplasia prostática sintomática), hipertiroidismo, incremento de la presión intraocular, y enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión y taquicardia). Puede causar excitación paradójica en pacientes pediátricos, y puede resultar en alucinaciones, coma y muerte en sobredosis.

Nota: las formulaciones parenterales (no disponibles en EU) destinadas a uso IV e IM son diferentes y no deben confundirse. La formulación IM puede ser usada para administración IV solamente después de diluida.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>3</sup>:

Aumenta el efecto/toxicidad con depresores del SNC, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la MAO. Aumenta la toxicidad de antibióticos, especialmente aminoglucósidos (ototoxicidad).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

**Cardiovasculares:** hipotensión, taquicardia sinusal.  
**Sistema nervioso central:** somnolencia, estimulación paradójica del SNC, mareo, alucinaciones auditivas y visuales, dolor de cabeza, ataxia.  
**Gastrointestinales:** anorexia, sequedad de las mucosas.  
**Genitourinarias:** frecuencia urinaria.  
**Hematológicas:** porfiria.  
**Locales:** dolor en el sitio de inyección.  
**Oculares:** visión borrosa, dificultad en la visión nocturna.  
**Óticas:** ototoxicidad, tinitus.  
**Respiratorias:** secreciones bronquiales espesas.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de sobredosis:** La toxicidad puede asemejarse a la sobredosis por atropina; depresión o estimulación del SNC, midriasis; sequedad de las mucosas.

**Tratamiento de sostén:** no existe un tratamiento específico para la sobredosis por antihistamínicos; sin embargo, la mayor parte de la toxicidad clínica es debida a los efectos anticolinérgicos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser eficaces para reducir la





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen fisostigmina, neostigmina, piridostigmina y edrofonio. Para la sobredosis por anticolinérgicos con síntomas potencialmente mortales, debe administrarse fisostigmina 1-2 mg (0.5 o 0.02 mg/kg en niños) por vía intravenosa lenta, para revertir los efectos.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 503.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 576.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 254-255.

## DIPIRIDAMOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dipiridamol

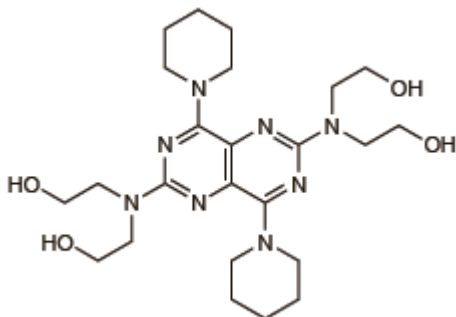
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2,2',2'',2'''-[(4,8-Dipiperidinopirimido[5,4-d]pirimidin-2,6-dil)dinitrilo]tetraetanol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiplaquetario; vasodilatador.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Oral: usado con warfarina para disminuir la trombosis en pacientes portadores de válvulas cardíacas artificiales.

**Uso no autorizado/ de investigación:** prevención de evento vascular cerebral (en

combinación con ácido acetilsalicílico).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la actividad de la adenosin desaminasa y la fosfodiesterasa, lo que produce una acumulación de adenosina, nucleótidos de adenina y AMP cíclico; estos mediadores inhiben la agregación plaquetaria y pueden producir vasodilatación; también puede estimular la liberación de prostaciclina o PGD<sub>2</sub>; produce vasodilatación coronaria.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** se absorbe fácilmente, pero de manera variable.

**Distribución:** adultos: Vd: 2 a 3 L/kg.

**Unión a proteínas:** 91 a 99%.

**Metabolismo:** hepático.

**Vida media, eliminación:** terminal: 10 a 12 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 2 a 2.5 h.

**Excreción:** heces (como conjugados de glucurónido y fármaco sin cambios).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: niños  $\geq$  12 años y adultos: terapia adyuvante en la profilaxis de tromboembolismo con reemplazo de válvulas cardíacas: 75 a 100 mg 4 veces/día.

IV: adultos: evaluación de la enfermedad isquémica coronaria.



0.14 mg/kg/min durante 4 min; dosis máxima 60 mg.

Después de la infusión de dipiridamol, inyectar talio 201 en los siguientes 5 min. **Nota:** se debe tener disponible aminofilina para su uso urgente/de emergencia; dosis de 50 a 100 mg (rango: 50 a 250 mg) en bolo IV durante 30 a 60 s.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al dipiridamol o a cualquier componente de la formulación.

#### Precauciones:

Usar con precaución en pacientes con hipotensión, angina estable y/o infarto al miocardio reciente. Emplear con cautela en disfunción hepática. Puede ser inapropiado para su uso en pacientes geriátricos debido al riesgo de hipotensión ortostática (criterios de Beers). Usar con precaución en pacientes con otros agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Se han presentado reacciones adversas graves con la administración IV (raras); usar la presentación IV con precaución en pacientes con enfermedad broncoespástica o angina inestable. Se debe tener disponible aminofilina en caso de urgencia o emergencia al usar la presentación IV. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños < 12 años de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante del dipiridamol con cualquiera de los siguientes: etexilato de dabigatrán; silodosina.

#### Aumento del efecto/toxicidad

El dipiridamol puede aumentar las concentraciones/efectos de: betabloqueadores; colchicina; colagenasa (sistémica); etexilato de dabigatrán; drotecogina alfa; agentes hipotensores; ibritumomab; sustratos de P-glucoproteína; regadenoson; rivaroxobán; salicilatos; silodosina; agentes trombolíticos; topotecán; tositumomab y yodo 131 tositumomab.

Las concentraciones/efectos de dipiridamol pueden aumentar por: desatinib; glucosamina; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); antiinflamatorios no esteroideos; ésteres etílicos de ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; análogos de prostaciclina.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de dipiridamol pueden disminuir por: antiinflamatorios no esteroideos.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Puede dar un resultado falso de elevación de lipoproteínas.



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

### Oral:

> 10%: mareos (14%).

1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (2%).

Dermatológicas: erupción cutánea (2%).

Gastrointestinales: malestar abdominal (6%).

Frecuencia no definida: diarrea, vómito, rubor, prurito, angina de pecho, disfunción hepática.

Poscomercialización y/o informes de casos: alopecia, artritis, coleditiasis, dispepsia, fatiga, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, hipotensión, edema de laringe, malestar general, mialgias, náusea, palpitaciones, parestesia, taquicardia, trombocitopenia.

### IV:

> 10%:

Cardiovasculares: exacerbación de angina de pecho (20%).

Sistema nervioso central: mareo (12%), cefalea (12%).

1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión (5%), hipertensión (2%), inestabilidad de presión arterial (2%), anormalidades del ECG (cambios ST-T, extrasístoles; 5 a 8%), dolor (3%), taquicardia (3%).

Sistema nervioso central: rubor (3%), fatiga (1%).

Gastrointestinales: náusea (5%).

Neuromusculares y esqueléticas: parestesias (1%).

Respiratorias: disnea (3%).

< 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales): dolor

abdominal, coordinación anormal, reacción alérgica (prurito, erupción cutánea, urticaria), aumento del apetito, arritmia (taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo AV, SVT, fibrilación auricular, asistolia), artralgiás, astenia, dolor de espalda, dolor de mamas, broncoespasmo, miocardiopatía, tos, despersonalización, diaforesis, boca seca, disgeusia, dispepsia, disfagia, dolor de oídos, alteraciones en el ECG (inespecíficas), edema, eructos, flatulencia, hipertonía, hiperventilación, reacción en el sitio de inyección, claudicación intermitente con espasmos en piernas, malestar general, infarto al miocardio, mialgias, hipotensión ortostática, palpitaciones, dolor perineal, faringitis, dolor pleural, dolor renal, rinitis, temblor, síncope, tenesmo, sed, acúfenos, escalofríos con temblor, vértigo, alteraciones visuales, vómito.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** entra a la leche materna/usar con cautela.

**Estabilidad:** IV: almacenar entre 15 a 25 °C; no congelar. Proteger de la luz. Antes de la administración, diluir a una relación  $\geq 1:2$  con solución salina o dextrosa al 5%. El volumen total debe ser ~20 a 50 mL.

**Administración:**

IV: infundir la solución diluida durante 4 min.

Tabletas: administrar con agua 1 h antes de los alimentos.



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

### Signos y síntomas de sobredosis:

bradicardia, dolor de pecho, colestiasis, coagulopatía, hipotensión, mialgia, sabor metálico, vasodilatación periférica, sibilancias.

**Desintoxicación:** Ipecacuana dentro de 30 minutos o lavado con carbón activado (dentro de 1 hora).

**Tratamiento de sostén:** Fluidos y vasopresores pueden ser útiles aunque la hipotensión es a menudo transitoria; la aminofilina puede reservarse para la vasodilatación coronaria.

**Aumento en la eliminación:** múltiples dosis de carbón activado pueden ser útiles; es poco probable que la diálisis ayude debido a su alta unión a proteínas.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 506-507.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1268.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 258.

## DISULFIRAM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Disulfiram

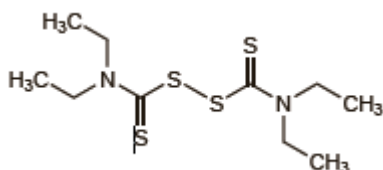
### NOMBRE QUÍMICO<sup>3</sup>:

Tetraetiltiuram disulfuro;  
Bis(dietiltiocarbamoil) disulfuro.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>1,2</sup>:

Manejo del alcoholismo crónico. El disulfiram se emplea como coadyuvante en el tratamiento del alcoholismo crónico. No es curativo, y el tratamiento tiene poco valor si no se garantiza una completa cooperación por parte del paciente y se emplea con psicoterapia de apoyo.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa, enzima responsable de la oxidación del acetaldehído, un metabolito del alcohol. Se cree que la acumulación resultante de acetaldehído en sangre es la responsable de muchos de los síntomas desagradables de la reacción disulfiram-alcohol que se producen cuando se ingiere alcohol, incluso en cantidades pequeñas, después de la administración de disulfiram.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

El disulfiram se absorbe de forma viable en el tubo digestivo y se reduce rápidamente a dietilditiocarbamato, principalmente por el sistema glutatión reductasa dentro de los hematíes; la reducción puede producirse también en el hígado. El dietilditiocarbamato se metaboliza en el hígado a sus ésteres glucurónico y metílico; y a dietilamina, disulfuro de carbono e iones sulfato. Los metabolitos se excretan principalmente por la orina; el disulfuro de carbono se exhala a través de la respiración.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Adultos: oral: no administrar hasta que el paciente se haya abstenido de la ingesta de alcohol por al menos 12 h.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Inicial: 500 mg/día como dosis única durante 1 a 2 semanas; la dosis diaria máxima es de 500 mg. Dosis de mantenimiento promedio: 250 mg/día; rango: 125 a 500 mg; la terapia se continúa hasta que el paciente se recupera completamente en el ámbito social y se haya establecido la base para el autocontrol permanente; la terapia de mantenimiento puede ser necesaria durante meses o incluso años.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

**Precauciones:**

El disulfiram está contraindicado en presencia de patología cardiovascular, psicosis o trastorno grave de la personalidad, y no se debe administrar a pacientes hipersensibles a él o a otros tiouracinos, como los empleados en la vulcanización del caucho o los pesticidas. Se debe utilizar con precaución en presencia de diabetes mellitus, epilepsia, insuficiencia renal y hepática, trastornos respiratorios, lesión cerebral o hipotiroidismo. También se recomienda precaución cuando se administra disulfiram a adictos a otras sustancias además del alcohol. Probablemente es mejor evitarlo durante el embarazo.

El disulfiram no debe administrarse hasta como mínimo 24 h después de la última ingesta de alcohol. Los pacientes que inician el tratamiento deben ser conscientes de la reacción disulfiram-alcohol y se les debe advertir que eviten el alcohol

en cualquiera de sus formas, incluidos los medicamentos que lo contienen o los preparados tópicos de base alcohólica. Pueden producirse reacciones al alcohol hasta 2 semanas después de la interrupción del disulfiram.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:**

El disulfiram inhibe las enzimas hepáticas y puede interferir en el metabolismo de otros fármacos administrados simultáneamente. Potencia el efecto de la fenitoína y de los anticoagulantes cumarínicos, y puede ser necesario reducir su dosificación. Inhibe también el metabolismo y la excreción de la rifampicina. Se han producido reacciones tóxicas cuando se administra disulfiram con isoniazida o metronidazol. El disulfiram puede inhibir el metabolismo de los paraldehídos con la consiguiente acumulación de acetaldehído; por tanto, estos fármacos no deben administrarse de forma concomitante.

**Analgésicos.** El potencial del disulfiram para alterar el metabolismo de los fármacos se demostró cuando se observó que prolongaba la semivida de eliminación plasmática de la fenazona, inhibiendo probablemente las oxidasas de función mixta de los microsomas hepáticos. También se sugirió que el disulfiram altera el metabolismo de las catecolaminas, ya que la excreción urinaria del ácido vanilmandélico se vio reducida de forma significativa, y la



del ácido homovanílico, incrementada.

**Antidepresivos.** Se ha descrito que la amitriptilina al parecer aumenta la reacción disulfiram-alcohol. Existe la posibilidad de que se produzcan interacciones graves durante la reacción disulfiram-alcohol con los fármacos que tienen acciones a nivel del SNC mediadas por la norepinefrina (noradrenalina) o la dopamina, como son los antidepresivos tricíclicos o los que inhiben las mismas enzimas que el disulfiram, como los IMAO.

**Antipsicóticos.** Si bien la clorpromazina se administraba anteriormente para reducir las náuseas y los vómitos asociados a la reacción disulfiram-alcohol, se ha sugerido que los antieméticos fenotiazídicos, como la clorpromazina, podrían aumentar la hipotensión debido a su actividad bloqueante de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y, por tanto, estarían contraindicados. Existe la posibilidad de que se produzcan interacciones graves durante la reacción disulfiram-alcohol con los fármacos que tienen efectos sobre el SNC mediados por la norepinefrina o la dopamina, como son las fenotiazinas.

**Benzodiacepinas.** Se informó que el diazepam reduce la intensidad de la reacción disulfiram-alcohol.

**Cannabis.** Para sugerencias si la combinación de disulfiram y cannabis puede provocar un estado hipomaniaco.

### **Fármacos cardiovasculares.**

Pueden anticiparse graves interacciones farmacodinámicas durante la reacción disulfiram-alcohol en pacientes en tratamiento con otros fármacos que afectan a la regulación de la presión arterial, como antagonistas de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, antagonistas de los receptores  $\beta$  adrenérgicos, o vasodilatadores.

**Macrólidos.** Se ha descrito necrólisis epidérmica tóxica mortal y hepatitis fulminante tras iniciar un tratamiento con claritromicina en un paciente que recibía disulfiram.

**Metronidazol.** El metronidazol puede provocar una reacción similar a la del disulfiram en algunos individuos cuando se les administra este fármaco junto con alcohol; se han producido reacciones después de la administración de preparados formulados con alcohol, incluidas inyecciones, así como después de ingerir alcohol. Se ha descrito psicosis aguda o estados confusionales en 6 de 29 pacientes alcohólicos que también tomaban disulfiram. No obstante, un análisis de informes publicados y en un estudio en sujetos sanos se halló que no existían pruebas convincentes de una reacción análoga al disulfiram entre el metronidazol y el alcohol, aunque se sigue pidiendo precaución.





#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:**

Aumento en los niveles de colesterol y acetona; disminución en los niveles de catecolaminas.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

En el inicio del tratamiento con disulfiram suele presentarse somnolencia y fatiga. Otros efectos adversos son sabor a ajo o metálico tras su ingestión, trastornos gastrointestinales, olor corporal, dificultad para respirar, cefalea, impotencia y dermatitis alérgica. Pueden producirse neuropatías periféricas y ópticas, reacciones psicóticas y hepatotoxicidad.

Reacción disulfiram-alcohol. El empleo de disulfiram en el tratamiento del alcoholismo se basa en los efectos sistémicos extremadamente desagradables que, aunque remiten espontáneamente, se producen cuando un paciente que recibe el fármaco ingiere alcohol. Estos efectos comienzan con rubefacción del rostro y, a medida que la vasodilatación se extiende, pueden producirse palpitations en la cabeza y cuello, y cefalea pulsátil. A éstos pueden seguir dificultades respiratorias, náuseas, vómitos abundantes, sudoración, sed, dolor en el pecho, taquicardia, palpitations, hipotensión. La intensidad y la duración de los síntomas es muy variable, e incluso cantidades muy pequeñas de alcohol pueden desencadenar reacciones alarmantes. Además de

estos efectos, se han descrito reacciones graves que incluyen depresión respiratoria, colapso cardiovascular, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, inconsciencia, convulsiones y muerte súbita.

Las reacciones graves requieren un intenso tratamiento de apoyo; puede necesitarse oxígeno y fluidos intravenosos. Deben monitorizarse las concentraciones de potasio. Se ha sugerido la administración intravenosa de ácido ascórbico, sulfato de efedrina o antihistamínicos.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

Puede ser necesario continuar el tratamiento de mantenimiento con disulfiram durante meses o años, hasta que el paciente consiga una completa recuperación a nivel social y las bases para un autocontrol permanente estén bien establecidas.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

**Signos y síntomas de sobredosis:** los síntomas se desarrollan a las 12 horas de la intoxicación; ataxia, demencia, ceguera, depresión, disforia, eccema, rubor facial, aliento a ajo, impotencia, manía, pérdida de la memoria, sabor metálico, nistagmo, parestesia, ptosis, aliento a huevo podrido, síncope, trombocitopenia, convulsiones.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Para prevenir la absorción debe hacerse un lavado y administrar carbón activado (10 h después de la ingestión); para el manejo de la reacción al disulfiram: instituir las medidas de apoyo para restablecer la presión sanguínea (vasopresores y fluidos); los antihistamínicos son usados para el tratamiento del rubor; monitorear la hipocalcemia; metoclopramida o proclorperazina pueden usarse para los vómitos; la dopamina no es efectiva para tratar la hipotensión inducida por disulfiram-etanol; se prefiere la norepinefrina; el uso de 4-metilpirazol (7 a 10 mg/kg) o ácido ascórbico (1 g IV) se encuentra en investigación y no está bien documentada para el tratamiento de la reacción disulfiram-etanol; múltiples dosis de carbón activado pueden ser efectivas en la sobredosis por disulfiram.

**Antídoto:** Norepinefrina.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 508-509.
2. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 2245-2246.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2296.
4. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 258.

## DOCETAXEL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Docetaxel

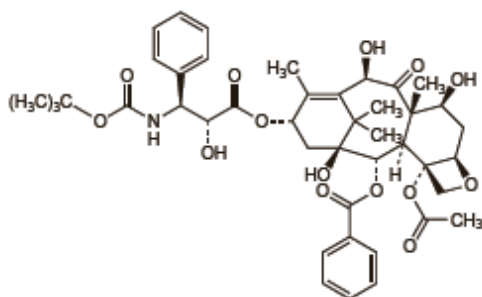
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(2R, 3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 13-éster con 5 $\beta$ -20-epoxi-1,2  $\alpha$ ,  $\beta$  4,7, 10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -hexahidroxitax-11-en-un-9-4-acetato de 2 -benzoato, y terc-butilo {(1S, 2S) -2 - [(2S, 5R, 7S, 10R, 13S)-4-acetoxi-2-benzoiloxi-1,7,10-trihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-in-13-iloxicarbonil] -2-hidroxi-1-feniletil} carbamato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antimicrotubular; agente antineoplásico derivado de fuentes naturales (plantas); agente antineoplásico derivado de taxanos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del cáncer de mama; cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado o metastásico; cáncer de próstata metastásico, refractario a tratamiento hormonal; adenocarcinoma gástrico avanzado; cáncer de cabeza y cuello de células escamosas localmente avanzado.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento del cáncer vesical, de ovario, pulmonar de células pequeñas y sarcoma de tejidos blandos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Docetaxel promueve el ensamble de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina e inhibe la despolimerización de la tubulina lo que estabiliza los microtúbulos en la célula. Esto produce inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. La mayor parte de la actividad se presenta durante la fase M del ciclo celular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Presenta una farmacocinética lineal en el rango de la dosis recomendada.

**Distribución:** distribución extravascular extensa y/o unión en



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



tejidos; Vd: 80 a 90 L/m<sup>2</sup>, Vdss: 113 L (estado estable promedio).

**Unión a proteínas:** ~94 a 97%, principalmente a la alfa<sub>1</sub> glucoproteína ácida, albúmina y lipoproteínas.

**Metabolismo:** hepático: oxidación vía CYP3A4 para formar metabolitos.

**Vida media, eliminación:** terminal: 11 h.

**Excreción:** heces (75%, < 8% como fármaco sin cambios); orina (6%); ~80% en 48 h.

**Depuración:** corporal total: promedio: 21 L/h/m<sup>2</sup>.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Adultos: infusión IV: revisar protocolos individuales:

**Nota:** premedicar con corticosteroides, iniciando un día antes de la administración de docetaxel (administrar durante 1 a 5 días) para reducir la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad y el edema pulmonar/periférico.

**Cáncer de mama:**

Localmente avanzado o metastásico: 60 a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas; los pacientes que empiezan con 60 mg/m<sup>2</sup> y no desarrollan toxicidad pueden tolerar dosis mayores.

Operable, ganglios positivos (tratamiento adyuvante): 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos (en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida).

**Cáncer pulmonar no microcítico:** 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (como monoterapia o en combinación con cisplatino).

**Cáncer de próstata:** 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (en combinación con prednisona).

**Adenocarcinoma gástrico:** 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (en combinación con cisplatino y fluorouracilo).

**Cáncer de cabeza y cuello:** 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (en combinación con cisplatino y fluorouracilo) durante 3 a 4 ciclos, seguidos de radioterapia.

### Ajuste de dosis por toxicidad:

**Nota:** la toxicidad incluye neutropenia febril, neutrófilos ≤ 500/mm<sup>3</sup> durante > 1 semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas; en cáncer pulmonar no microcítico también se incluyen plaquetas < 25000/mm<sup>3</sup> y otras toxicidades grado <sup>3</sup>/<sub>4</sub> no hematológicas.

**Cáncer de mama:** pacientes que iniciaron a 100 mg/m<sup>2</sup>; reducir la dosis a 75 mg/m<sup>2</sup>; **Nota:** si el paciente continúa con estas reacciones adversas, la dosis debe reducirse a 55 mg/m<sup>2</sup> o la terapia debe suspenderse, interrumpir en caso de presentar neuropatía ≥ grado 3.

**Cáncer de mama, tratamiento adyuvante:** el régimen TAC se debe administrar cuando los neutrófilos son ≥ 1500/mm<sup>3</sup>. Los pacientes que experimentan neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Los sujetos que presentan neutropenia febril persistente (con G-CSF), o reacciones cutáneas graves/acumuladas o efectos neurosensoriales moderados (signos/síntomas) deben recibir una dosis reducida (60 mg/m<sup>2</sup>) de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



docetaxel. Los pacientes que presentan estomatitis grado 3 o 4 también deben recibir una dosis reducida ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) de docetaxel. Suspender la terapia si persisten las toxicidades después de reducir la dosis.

Cáncer pulmonar no microcítico:

Monoterapia: pacientes que al inicio reciben  $75 \text{ mg/m}^2$  deben esperar a que resuelva la toxicidad antes de recibir la siguiente dosis, la cual se reduce a  $55 \text{ mg/m}^2$ ; suspender en caso de neuropatía periférica grado  $\geq 3$ .

Terapia combinada (con cisplatino): los pacientes que al inicio deben recibir  $75 \text{ mg/m}^2$  deben recibir dosis reducidas de docetaxel a  $65 \text{ mg/m}^2$  en los ciclos subsecuentes; si se requiere mayor ajuste, la dosis se puede reducir a  $50 \text{ mg/m}^2$ .

Cáncer de próstata: reducir la dosis a  $60 \text{ mg/m}^2$ , suspender la terapia si las toxicidades persisten después de reducir la dosis.

Cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello: **Nota:** el cisplatino puede requerir reducir la dosis o suspender el tratamiento de forma temporal en caso de neuropatía periférica, ototoxicidad y/o nefrotoxicidad. Los pacientes que presentan neutropenia  $> 7$  días deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Para las complicaciones neutropénicas a pesar de G-CSF, reducir aún más la dosis hasta  $45 \text{ mg/m}^2$ . Los pacientes que presentan trombocitopenia grado 4 deben recibir una dosis reducida de 75 a  $60 \text{ mg/m}^2$ . Suspender la terapia si persisten las toxicidades.

Toxicidad gastrointestinal por docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo para el tratamiento de cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

Diarrea, grado 3:

Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo en 20%.

Segundo episodio: reducir la dosis de docetaxel en 20%.

Diarrea, grado 4:

Primer episodio: reducir las dosis de fluorouracilo y docetaxel en 20%.

Segundo episodio: suspender el tratamiento.

Estomatitis, grado 3:

Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo en 20%.

Segundo episodio: suspender el fluorouracilo en todos los ciclos subsecuentes.

Tercer episodio: reducir la dosis de docetaxel en 20%.

Estomatitis, grado 4:

Primer episodio: suspender fluorouracilo en todos los ciclos subsecuentes.

Segundo episodio: reducir la dosis de docetaxel en 20%.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** docetaxel tiene una excreción renal mínima; no se requieren ajusten en disfunción renal.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

La autorización de la FDA recomienda los siguientes ajustes: Bilirrubina total mayor al ULN, o AST y/o ALT  $> 1.5$  veces el ULN concomitante con fosfatasa alcalina  $> 2.5$  veces el ULN; por lo general **no se debe administrar docetaxel.**



Ajuste de la dosis específica para disfunción hepática en adenocarcinoma gástrico:

AST/ALT > 2.5 a  $\leq$  5 veces el ULN y fosfatasa alcalina  $\leq$  2.5 veces el ULN: administrar 80% de la dosis.

AST/ALT > 1.5 a  $\leq$  5 veces el ULN y fosfatasa alcalina > 2.5 a  $\leq$  5 veces el ULN: administrar 80% de la dosis.

AST/ALT > 5 a  $\leq$  5 veces el ULN y/o fosfatasa alcalina > 5 veces el ULN: suspender el docetaxel.

Las siguientes guías han sido usadas por algunos clínicos:

Transaminasas 1.6 a 6 veces el ULN: administrar 75% de la dosis.

Transaminasas > 6 veces el ULN: usar el juicio clínico.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al docetaxel o a cualquier componente de la formulación; hipersensibilidad previa a medicamentos que contienen polisorbato 80; supresión de la médula ósea preexistente (neutrófilos < 1500 células/mm<sup>3</sup>).

### Precauciones:

Agente peligroso -tomar las precauciones adecuadas para su manejo y desecho-. **[Advertencia en la caja EU]: usar con cautela en enfermedad hepática; evitar su uso en pacientes con bilirrubinas por arriba del límite normal superior (ULN) o AST y/o ALT > 1.5 veces ULN junto con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN; los pacientes con función hepática anormal tiene mayor riesgo de eventos adversos relacionados**

**con el tratamiento. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción cutánea/eritema, hipotensión, broncoespasmo o anafilaxia; también pueden presentarse reacciones leves, como rubor o reacciones cutáneas localizadas. Se ha reportado síndrome de retención de líquidos caracterizado por derrame pleural, ascitis, edema y aumento de peso (2 a 15 kg).** La incidencia y gravedad del síndrome se elevan de manera aguda con las dosis acumuladas  $\geq$  400 mg/m<sup>2</sup>. Se debe premedicar a los pacientes con un corticosteroide para prevenir las reacciones de hipersensibilidad y retención de líquidos; la gravedad se reduce al iniciar la premedicación con dexametasona el día previo a la administración de docetaxel.

**[Advertencia en la caja EU]: los pacientes con función hepática anormal, los que reciben dosis elevadas y aquellos con cáncer pulmonar no microcítico y con antecedentes de tratamientos previos con derivados del platino que reciben dosis de docetaxel mayores a 200 mg/m<sup>2</sup> tiene un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento.**

La neutropenia es la toxicidad que limita la dosis; no obstante, ésta rara vez produce retraso del tratamiento y se han usado de rutina los factores estimulantes de colonias de manera profiláctica. Los pacientes con aumento de las pruebas de función hepática experimentan más episodios de neutropenia con un mayor número



de infecciones severas. **[Advertencia en la caja EU]: los pacientes con cuenta absoluta de neutrófilos < 1500 células/mm<sup>3</sup> no deben recibir docetaxel.** Cuando se administran como infusiones secuenciales, los derivados de taxano (docetaxel, paclitaxel) deben ser administrados antes de los derivados de platino (carboplatino, cisplatino) para limitar la mielosupresión y promover la eficacia.

Se han reportado reacciones cutáneas, incluidos eritema y descamación; pueden requerir reducir la dosis. Se recomienda ajustar la dosis con síntomas neurosensoriales severos (parestesias, disestesias, dolor). No se han establecido la seguridad y eficacia en niños.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de docetaxel con cualquiera de los siguientes: BCG, natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Docetaxel puede aumentar las concentraciones/efectos de: agentes antineoplásicos (antraciclinas); leflunomida; natalizumab; vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de docetaxel puede aumentar por: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos), inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuertes); desatinib;

inhibidores de P-glucoproteína; pimecrolimus; derivados de platino; tacrolimus (tópico); trastuzumab.

#### **Disminución del efecto**

Docetaxel puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG, vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de docetaxel puede disminuir por: deferasirox; equinácea; hierbas (inductoras de CYP3A4); inductores de P-glucoproteína.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Porcentajes reportados para docetaxel en monoterapia; la frecuencia puede variar de acuerdo con el diagnóstico, dosis, función hepática, tratamientos previos y premedicación. La incidencia de eventos adversos por lo general fue mayor en pacientes con elevación de las pruebas de funcionamiento hepático.

#### **> 10%:**

Cardiovasculares: retención de líquidos (13 a 60%; dependiendo de la dosis).

Sistema nervioso central: eventos neurosensoriales (20 a 58%; incluidas las neuropatías), fiebre (31 a 35%), eventos neuromotores (16%).

Dermatológicas: alopecia (56 a 76%), eventos cutáneos (20 a 48%), enfermedad ungueal (11 a 41%).

Gastrointestinales: estomatitis (19 a 53%; grave 1 a 8%), diarrea (23 a 43%; grave: 5 a 6%); náusea (34 a 42%), vómito (22 a 23%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Hematológicas: neutropenia (84 a 99%; grado 4: 75 a 86%; inicio: 4 a 7 días, nadir: 5 a 9 días, recuperación: 21 días; depende de la dosis), leucopenia (84 a 99%; grado 4: 32 a 44%); anemia (65 a 94%; grado 4: 1%, dependiendo de la dosis), neutropenia febril (6 a 12%; dependiendo de la dosis).

Hepáticas: aumento de transaminasas (4 a 19%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (53 a 66%; grave 13 a 18%), mialgias (3 a 23%).

Respiratorias: eventos pulmonares (41%).

Misceláneo: infección (1 a 34%; dependiendo de la dosis), hipersensibilidad (1 a 21%; con premedicación 15%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: reducción de la fracción de eyección ventricular (cáncer de próstata: 10%; cáncer de mama metastásico: 8%), hipotensión (3%).

Dermatológicas: erupción cutánea/eritema (2%).

Gastrointestinales: perversión del sabor (6%).

Hepáticas: aumento de bilirrubinas (9%), aumento de fosfatasa alcalina (4 a 7%).

Locales: reacciones en el infusión (4%, incluidos hiperpigmentación, inflamación, eritema, sequedad, flebitis, extravasación, hinchazón de la vena).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias (3 a 9%).

Oculares: epifora asociada con estenosis canalicular ( $\leq 77\%$  con administración cada 3 semanas).

**< 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

leucemia mieloide aguda (AML), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), choque anafiláctico, angina, ascitis, fibrilación auricular, aleteo auricular, episodios de sangrado, broncoespasmo, taponamiento cardíaco, dolor torácico, opresión de pecho, colitis, conjuntivitis, estreñimiento, lupus eritematoso cutáneo, trombosis venosa profunda, deshidratación coagulación intravascular diseminada (DIC), fiebre por fármaco, úlcera duodenal, disnea, disritmia, alteraciones en el ECG, eritema multiforme, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, síndrome de mano y pie, pérdida de la audición, insuficiencia cardíaca, hepatitis, hipertensión, íleo, neumonía intersticial, colitis isquémica, obstrucción del conducto lagrimal, pérdida del estado de alerta (transitorio), infarto al miocardio, falla multiorgánica, síndrome mielodisplásico, enterocolitis neutropénica, ototoxicidad, derrame pleural, prurito, edema pulmonar, embolismo pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonitis por radiación, dermatitis por radiación, dermatitis por radioterapia, insuficiencia renal, crisis convulsiva, septicemia, taquicardia sinusal, síndrome de Stevens-Johnson, síncope, necrólisis epidérmica tóxica, taquicardia, tromboflebitis, angina inestable, alteraciones visuales (transitorias).





### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** no se sabe si se excreta en leche materna/no se recomienda.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye a este medicamento en su lista de fármacos que tienen un alto riesgo de causar daño a su paciente si se usan de manera equivocada.

**Estabilidad:** los frascos intactos deben almacenarse entre 2 y 25 °C y protegerse de la luz. La congelación no afecta al producto. Si se refrigeran, los frascos se deben almacenar a temperatura ambiente durante cerca de 5 min antes de usarse. Los frascos se deben diluir con etanol/agua al 13% (provisto por el fabricante) para llegar a una concentración final de 10 mg/mL. No agitar. La solución se debe diluir aún más en 250 a 1000 mL de NS o D<sub>5</sub>W para una concentración final de 0.3 a 0.9 mg/mL (aunque el fabricante recomienda una concentración final de 0.3 a 0.74) y se surte en un contenedor sin DEHP (p.ej. vidrio, polipropileno, poliolefina).

**Administración:** suministrar en infusión IV durante 1 h.a través de una línea de polietileno no absorbente (no DEHP); no se requiere un filtro en la línea (el uso de un filtro durante la administración no es recomendado por el fabricante). **Nota:** se recomienda premedicar con corticosteroides durante 1 a 5 días, iniciando un día previo a la administración de

docetaxel, para prevenir reacciones de hipersensibilidad y edema pulmonar y periférico.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Terapia de sostén:** la extravasación con docetaxel generalmente no provoca un daño significativo. Las reacciones de hipersensibilidad deben ser tratadas con terapia estándar.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 513-516..
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 710.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 261.

## DOPAMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dopamina

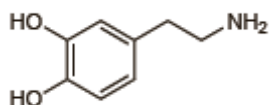
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Hidrocloruro de 3-Hidroxitiramina.  
Hidrocloruro de 4-(2-Aminoetil)pirocatecol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente agonista adrenérgico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Adyuvante en el tratamiento del choque (p.ej. infarto al miocardio, cirugía de corazón abierto, falla renal, descompensación cardiaca) que persiste a pesar del reemplazo adecuado de volumen de líquidos.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Bradicardia sintomática o bloqueo cardiaco que no responde a atropina o marcapasos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Estimula tanto a los receptores adrenérgicos como dopaminérgicos, las dosis más bajas tienen un efecto de estimulación principalmente dopaminérgica y producen vasodilatación mesentérica y renal, las dosis altas producen estimulación tanto dopaminérgica como beta 1 adrenérgica y produce estimulación cardiaca y vasodilatación renal; las dosis más altas estimulan receptores alfa adrenérgicos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Niños:** la dopamina ha mostrado una cinética no lineal en niños; los cambios de dosis pueden no llegar a un estado estable sino hasta ~ 1 h después en lugar de 20 min.

**Inicio de acción:** adultos: 5 min.

**Duración:** adultos: < 10 min.

**Metabolismo:** renal, hepático, plasmático: 75% hacia metabolitos inactivos por la monoaminoxidasa y 25% a norepinefrina.

**Vida media, eliminación:** 2 min.

**Excreción:** orina (como metabolitos).

**Depuración:** neonatos: varía y parece tener relación con la edad; la depuración es más prolongada si se combinan disfunción hepática y renal.



## DOSIS<sup>1</sup>:

Infusión IV (su administración requiere el uso de una bomba de infusión):

Neonatos: 1 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en infusión continua, ajustar de forma gradual para alcanzar la respuesta deseada.

Niños: 1 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , máximo: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en infusión continua, ajustar de manera gradual para alcanzar la respuesta deseada.

Adultos: 1 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , ajustar de manera gradual para alcanzar la respuesta deseada. La infusión puede aumentar de 1 a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a intervalos de 10 a 30 min, hasta alcanzar la respuesta óptima.

Si se requieren dosis > 20 a 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , puede ser necesario un vasopresor de acción más directa para mayor beneficio (p.ej. epinefrina, norepinefrina).

Los efectos hemodinámicos de la dopamina dependen de la dosis:

Dosis baja: 1 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , aumenta el flujo sanguíneo renal y el gasto urinario.

Dosis intermedia: 3 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , aumenta el flujo sanguíneo renal, frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca y gasto cardíaco.

Dosis alta: > 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , empiezan a predominar los efectos alfa adrenérgicos, vasoconstricción, aumento de la presión arterial.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los sulfitos (las preparaciones comerciales contienen bisulfito de sodio); feocromocitoma, fibrilación ventricular.

### Precauciones:

Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o arritmias cardíacas o sujetos con enfermedad vascular oclusiva. Corregir hipovolemia y electrolitos cuando se usa en apoyo hemodinámico. Puede producir aumento del ritmo cardíaco y arritmias. Usar con cautela en pacientes pos infarto al miocardio. Emplear con precaución extrema en sujetos que toman inhibidores de la MAO. Evitar su extravasación; infundir en las venas de las piernas. Observar de cerca el sitio IV. **[Advertencia en la caja de EU]: si se presenta extravasación, infiltrar el área con fentolamina diluida (5 a 10 mg en 10 a 15 mL de solución salina) con una aguja hipodérmica fina. La fentolamina debe suministrarse en cuanto se note la extravasación.** El producto puede contener metabisulfito de sodio.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de dopamina con cualquiera de los



siguientes: anestésicos inhalados; iobengano I 123.

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

La dopamina puede aumentar las concentraciones/efectos de: simpaticomiméticos.

Las concentraciones/efectos de dopamina pueden aumentar por: atomoxetina, cannabinoides, inhibidores de catecol-o-aminotransferasa (COMT); anestésicos inhalados.

#### **Disminución del efecto**

La dopamina puede disminuir las concentraciones/efectos de: iobengano I 123.

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS:**

La dobutamina (y en menor grado la dopamina) puede causar una interferencia negativa con el método enzimático para la determinación de creatinina sérica, produciendo una falsa depresión de la creatinina sérica.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Mayor frecuencia:

Cardiovasculares: latidos ectópicos, taquicardia, dolor anginoso, palpitaciones, hipotensión, vasoconstricción.

Sistema nervioso central: cefalea.

Respiratorias: disnea.

Raras:

Cardiovasculares: conducción aberrante, bradicardia, ensanchamiento del complejo QRS,

arritmia ventricular (alta dosis), gangrena (altas dosis), hipertensión. Sistema nervioso central: ansiedad.

Endocrinas y metabólicas: piloerección, aumento de la glucosa sérica (con frecuencia no por encima de los límites normales).

Locales: la extravasación de la dopamina puede producir necrosis tisular y esfacelación de los tejidos circundantes.

Oculares: aumento de la presión intraocular, dilatación de pupilas.

Renales: azoemia, poliuria.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** no se sabe si se excreta en leche materna.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye a este medicamento en su lista de fármacos que tienen un alto riesgo de causar daño a un paciente si se usan de manera equivocada.

**Estabilidad.** Proteger de la luz; las soluciones más oscuras que un amarillo ligero no se deben usar.

**Administrar.** Suministrar en una vena grande para prevenir la posibilidad de extravasación (administrar en línea central); vigilar el flujo libre de manera continua; usar una bomba de infusión para controlar la velocidad del flujo; no se recomienda la administración en un catéter arterial umbilical; para suspender la infusión, reducir gradualmente la dosis de dopamina (la suspensión súbita puede producir hipotensión).



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de sobredosis:**  
pupilas fijas y dilatadas, taquicardia,  
hipotensión severa.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 523-524.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1273.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 983.



## DORNASA ALFA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Dornasa alfa

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Enzima

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Manejo de los pacientes con fibrosis quística para reducir la frecuencia de infecciones respiratorias que requieren antibióticos parenterales en pacientes con FVC  $\geq$  40% del predicho; junto con las terapias estándar, para mejorar la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El sello distintivo de la enfermedad pulmonar por fibrosis quística es la presencia de secreciones abundantes y purulentas en las vías aéreas compuestas principalmente con ADN altamente polimerizado. La principal fuente de este ADN son los núcleos de los neutrófilos en degeneración, los cuales se encuentran en grandes concentraciones en las secreciones pulmonares infectadas. La presencia de este ADN produce un moco viscoso que puede contribuir al menor transporte ciliar y a las infecciones persistentes que se observan comúnmente en esta

población. La dornasa alfa es una enzima desoxirribonucleasa producida con tecnología de genes recombinantes. La dornasa degrada de forma selectiva al ADN, por lo que reduce la viscosidad del moco y, como resultado, mejora el flujo de aire en el pulmón y disminuye el riesgo de infecciones bacterianas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Inicio de acción: nebulización: los niveles de enzima se miden en el esputo en ~15 min.  
Duración: disminuye rápidamente.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Inhalación:  
Niños  $\geq$  3 meses a adultos: 2.5 mg 1 vez/día a través de nebulizadores seleccionados; la experiencia en niños  $<$  5 años es limitada.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la dornasa alfa, productos de las células ováricas de hámsters chinos o a cualquier componente de la formulación.

#### Precauciones:

No se han establecido la seguridad y eficacia para su administración diaria  $>$  12 meses. En pacientes con función pulmonar  $<$  40% de la normal, la dornasa alfa no reduce de forma significativa el riesgo de



infecciones respiratorias que requieren antibióticos parenterales. Los estudios sobre seguridad incluyeron niños  $\geq 3$  meses, sin embargo la experiencia en niños  $< 5$  años de edad es limitada.

Oculares: conjuntivitis (1 a 5%).  
Respiratorias: laringitis (3 a 4%).  
Misceláneo: anticuerpos séricos dornasa alfa (2 a 4%).  
Poscomercialización y/o informes de casos: cefalea, urticaria.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

**Evitar el uso concomitante** No se conocen interacciones significativas por las cuales se recomienda evitar el uso concomitante.

**Aumento del efecto/toxicidad** No se conocen interacciones significativas que incluyan un aumento del efecto.

**Disminución del efecto** No se conocen interacciones significativas que incluyan una disminución del efecto.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayor a 10%:

Cardiovasculares: dolor torácico (18 a 25%).

Sistema nervioso central: fiebre (32% en pacientes con FVC  $< 40\%$ ).

Dermatológicas: erupción cutánea (3 a 12%).

Respiratorias: faringitis (32 a 40%), rinitis (30% en pacientes con FVC  $< 40\%$ ); disminución de la FVC  $\geq 10\%$  de la predicha (22% en pacientes con FVC  $< 40\%$ ), disnea (17% en pacientes con FVC  $< 40\%$ ).

Misceláneo: alteración de la voz (12 a 18%)

#### 1 a 10%:

Gastrointestinales: dispepsia ( $\leq 3\%$ ).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo en el embarazo:** B

**Lactancia:** No se sabe si se excreta en leche materna/usar con cautela.

**Administración:** Nebulización: no se debe diluir ni mezclar con ningún otro medicamento dentro del nebulizador, pues se puede inactivar el fármaco.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>2</sup>:

**Tratamiento de soporte:** La terapia de apoyo: 100% de oxígeno humidificado; broncodilatación agonista beta para las sibilancias.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.525-526.
2. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 263.

## DOXICICLINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Doxiciclina

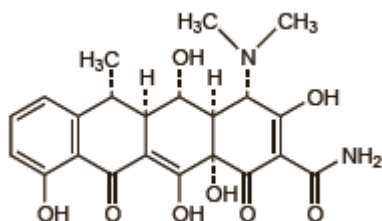
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Monohidrato de (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-dimetilamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,5,-10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxonaftaceno-2-carboxamida; 6-monohidrato de tetraciclina deoxi-5  $\beta$ .

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antibiótico derivado de tetraciclinas

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycoplasma* susceptibles; como alternativa a mefloquina para la profilaxis de paludismo; tratamiento de sífilis, *Neisseria gonorrhoeae* no complicada, *Listeria*, *Actinomyces*

*israelii*, e infecciones por *Clostridium* en pacientes alérgicos a la penicilina; usada para la neumonía adquirida en la comunidad y otras infecciones comunes debidas a organismos susceptibles; ántrax por *Bacillus anthracis*, incluyendo ántrax por inhalación (posexposición); tratamiento de infecciones producidas por organismos grampositivos y gramnegativos susceptibles, incluidos *Borrelia recurrentis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersenia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter fetus*, *Brucella* sp, y *Calymatobacterium granulomatis*, fiebre Q, enfermedad de Lyme; tratamiento de las lesiones inflamatorias asociadas con rosácea; amebosis intestinal; acné grave.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Agente esclerosante para la inyección del derrame pleural; enterococos resistentes a vancomicina (VRE).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhíbe la síntesis de proteínas al unirse a las subunidades ribosomales 30S y posiblemente a la 50S de las bacterias susceptibles; también puede producir alteraciones en la membrana citoplasmáticas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Absorción: oral: casi completa.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Distribución: ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluidos sinovial, pleural, prostático, líquido seminal y secreciones bronquiales; en la saliva, humor acuoso y LCR la penetración es pobre.

Unión a proteínas: 90%.

Metabolismo: no es hepático; se inactiva de manera parcial en el tracto GI por formación de quelados vida media, eliminación: 12 a 15 h (con frecuencia aumenta desde 22 h a 24 h con múltiples dosis de doxiciclina); enfermedad renal en etapa terminal; 18 a 25 h).

Excreción: heces (30%); orina (23%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

#### Rango usual de dosificación:

Niños > 8 años (< 45 kg): oral, IV: 2 a 5 mg/kg/día divididos en 2 dosis, no sobrepasar los 200 mg/día.

Niños > 8 años (> 45 kg) y adultos: oral, IV: 100 a 200 mg/día en 2 dosis divididas.

#### Dosis con indicación específica:

Niños:

**Ántrax:** la doxiciclina se debe usar en niños si las pruebas de susceptibilidad antibiótica, la terminación del abasto de medicamentos o la reacción alérgica impiden el uso de penicilina o ciprofloxacino. Para el tratamiento, las recomendaciones del consenso no incluyen una dosis de carga de doxiciclina.

Por inhalación (profilaxis posexposición) (MMWR, 2001, 50:889-893): oral, IV (usar la vía oral cuando sea posible):

≤ 8 años: 2.2 mg/kg cada 12 h durante 60 días.

> 8 años y ≤ 45 kg: 2.2 mg/kg cada 12 h durante 60 días.

> 8 años y > 45 kg: 100 mg cada 12 h durante 60 días.

Cutánea (tratamiento): oral: véase la dosis "por inhalación (profilaxis posexposición)".

**Nota:** en presencia de afección sistémica, edema extenso y/o lesiones de la cabeza/cuello, se debe administrar la doxiciclina IV al inicio.

Por inhalación/gastrointestinales/orofaríngea (tratamiento): IV: revisar la dosificación para ántrax por inhalación (profilaxis posexposición); cambiar a terapia oral cuando sea clínicamente apropiado.

**Nota:** el tratamiento inicial debe incluir 2 o más agentes que se consideren efectivos. Los agentes sugeridos para usarse en conjunto con doxiciclina o ciprofloxacino incluyen rifampicina, vancomicina, imipenem, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, clindamicina y claritromicina. Se puede cambiar a terapia antimicrobiana oral cuando sea clínicamente apropiado. La terapia combinada se continúa durante 60 días.

Niños ≥ 8 años:

**Profilaxis contra paludismo:** oral: 2 mg/kg/día (máximo: 100 mg/día). Iniciar 1 a 2 días antes de viajar al área endémica; se continúa diariamente durante el viaje y hasta 4 semanas después de abandonar el área endémica.

Niños ≥ 8 años (y > 45 kg) y adultos:



**Infecciones por *Chlamydia*, no complicadas:** oral: 100 mg 2 veces/día durante  $\geq 7$  días.

**Enfermedad de Lyme, fiebre Q o tularemia:** oral: 100 mg 2 veces/día durante 14 a 21 días.

**Enfermedad por *Rickettsias* o ehrlichiosis:** oral, IV: 100 mg 2 veces/día durante 7 a 14 días.

Adultos:

**Ántrax:**

Por inhalación (profilaxis posexposición): oral, IV (usar la vía oral cuando sea posible): 100 mg cada 12 h durante 60 días.

Cutánea (tratamiento): oral: 100 mg cada 12 h durante 60 días. Nota: en presencia de afección sistémica, edema extenso, lesiones en cabeza/cuello, revisar la dosificación IV para el tratamiento del ántrax.

Por inhalación/gastrointestinal/orofaríngeo (tratamiento): IV: inicial: 100 mg cada 12 h; cambiar a terapia vía oral cuando sea clínicamente apropiado; algunos recomiendan una dosis inicial de 200 mg, seguidos de 100 mg cada 8 h a 12 h. Nota: el tratamiento inicial debe incluir 2 o más agentes que se consideren efectivos. Los agentes sugeridos para usarse en conjunto con la doxiciclina o ciprofloxacino incluyen rifampicina, vancomicina, imipenem, penicilina, ampicilina, cloranfenicol, clindamicina y claritromicina. Se puede cambiar a terapia antimicrobiana oral cuando sea clínicamente apropiado. Continuar la terapia combinada durante 60 días.

**Brucelosis:** oral: 100 mg 2 veces/día durante 6 semanas con rifampicina o estreptomycin.

**Neumonía adquirida en la comunidad, bronquitis:** oral, IV: 100 mg 2 veces/día.

**Endometritis, salpingitis, parametritis o peritonitis:** IV: 100 mg 2 veces/día con cefoxitina 2 g cada 6 h por 4 días y durante  $\geq 48$  h después de que el paciente mejora; después se continúa con terapia vía oral con 100 mg 2 veces/día para completar un tratamiento de 10 a 14 días.

**Infección aguda por gonococo (PID) en combinación con otro antibiótico:** IV: 100 mg cada 12 h hasta que haya mejoría, seguidos de 100 mg vía oral 2 veces/día para completar 14 días.

**Profilaxis contra paludismo:** 100 mg/día. Iniciar 1 a 2 días previos a un viaje al área endémica; continuar diario durante el viaje y durante 4 semanas después de abandonar el área endémica.

**Uretritis no gonocócica:** oral: 100 mg 2 veces/día durante 7 días.

**Periodontitis:** oral: 20 mg 2 veces/día como adyuvante después del tratamiento periodontal; se puede administrar hasta por 9 meses. No se ha establecido la seguridad después de los 12 meses ni la eficacia después de los 9 meses de tratamiento.

**Rosácea:** oral: 40 mg 1 vez/día por la mañana.

**Agente esclerosante para derrame pleural en inyección (uso no autorizado):** irrigación: 500 mg como dosis única en 30 a 50 mL de NS o SWI.

**Sífilis:**

Sífilis temprana: oral, IV: 200 mg/día divididos en varias dosis durante 14 días.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Sífilis tardía: oral, IV: 200 mg/día divididos en varias dosis durante 28 días.

***Yersinia pestis (plaga)***: oral: 100 mg 2 veces/día durante 7 días.

***Vibrio cholerae***: oral: 300 mg como dosis única.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no se requieren ajustes.

Diálisis: no es dializable; 0 a 5% por hemodiálisis o diálisis peritoneal o por hemofiltración continua arteriovenosa o venovenosa; no se requieren dosis suplementarias.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a doxiciclina, tetraciclinas o cualquier componente de la formulación; niños  $\leq$  8 años de edad, excepto en el tratamiento del ántrax (incluyendo profilaxis posexposición para ántrax por inhalación).

**Precauciones:**

Se puede presentar reacción fotosensible con este fármaco; evitar la exposición prolongada a la luz solar o equipo de bronceado. Los efectos antianabólicos de las tetraciclinas pueden aumentar el BUN (en relación con la dosis). Se han reportado síndromes autoinmunes. Rara vez ocurre hepatotoxicidad; si se presentan síntomas, realizar LFT e interrumpir el fármaco. En raras ocasiones se han reportado casos de pseudomotor cerebral con el uso de tetraciclinas; por lo general se resuelven al suspender el medicamento. El uso

prolongado puede favorecer la superinfección por hongos o bacterias, incluidos diarrea asociada a *C.difficile* (CDAD) y colitis pseudomembranosa; se ha observado CDAD > 2 meses después del tratamiento antibiótico. Puede producir hiperpigmentación tisular, hipoplasia del esmalte o pigmentación permanente de los dientes; se debe evitar el uso de tetraciclinas durante el desarrollo de los dientes (niños  $\leq$  8 años de edad) a menos que ningún otro medicamento sea efectivo o estén contraindicados. Sin embargo, se recomienda en el tratamiento de la exposición al ántrax. No usar durante el embarazo. Además de afectar el desarrollo de los dientes, las tetraciclinas se han asociado con retraso del desarrollo esquelético y disminución del crecimiento óseo.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:**

**Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de doxiciclina con cualquiera de los siguientes: BCG; derivados del ácido retinoico.

**Aumento del efecto/toxicidad**

La doxiciclina puede aumentar las concentraciones/efectos de: agentes bloqueadores neuromusculares; derivados del ácido retinoico; antagonistas de vitamina K.



### Disminución del efecto

La doxiciclina puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; penicilinas; vacuna antiofídica.

Las concentraciones/efectos de doxiciclina puede disminuir por: antiácidos; barbitúricos; secuestradores de ácidos biliares; bismuto; subsalicilato de bismuto; carbamacepina; sales de hierro; sales de magnesio; fenitoína; quinapril; sucralfato.

Hematológicas: eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia.

Hepáticas: hepatotoxicidad (rara).

Renales. Aumento del BUN (en relación con la dosis).

Misceláneo: púrpura anafilactoide, anafilaxis, abombamiento de las fontanelas (lactantes), enfermedad del suero, exacerbación de lupus eritematoso sistémico (SLE).

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Elevaciones falsas de los niveles de catecolaminas en orina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida:

Cardiovasculares: hipertensión intracraneal, pericarditis.

Dermatológicas: edema angioneurótico, dermatitis exfoliativa (rara), fotosensibilidad, erupción cutánea, hiperpigmentación cutánea, urticaria.

Endocrinas y metabólicas: coloración café/negra de la glándula tiroides (no se ha reportado disfunción), hipoglucemia.

Gastrointestinales: anorexia, diarrea, disfagia, enterocolitis, esofagitis (rara), úlceras esofágicas (raras), glositis, lesiones inflamatorias en la región anogenital, náusea, pigmentación oral (de la mucosa), colitis pseudomembranosa, decoloración de los dientes (niños), vómito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** entra en la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:**

Cápsulas, tabletas: almacenar a temperatura ambiente controlada de 25 °C; se permiten variaciones de 15 a 30 °C. Proteger de la luz.

Infusión IV: después de reconstituirse con agua estéril inyectable, diluir para lograr una concentración final de 0.1 a 1 mg/mL con una solución compatible. Las soluciones para infusión IV pueden prepararse con solución salina 0.9% D<sub>5</sub>W, solución de Ringer lactato, solución mixta (glucosada 5% Ringer Lactato). Proteger de la luz. La estabilidad varía dependiendo de la solución.

**Administración:**

Oral: se puede dar con alimentos para disminuir el malestar GI. Cápsulas y tabletas: suministrar con por lo menos 240 mL de agua y mantener al paciente sentado por al menos 30 min después de tomar el medicamento para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica.



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de sobredosis:** leucopenia o neutropenia (agranulocitosis, granulocitopenia); fotosensibilidad, hipocalcemia, flatulencia.

**Desintoxicación:** lavado con carbón activado (antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta); diluir con leche o agua para evitar los efectos gastrointestinales.

**Tratamiento de soporte:** los antiácidos son eficaces para la irritación gastrointestinal.

**Aumento en la eliminación:** dosis múltiples de carbón activado pueden ser efectivas; puede incrementarse la eliminación fecal mediante la unión a la doxiciclina después de la secreción intestinal, no dializable.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 531-534.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 267.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 268-269.

## DULOXETINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Duloxetina

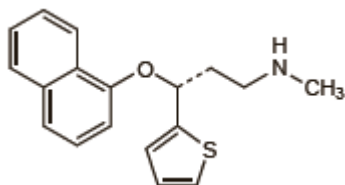
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Clorhidrato de (+)-(S)-N-Metil- $\gamma$ -(1-naftiloxi)-2-tiofenopropilamina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antidepresivo inhibidor de la recaptura de serotonina/norepinefrina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de mantenimiento de trastorno depresivo mayor (MDD) agudo; tratamiento de trastorno de ansiedad generalizado (GAD); tratamiento del dolor asociado con neuropatía diabética; tratamiento de la fibromialgia.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de la incontinencia por estrés; tratamiento de síndromes dolorosos crónicos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La duloxetina es un potente inhibidor de la serotonina neuronal y de la recaptación de noradrenalina, así como un débil inhibidor de la recaptación de dopamina. La duloxetina no tiene actividad significativa para los receptores muscarínicos colinérgicos, H<sub>1</sub>-histaminérgico o alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos. La duloxetina no posee actividad inhibidora de la monoamino oxidasa (MAO).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** se absorbe bien, después de la ingestión hay un retraso de 2 h en la absorción; los alimentos disminuyen la extensión de la absorción ~ 10% (sin efecto sobre C<sub>max</sub>).

**Distribución:** 1640 L (promedio: 701 a 3800 L).

**Unión a proteínas:** > 90%; principalmente a albúmina y ácido glucoproteína  $\alpha_1$ .

**Metabolismo:** hepático, vía CYP1A2 y CYP2D6; forma metabolitos múltiples (inactivos).

**Vida media, eliminación:** 12 h (promedio 8 a 17 h).

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 6 h; 10 h cuando se ingiere con alimentos.

**Excreción:** orina (~ 70%; < 1% de la dosis total como fármaco sin cambio); heces (~ 20%).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Trastorno depresivo mayor: inicial: 40 a 60 mg/d; puede dividirse (p. ej. 20 o 30 mg 2 veces al día) o administrarse como dosis única diaria de 60 mg; mantenimiento: 60 mg 1 vez al día; para dosis > 60 mg/d, titular la dosis en incrementos de 30 mg/d en 1 semana según se tolere hasta una dosis máxima de 120 mg/d. Nota: no se ha demostrado que la dosis > 60 mg/d sea más eficaz.

Neuropatía diabética: 60 mg 1 vez al día; se puede pensar en disminuir la dosis inicial en pacientes cuya tolerabilidad es preocupante y/o hay trastorno renal. Nota: las dosis de hasta 120 mg/d administradas en ensayos clínicos no ofrecen efectos adicionales y fueron menos toleradas que la dosis de 60 mg/d.

Fibromialgia: inicial: 30 mg/d durante 1 semana, después aumentar a 60 mg/d según se tolere. Nota: en ensayos clínicos las dosis administradas mayores a 120 mg/d no ofrecen beneficios adicionales y fueron menos toleradas que la dosis de 60 mg/d.

Trastorno de ansiedad generalizado: inicial: 30 a 60 mg/d como dosis única; los pacientes que inician con 30 mg/d deben titularse a 60 mg/d después de 1 sem; dosis máxima: 120 mg/d. Nota: no se ha demostrado que las dosis > 60 mg/d sean más eficaces que las de 60 mg/d.

Síndromes dolorosos crónicos (uso no autorizado): 60 mg 1 vez al día.

Incontinencia por estrés (uso no autorizado): 40 mg 2 veces al día.

### Ancianos:

Trastorno depresivo mayor: el fabricante no recomienda un ajuste específico de la dosis. De manera conservadora puede iniciarse una dosis de 20 mg 1 a 2 veces/d; aumentar a 40 a 60 mg/d como dosis única o en dosis divididas o iniciar terapia con 30 mg/d durante 1 semana y posteriormente incrementar a 60 mg/d según se tolere.

Otras indicaciones: refiérase a la dosificación para adultos.

### Ajuste de la dosis en trastorno

**renal:** no se recomienda usar en  $\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min}$  o enfermedad de reflujo gastroesofágico (ESRD) (contraindicado en etiqueta canadiense); en trastorno leve a moderado pueden considerarse las dosis iniciales más bajas con titulaciones guiadas por respuesta y tolerabilidad.

### Ajuste de la dosis en trastorno

**hepático:** no se recomienda usar en trastorno hepático (contraindicado en etiqueta canadiense).

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Uso simultáneo o en un período de 2 semanas de inhibidores de la MAO; glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Etiqueta canadiense: contraindicaciones (etiquetado no existente en EU): hipersensibilidad a



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



la duloxetina o cualquier componente de la formulación; trastorno hepático; trastorno renal grave (p. ej. Clcr < 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD); uso simultáneo con tioridazina o con inhibidores de CYP1A2.

**Precauciones:**

[Advertencia en caja de EU]: los antidepresivos aumentan el riesgo de ideación y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos; considerar el riesgo al prescribir. En los estudios a corto plazo no se demostró un aumento del riesgo en pacientes > 24 años de edad, y se mostró disminución del riesgo en pacientes  $\geq$  65 años. Vigilancia estrecha para detectar empeoramiento, conducta suicida o cambios poco comunes del comportamiento; deben instruirse a los familiares del paciente, o a quien esté a cargo del cuidado de éste, que lo observen de cerca y comuniquen la condición al personal de salud. Debe proporcionarse una guía de medicación con cada prescripción en relación con el uso de antidepresivos en niños y adolescentes. La FDA no aprueba el uso de duloxetina en niños.

La posibilidad de intento de suicidio es inherente en la depresión mayor y puede persistir hasta que remita. Los pacientes que se tratan con antidepresivos deben observarse por un empeoramiento clínico y la tendencia al suicidio, sobre todo al

inicio (casi siempre los primeros 2 meses) de un curso de tratamiento farmacológico, o en momento de cambio de dosis, ya sea incremento o disminución. Usar con precaución en pacientes con riesgo elevado. El empeoramiento de la depresión y la tendencia suicida severa abrupta que no son parte de los síntomas podrían requerir suspender o modificar la terapia farmacológica. Debe alertarse a la familia y a los cuidadores de vigilar a los pacientes en caso de tendencia al suicidio y conductas asociadas (como agitación, irritabilidad, hostilidad, impulsividad e hipomanía) y llamar al proveedor de cuidado de la salud.

En algunos sujetos puede empeorar la psicosis o precipitar un cambio a manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar. Debe examinarse a los pacientes con síntomas depresivos para detectar trastorno bipolar. Evitar la monoterapia en pacientes con este trastorno. La FDA no aprueba la duloxetina para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar.

A dosis terapéuticas puede ocasionar hipotensión/síncope, sobre todo durante la 1ª semana de tratamiento y después de incrementar la dosis. Vigilar la presión arterial al inicio de la terapia, incremento de dosis (sobre todo en pacientes que toman > 60 mg/d), o con uso simultáneo de vasodilatadores o inhibidores CYP1A2. Se debe tener cuidado con los pacientes hipertensos pues puede aumentar la presión arterial. Se han reportado casos poco





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



frecuentes de crisis hipertensivas en pacientes hipertensos; valorar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y después de manera periódica; considerar la reducción de la dosis o discontinuarla de manera gradual en individuos con hipertensión sostenida durante el tratamiento.

Se han observado ligeros incrementos de glucosa sérica y hemoglobina<sub>1c</sub>A (Hb A<sub>1c</sub>) en algunos pacientes diabéticos que toman duloxetina por neuropatía diabética periférica (DPN). La duloxetina puede ocasionar aumento de la resistencia urinaria; pedir al paciente que reporte síntomas de dificultad/indecisión al orinar. Tiene bajo potencial para trastornar el desempeño cognitivo o motor. Debe tenerse cuidado con antecedentes de convulsiones previas o de algún trastorno que predisponga las convulsiones, como daño cerebral o alcoholismo.

Evitar prescribirla a pacientes que ingieren cantidades sustanciales de alcohol, hepatopatía crónica evidente o trastorno hepático (contraindicado en la etiqueta canadiense). Debido a su uso, se han reportado casos poco frecuentes de insuficiencia hepática (incluso defunciones). También se ha observado hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, concentraciones de transaminasas elevadas > 20 veces el límite superior normal (ULN) con o sin ictericia. Suspender la terapia cuando se detecta ictericia u otros signos de trastorno hepático; no

reiniciar la terapia a menos que se identifique otra fuente o causa.

Puede ocasionar hiponatremia/síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (riesgo elevado en ancianos); disminución de volumen (los diuréticos pueden aumentar el riesgo). Usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho controlado. Puede ocasionar o exacerbar trastorno sexual. Debe tenerse cuidado en trastorno renal (contraindicado en etiquetado canadiense en trastorno renal grave o ESRD). Precaución con el uso concomitante de depresores del SNC. Puede trastornar la agregación plaquetaria; tener cuidado con el uso simultáneo de AINE, ASA u otros fármacos que afectan la coagulación; se puede potenciar el riesgo de sangrado.

Se han detectado reacciones parecidas al síndrome de serotonina y al síndrome maligno neuroléptico (NMS) con inhibidores de recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI) e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) cuando se usan solos, y particularmente cuando se utilizan en combinación con agentes serotoninérgicos (p. ej. Antipsicóticos). Está contraindicado el uso simultáneo con inhibidores de la MAO. Tener precaución con el uso simultáneo de terapia con triptanos y fármacos que disminuyen el umbral convulsivo; no se recomienda el uso simultáneo de precursores de serotonina (p. ej. Triptófano). Para interrumpir la terapia de duloxetina, disminuir las



dosis de forma gradual. Si se presentan síntomas intolerables después de disminuir la dosis, o por interrupción del tratamiento, entonces se debe considerar reducir la dosis previa de manera más gradual. Puede aumentar el riesgo asociado con la terapia electroconvulsiva. Cuando sea posible considerar suspender antes de cirugía electiva. La formulación contiene sacarosa; los pacientes con intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarosa-isomaltasa deben evitar su uso. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

**Efectos del metabolismo/transporte. Sustrato** (mayor) de CYP1A2, 2D6; inhibe CYP2D6 (moderada).

#### **Evitar el uso concomitante**

Evite uso concomitante de duloxetina con cualquiera de los siguientes: iobenguano I 123; inhibidores de la MAO; sibutramina; tioridazina.

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Duloxetina puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); alfa/beta-agonistas; ácido acetilsalicílico; depresores del SNC; sustratos de CYP2D6; fesoterodina; metotrimoprazina; nebivolol; AINE (no selectivos); moduladores de la serotonina; tamoxifeno; tioridazina; antidepresores tricíclicos.

Las concentraciones/efectos de duloxetina pueden incrementarse por: inhibidores de CYP1A2 (moderado); inhibidores de CYP1A2 (fuerte); inhibidores de CYP2D6 (moderado); inhibidores de CYP2D6 (fuerte); darunavir; fluvoxamina; inhibidores de la MAO; metotrimoprazina; paroxetina; sibutramina.

#### **Disminución del efecto**

Duloxetina puede disminuir las concentraciones/efectos de: agonistas alfa 2; codeína; iobenguano I 123.

Las concentraciones/efectos de duloxetina pueden disminuir por: inductores de CYP1A2 (fuerte); peginterferón alfa-2b.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

##### **Mayor a 10%:**

Sistema nervioso central: somnolencia (7 a 21%), cefalea (13 a 20%), mareo (6 a 17%), insomnio (8 a 16%), fatiga (2 a 15%).

Gastrointestinales: náusea (14 a 30%), xerostomía (5 a 18%), estreñimiento (5 a 15%), diarrea (7 a 13%), disminución del apetito (3 a 11%).

##### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: palpitación (1 a 2%).

Sistema nervioso central: agitación (5 a 6%), ansiedad (3%), trastorno del sueño (3%), sueños anormales (2 a 3%), fiebre (1 a 3%), bostezo (1 a 2%), hipoestesia (1%), letargia (1%), pesadillas (1%), vértigo (1%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Dermatológicos: hiperhidrosis (6 a 8%), exantema (4%), prurito (3%).

Endocrino y metabólicos: disminución de la libido (2 a 4%), trastorno orgásmico (3%), sueños anormales (2 a 3%), bochornos (2 a 3%), anorgasmia (1%).

Gastrointestinales: vómito (5 a 6%), dispepsia (4 a 5%), anorexia (3 a 5%), heces blandas (2 a 3%), sentido anormal del gusto (1 a 3%), aumento/pérdida de peso (2%), flatulencia (1%).

Genitourinario: disfunción eréctil (1 a 5%), polaquiuria (1 a 5%), disfunción eyaculatoria (2 a 4%), eyaculación retardada (3%), trastorno peneano (2%).

Hepático: ALT > 3x LSN (1%).

Neuromuscular y esquelético: debilidad (2 a 8%), calambre muscular (4 a 5%), dolor musculoesquelético (1 a 5%), espasmos musculares (4%), temblor (3 a 4%), mialgia (1 a 4%), parestesia (1%), rigidez (1%).

Ocular: visión borrosa (1 a 3%).

Respiratorio: nasofaringitis (7 a 9%), infección de vías respiratorias altas (7%), tos (3 a 6%), dolor faringolaríngeo (1 a 6%).

Misceláneo: aumento de la diaforesis (6%), alergias estacionales (1 a 6%).

**1% (limitado a importante o situación que pone en peligro la vida):** dolor abdominal, acné, agitación, agresión, aumento de fosfatasa alcalina, alopecia, reacción anafiláctica, enojo, anemia, edema angioneurótico, estomatitis aftosa, ataxia, fibrilación auricular, heces sanguinolientas, bloqueo del haz de His, insuficiencia cardíaca,

colitis, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), deshidratación, dermatitis, aumento de la presión arterial diastólica, diplopía, desorientación, diverticulitis, disartria, discinesia, dislipidemia, disfagia, disuria, equimosis, eczema, edema (periférico), eritema, eritema multiforme, estenosis esofágica, elastosis perforante serpiginosa (EPS), edema facial, síndrome tipo influenza, bochornos, marcha inestable, trastorno del vaciamiento gástrico, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, sangrado GI, gingivitis, glaucoma, sangrado ginecológico, alucinaciones, Hb A1c aumentada, hematoquecia, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, hiponantremia, hipotiroidismo, irritabilidad, síndrome de intestino irritable, ictericia, queratoconjuntivitis seca, laringitis, leucopenia, linfadenopatía, degeneración macular, malestar generalizado, manía, melena, infarto de miocardio, micción urgente, cambios de estado de ánimo, espasmo muscular, rigidez muscular, calambres musculares, nefropatía, sudación nocturna, nicturia, edema orofaríngeo, hipotensión ortostática, enfriamiento periférico, flebitis, fotosensibilidad, poliuria, síndrome de piernas inquietas, desprendimiento de retina, convulsiones, síndrome de serotonina, disfunción sexual, SIADH, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, suicidio,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



arritmia supraventricular, síncope, aumento de la presión sistólica, taquicardia, sed, opresión laríngea, trombocitopenia, acúfenos, aumento de las transaminasas, trismo, retención de orina, urticaria, sangrado vaginal, trastorno visual; síndrome de abstinencia (incluidos cefalea, mareo, pesadillas, irritabilidad, parestesia y/o vómitos).

2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 389.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 272.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** llega a la leche materna/ no se recomienda su uso.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

**Administración:** debe tragarse toda la cápsula; no debe romperse ni triturarse. Puede tomarse sin relación con los alimentos.

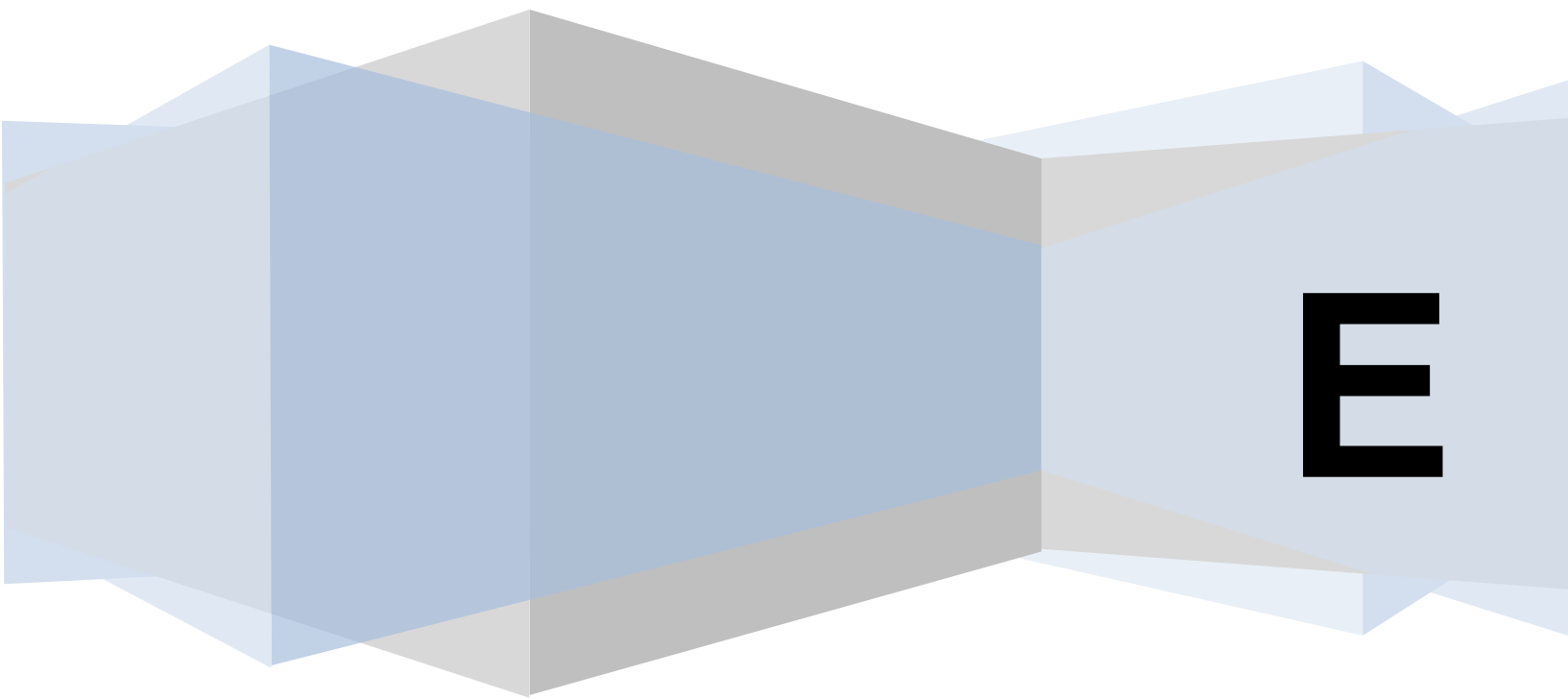
### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Desintoxicación:** lavado (antes de cumplirse 3 h de la ingesta) o administrar carbón activado por vía oral, para adultos ingestiones > 1.5 g.

**Soporte:** vigilar si se presenta síndrome de serotonina.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 544-547.



## ECONAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>6</sup>:

Econazol.

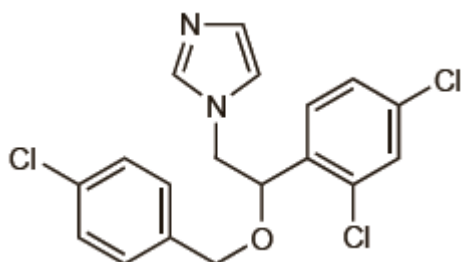
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

1-[2,4-Dicloro-β-(4-clorobenzil)oxi]fenetil]imidazol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente Antimicótico imidazólico tópico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>7</sup>:



### INDICACIONES<sup>3</sup>:

El econazol es un antimicótico imidazólico que se emplea por vía tópica en el tratamiento de la candidiasis superficial, la *tinea corporis* (dermatofitosis), la pitiriasis versicolor, onicomicosis, *tinea pedis* (pie de atleta), *tinea cruris* (tiña inguinal).

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del econazol, aunque se cree que el efecto antimicótico se debe a la interacción de este fármaco con la 14-*α*-desmetilasa, una enzima del sistema del citocromo P450 que cataliza la formación del ergosterol a partir del lanosterol. El econazol suele ser activo in vitro frente a la mayoría de los dermatofitos, incluyendo el *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, y el *Trichophyton verrucosum*. También tiene una actividad antifúngica frente a *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Malassezia furfur*.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La absorción del econazol cuando se aplica sobre la piel o en la vagina es inapreciable.

### DOSIS<sup>3</sup>:

Niños y adultos: tópica:

- Tinea pedis: aplicar suficiente cantidad para cubrir las áreas afectadas 1 vez/día durante 1 mes.



- Tinea cruris, tinea corporis, versicolor: aplicar suficiente cantidad para cubrir las áreas afectadas 1 vez/día durante 2 semanas.
- Candidiasis superficial: aplicar suficiente cantidad 2 veces/día (mañana y tarde) durante 2 semanas.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

**Embarazo:** Se ha descrito que antimicóticos azólicos, como butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, sulconazol, teconazol y tioconazol, son embriotóxicos, pero no teratógenos en roedores que han recibido dosis elevadas de estos fármacos. Muchos de estos fármacos se aplican por vía tópica o intravaginal y la absorción sistémica que puede producirse con estas formas de administración es variable. Aunque estos fármacos pueden no estar necesariamente contraindicados en el embarazo, deben tenerse en cuenta estos posibles riesgos al escoger un tratamiento antimicótico para este grupo de pacientes.

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia Materna:** Se desconoce si el econazol es distribuido en la leche materna. Se debe tener precaución cuando el econazol es administrado a las mujeres que amamantan. Los metabolitos de econazol son distribuidos en la leche de ratas después de la administración oral y se encontraron en las crías lactantes. También, en

ratas lactantes a las que les dieron dosis largas de econazol (40 a 80 veces la dosis dérmica habitual en humanos), se observó una disminución en la viabilidad de las crías después del parto y la supervivencia hasta dejar de mamar.

**Carcinogenicidad:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales.

**Pediátricos:** No han sido realizados estudios apropiados en relación a la edad y los efectos del econazol en la población pediátrica. Sin embargo, en pediatría no se esperan los problemas específicos que puedan limitar la utilidad de este medicamento.

**Geriátricos:** No han sido realizados estudios apropiados en relación a la edad y los efectos del econazol en la población geriátrica. Sin embargo, en geriatría no se espera los problemas específicos que puedan limitar la utilidad de este medicamento.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>4</sup>:

El econazol tiene una absorción tópica escasa, y no se espera que produzca interacciones farmacológicas. Sin embargo, téngase en cuenta que se han producido algunos casos de interacción al emplear cremas u óvulos vaginales de miconazol con anticoagulantes orales.



### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

El econazol por vía tópica puede producir reacciones locales, como irritación y sensación de quemazón. Rara vez se observa dermatitis de contacto.

Los preparados intravaginales de econazol pueden deteriorar los anticonceptivos de látex y, por lo tanto, deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales durante la administración tópica.

Farmacéuticos y Afines.  
Ministerio de Salud Pública y  
Asistencia Social. Actualizada: 12  
de enero de 2012.

7. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>5</sup>:

Ardor, prurito, enrojecimiento.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 691, 693.
2. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. 27<sup>th</sup> Edition. 2007. Vol. I. Pp. 1202.
3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 547.
4. Stockley. Interacciones Farmacológicas. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 554-555.
5. Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach: Prevención, Diagnostico y Tratamiento. 7<sup>a</sup>. Ed. en español 2003. Pp. 415.
6. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos



## EFAVIRENZ

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Efavirenz

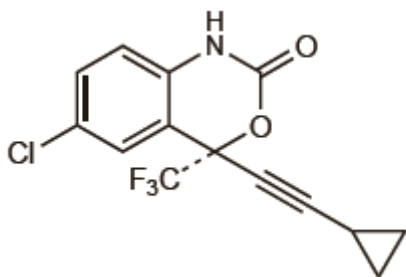
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(S)-6-Cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (no nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

El efavirenz es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa con actividad frente al VIH. Se emplea con otros antiretrovíricos en el tratamiento combinado de las infecciones por el VIH.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa (no nucleósido), no es activo frente al VIH-2. No se conoce su acción frente otros virus. No precisa transformación intracelular. La inhibición de la transcriptasa inversa produce interrupción de la replicación viral. Se desarrolla resistencia al fármaco en pocas semanas cuando se administra como monoterapia, a través de la aparición de mutaciones (K103N) que producen aumento de la IC 90. Es el más activo de los NNRTI (Nevirapina, Delavirdina).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Tras la administración por vía oral el efavirenz se absorbe y alcanza una concentración plasmática máxima en unas 5 h después de la toma. La concentración plasmática en el equilibrio se alcanza al cabo de 6 a 7 días después de múltiples dosis. La biodisponibilidad se ve incrementada por las comidas ricas en grasas. El efavirenz se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas y se distribuye en el LCR. Es metabolizado principalmente por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2B7 del citocromo P450. El efavirenz actúa como un inductor enzimático e induce su propio metabolismo, lo cual hace que su semivida de eliminación terminal sea de 40 a 55 h después



de múltiples dosis, comparada con la de 52 a 76 h después de una dosis única. Del 14 al 34% de la dosis se excreta a través de la orina, en forma de metabolitos, y el 16 al 61% por las heces.

### DOSIS<sup>1</sup>:

El efavirenz se administra por vía oral en forma de cápsulas o comprimidos a una dosis para adultos de 600 mg una vez al día; de forma alternativa, puede administrarse en forma de solución oral una dosis para adultos de 720 mg una vez al día. Con el objetivo de mejorar la tolerabilidad, se recomienda tomar la dosis al acostarse, durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento. La dosificación (en cápsulas una vez al día) en niños mayores de 3 años depende del peso corporal:

- De 10 a 14 kg: 200 mg.
- De 15 a 19 kg: 250 mg.
- De 20 a 24 kg: 300 mg.
- De 25 a 32.4 kg: 350 mg.
- De 32.5 a 39 kg: 400 mg.
- De 40 kg o más: 600 mg.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

El efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, y debe emplearse con precaución y controlar los valores de las enzimas hepáticas en caso de afección hepática leve o moderada. Los pacientes coinfectados con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento combinado antirretrovírico tienen

riesgo elevado de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y trastornos psiquiátricos. La administración de efavirenz debe interrumpirse si los pacientes tratados desarrollan una erupción cutánea grave con ampollas, descamación, afección de las mucosas o fiebre. Asimismo, debe considerarse la posibilidad de determinar la concentración de colesterol en sangre durante el tratamiento con efavirenz.

Se han descrito falsos positivos en algunos análisis de cannabinoides en la orina de pacientes tratados con efavirenz.

Se ha asociado el efavirenz a carcinogénesis y a teratogénesis en estudios con animales.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

El efavirenz es metabolizado principalmente por las isoenzimas del citocromo P450, como la CYP3A4. Por consiguiente, el efavirenz puede competir con otros fármacos que también se metabolizan por este sistema, lo cual se traduce, potencialmente, en un aumento mutuo de la concentración plasmática y de la toxicidad. Los inductores enzimáticos pueden disminuir la concentración plasmática de efavirenz; el efavirenz, por sí mismo, actúa como inductor enzimático y puede reducir las concentraciones plasmáticas de otros fármacos.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



También se ha hallado *in vitro* la inhibición de algunas isoenzimas del citocromo P450.

Efectos del metabolismo/transporte Sustrato. (mayor) de CYP2B6. 3A4; inhibe CYP2C9 (moderado), 2C19 (moderado), 3A4 (moderado); induce CYP2B6 (débil), 3A4 (fuerte).

**Evitar el uso concomitante.** Evitar el uso concomitante de efavirenz con cualquiera de los siguientes: cisapride, clopidogrel; dronedarona; derivados del cornezuelo; etravirina; everolimus; midazolam; nilotinib; nisoldipino; pazopanib; pimozida; posaconazol; ranolazina; romidepsina; hierba de San Juan; tolvaptán; triazolam.

Aumento del efecto/toxicidad. Efavirenz puede aumentar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); carvedilol; cisaprida; depresores del SNC; colchicina; sustratos de CYP2C19; sustratos de CYP2C9; sustratos de CYP3A4; eplerenona; derivados del cornezuelo; etravirina; everolimus; fentanilo; halofantrina; metotrimoprazina; midazolam; fenitoina; pimecrolimus; pimozida; inhibidores de la proteasa; ranolazina; salmeterol; saxagliptina; tolvaptán; triazolam; antagonistas de la vitamina K.

**Disminución del efecto.** Efavirenz puede disminuir las concentraciones/efectos de; atazanavir; caspofungina; clopidogrel; sustratos de CYP3A4; darunavir; dronedarona; etonogestrel; etravirina; everolimus; guanfacina; itraconazol; lopinavir;

maraviroc; metadona; nilotinib; nisoldipino; norgestimato; pazopanib; posaconazol; inhibidores de la proteasa; raltegravir; ranolazina; rifabutin; romidespina; saxagliptina; sertralina; sorafenib; tadalafil; tolvaptán; voriconazol.

**Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria.**

**Etanol:** evitar etanol (efectos adversos del SNC y hepáticos).

**Alimento:** evite alimentos ricos en grasa (aumenta la absorción de efavirenz).

**Herbolaria/nutraceuticos:** la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones séricas del efavirenz.

Evitar uso concurrente.

**Antibacterianos.** La concentración plasmática del efavirenz puede disminuir por la administración de la rifampicina, por lo que puede ser necesario un incremento de la dosis del efavirenz.

La administración de efavirenz con claritromicina produce una disminución de la concentración plasmática de la claritromicina y un aumento de su hidroximetabolito activo. Esta combinación se ha asociado a una gran incidencia de erupciones cutáneas.

**Antimicóticos.** El voriconazol puede inhibir el metabolismo de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos que, a su vez, puede inducir (p. ej. efavirenz y nevirapina) el metabolismo del voriconazol. La coadministración de



voriconazol y efavirenz está contraindicada.

**Antiviricos.** La concentración plasmática de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, y saquinavir disminuye cuando se administran con efavirenz. El empleo de efavirenz con ritonavir da lugar a una mayor frecuencia de efectos adversos, presumiblemente debido a la inhibición competitiva del metabolismo, y deben controlarse las enzimas hepáticas en pacientes tratados con esta combinación. La concentración plasmática de nelfinavir aumenta cuando se administra con efavirenz, pero la combinación a las dosis estándar suele tolerarse bien.

**Toronja.** El metabolismo del efavirenz podría inhibirse por la ingestión simultánea de zumo de pomelo.

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>2</sup>:

Transaminasas séricas (considerar la interrupción del tratamiento en caso de elevaciones persistentes mayores a 5 veces el límite superior del normal), colesterol, triglicéridos, signos y síntomas de infección.

Se han reportado pruebas falsas positivas para cannabinoides cuando se usa el ensayo CEDIA DAU Multinivel THC. No se han observado resultados falsos positivos con otros ensayos para cannabinoides. Se han reportado pruebas falsas positivas para benzodiazepinas y probablemente

se deben al metabolito principal 8-hidroxi-efavirenz.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Los efectos adversos más frecuentes del efavirenz son las erupciones cutáneas y alteraciones del SNC. Las erupciones leves suelen remitir después de un tratamiento continuado, si bien pueden desarrollarse formas graves y, ocasionalmente, se han observado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. La sintomatología del SNC incluye mareos, cefalea, insomnio, somnolencia, trastornos de la concentración y del sueño y convulsiones. También se han descrito síntomas de tipo psicótico y depresiones agudas graves. Otros efectos adversos son náuseas y vómitos, diarrea, fatiga y pancreatitis. Se han observado concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas, principalmente en pacientes con hepatitis vírica. También se han detectado concentraciones séricas elevadas de colesterol y triglicéridos.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

No usar como agente terapéutico único; evitar el embarazo; mujeres en edad fértil deben someterse a prueba de embarazo antes de iniciar la terapia; emplear con cautela con otros agentes metabolizados por el citocromo P450 isoenzima 3A4;



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



tener cuidado con antecedentes de enfermedad mental o de abuso de fármacos (predisposición a reacciones psicológicas); puede ocasionar síntomas del SNC y psiquiátricos, los cuales incluyen alteración de la concentración, vértigo o somnolencia (evitar actividades potencialmente peligrosas, como conducir u operar maquinaria si se observan efectos); se pueden potenciar los efectos del SNC cuando se usan con otros fármacos sedantes o con etanol. Se han asociado serios efectos colaterales psiquiátricos con efavirenz, incluyendo depresión grave, suicidio, paranoia y manía. Interrumpir si se presenta exantema grave (que comprende ampollas, descamación, compromiso de las mucosas o fiebre). Los niños son más susceptibles.

Usar con cautela en pacientes con hepatitis B o C conocida o sospechada (se recomienda vigilar la función hepática); trastorno hepático. Cuando las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas son >5 veces el límite superior del normal, obligan a una pronta valoración –se debe evaluar el beneficio de la terapia continua contra el riesgo de hepatotoxicidad. Se han reportado incrementos en el colesterol total y triglicéridos; se debe hacer un análisis antes de la terapia y de manera periódica durante el tratamiento. Puede ocasionar redistribución de grasa (p. ej., joroba de búfalo, adelgazamiento periférico con aumento de circunferencia abdominal, apariencia cushingoide). Los pacientes pueden desarrollar el

síndrome de reconstitución inmune que resulta en una respuesta inflamatoria hasta una infección oportunista residual o poco activa; se puede requerir evaluación y tratamiento. Usar con cautela en pacientes que tienen antecedentes de trastorno convulsivo; las crisis convulsivas se han asociado con su uso.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 710, 1005, 1015.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 553-555.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## EMTRICITABINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Emtricitabina.

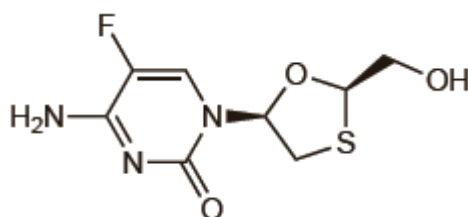
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

5-Fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

La emtricitabina es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa relacionada con la citosina con actividad antirretroviral frente al VIH.<sup>1</sup> También es activa frente al virus de la hepatitis B. Se emplea con otros antirretrovirales para el tratamiento combinado de las infecciones por el VIH.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina con actividad específica sobre los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y de la hepatitis B (VHB). La emtricitabina se fosforila por medio de enzimas celulares a la forma 5'-trifosfato de emtricitabina, que es un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo una interrupción de la cadena de ADN. La emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  del ADN de los mamíferos y de la polimerasa del ADN mitocondrial.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Tras la administración oral, la emtricitabina se absorbe rápidamente y extensamente en el tubo digestivo con una concentración plasmática máxima al cabo de 1 a 2 h. Su biodisponibilidad es del orden del 93% para las cápsulas. Se une a proteínas plasmáticas en menos de un 4%. La semivida de eliminación plasmática es aproximadamente de 10 h. El metabolismo de la emtricitabina es limitado, aunque gran parte se excreta inalterado por la orina y en menor cantidad por las heces. Este se elimina parcialmente por hemodiálisis.



## DOSIS<sup>2</sup>:

La emtricitabina se administra una vez al día por vía oral.

Niños:

0 a 3 meses: solución: 3 mg/kg/día.

3 meses a 17 años:

- Cápsula: niños >33 kg: 200 mg 1 vez/día.
- Solución: 6 mg/kg 1 vez/día; máximo: 240 mg/día.

Adultos:

- Cápsula: 200 mg 1 vez/día.
- Solución: 240 mg 1 vez/día.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Hipersensibilidad a la emtricitabina o a cualquier componente de la formulación.<sup>2</sup>

El tratamiento con emtricitabina se debe suspender si se presenta un incremento rápido en la concentración de aminotransferasa, hepatomegalia progresiva o esteatosis, o acidosis metabólica o láctica de etiología desconocida. La emtricitabina debe administrarse con precaución en pacientes con hepatomegalia o con otros factores de riesgo de hepatopatía. En particular, se debe tener extrema precaución en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B preexistente; se recomienda que todos los pacientes se sometan a un test para detectar la presencia de la infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, y que estos pacientes preinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B sean controlados rigurosamente durante los meses siguientes para detectar

los signos de reactivación del virus de la hepatitis B tras la interrupción del tratamiento. La emtricitabina debe ser administrada con precaución y a dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal.<sup>1</sup>

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

Se debe tener precaución al administrar emtricitabina con otros fármacos que se eliminan por secreción tubular activa ya que la competencia por la vía de eliminación puede aumentar la concentración sérica de estos fármacos.

### Aumento efecto/toxicidad

Las concentraciones/efectos de emtricitabina puede estar aumentada por: ganciclovir-vaganciclovir; lamivudina; ribavirina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimento: el alimento disminuye las concentraciones plasmáticas máximas, pero no altera el grado de absorción o la exposición global generalizada.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Los efectos adversos más frecuentes descritos para la emtricitabina son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, y erupciones cutáneas. Se puede producir dolor abdominal y dispepsia y se ha observado un aumento de las concentraciones de lipasa y amilasa en suero. Se puede producir pigmentación de la piel, se manifiesta como hiperpigmentación de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, pero generalmente es



leve. Otros efectos adversos descritos son neuropatía periférica, astenia, mareo, alteración del sueño y depresión. Es común el aumento de la concentración de creatinina y se han comunicado casos de artralgia y mialgia. También pueden producirse concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante el tratamiento. Asimismo se han observado casos de hipertrigliceridemia, hiperglucemia, neutropenia y anemia.

La acidosis láctica, generalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis, también se ha asociado al tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

**[Advertencia en la caja de EU]: acidosis láctica, hepatomegalia grave con esteatosis, rara vez ha ocurrido insuficiencia hepática con emtricitabina (similar a otros análogos nucleosídicos).** Algunos casos han sido fatales; interrumpir el tratamiento si ocurre acidosis láctica o hepatotoxicidad. La hepatopatía previa, obesidad, duración prolongada de la terapia y el género femenino pueden representar factores de riesgo de graves reacciones hepáticas. Se recomienda hacer pruebas en busca de hepatitis B antes de iniciar la terapia; **[Advertencia en la caja de EU]: la hepatitis B se puede exacerbar después de interrumpir la emtricitabina; no está indicada para el tratamiento de hepatitis B**

**crónica; no se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes coinfectados con VIH/HBV.** Puede estar asociada con redistribución grasa (joroba, de búfalo, circunferencia abdominal aumentada, ingurgitación de glándulas mamarias, atrofia facial y dislipidemia). Se puede desarrollar síndrome de reconstitución inmune resultante de la ocurrencia en respuesta inflamatoria a una infección oportunista inactiva o residual; puede ser necesaria más evaluación y tratamiento. Usar con cautela en pacientes con trastorno renal (se requiere ajustar la dosis).

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 1005.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 559-560.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## ENALAPRIL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Enalapril

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

#### Maleato de Enalapril

Hidrogeno maleato de 1-{N-[(S)-1-carboxi-3-fenil-propil]-L-alanil}-L-prolina.

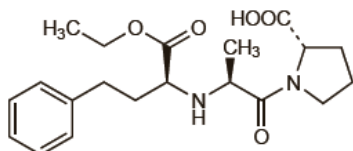
#### Enalaprilat

1-{N-[(S)-1-Carboxi-3-fenilpropil]-L-alanil}-L-prolina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de hipertensión; tratamiento de insuficiencia cardíaca sintomática; tratamiento de disfunción ventricular izquierda asintomática.

Uso no autorizado/de investigación  
 Uso no autorizado: para retrasar la evolución de nefropatía y reducir riesgos de eventos cardiovasculares

en pacientes hipertensos con diabetes

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La administración de enalapril a pacientes con hipertensión ligera a moderada ocasiona la reducción de la presión arterial tanto en posición supina como de pie, sin que se observe un componente ortostático. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede darse en pacientes con depleción de volumen.

En la mayoría de los pacientes estudiados, después de una dosis oral de enalapril, el inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 6 horas. A las dosis recomendadas el efecto antihipertensivo se mantiene al menos durante 24 horas, aunque en algunos pacientes hay que esperar algunas semanas para que se alcance la reducción óptimas de la presión arterial. Los efectos antihipertensivos del enalapril se mantienen durante la administración crónica del fármaco y no se han observado efectos de rebote hipertensivos cuando se ha discontinuado la medicación de forma abrupta.



## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El enalapril actúa como un profármaco del diácido enalaprilat, su forma activa, que se absorbe poco por vía oral. Alrededor del 60% de una dosis oral de enalapril se absorbe en el tubo digestivo, y el máximo de las concentraciones plasmáticas se alcanza en aproximadamente 1 h. El enalapril es hidrolizado intensamente en el hígado a enalaprilat. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 3-4 h tras una dosis oral de enalapril.

## DOSIS<sup>2</sup>:

Usar la dosis inicial más baja listada en pacientes con hiponatremia, hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva grave, disminución de la función renal, o en aquellos que reciben diuréticos.

### Oral: enalapril:

#### Niños 1 mes a 17 años:

Hipertensión: inicial: 0.08 mg/kg/día (hasta 5 mg) en 1 a 2 dosis divididas; ajustar dosis con base en la respuesta del paciente; no se ha valorado la dosis >0.58 mg/kg (40 mg) en pacientes pediátricos.

De investigación: insuficiencia cardíaca congestiva: dosis oral inicial de enalapril: se han usado en lactantes dosis de 0.1 mg/kg/día incrementando según sea necesario durante 2 semanas a 0.5 mg/kg/día.

De investigación: hipertensión neonatal: dosis IV de **enalaprilato**: se han usado 5 a 10 µg/kg/dosis

administrada cada 8 a 24 h; vigilar de cerca a los pacientes; algunos pueden requerir dosis más elevadas.

### Adultos:

Disfunción ventricular izquierda asintomática: 2.5 mg 2 veces/día, titulada según tolere a 20 mg/día.

Insuficiencia cardíaca: inicial: 2.5 mg 1 o 2 veces/día (intervalo habitual: 5 a 40 mg/día en 2 dosis divididas), ajustar con lentitud en intervalos de 1 a 2 semanas. Dosis deseada: 10 a 20 mg 2 veces/día.

Hipertensión: 2.5 a 5 mg/día después de incrementar según se requiera, casi siempre en intervalos de 1 a 2 semanas; intervalo de dosis habitual (JNC 7): 2.5 a 40 mg/día en 1 a 2 dosis divididas.

**Nota:** iniciar con 2.5 mg si el paciente toma algún diurético, el cual no debe discontinuarse. Puede agregarse un diurético si no se puede controlar la presión arterial con enalapril solo.

### IV: enalaprilato:

Insuficiencia cardíaca: evitar administración IV en pacientes con insuficiencia cardíaca inestable o en aquellos que sufren infarto agudo de miocardio.

Hipertensión: 1.25 mg/dosis, administrados durante 5 min cada 6 h; se han tolerado dosis tan elevadas como 5 mg/dosis cada 6 h hasta por 36 h. **Nota:** si los

pacientes reciben de manera simultánea terapia con diuréticos, iniciar con 0.625 mg IV en 5 min; si el efecto no es adecuado después de 1 h, repetir la dosis y administrar 1.25 mg con intervalos de 6 h a



partir de entonces; si es adecuado, administrar 0.625 mg IV cada 6 h. Conversión de terapia IV a oral si no se usan diuréticos de forma concurrente: 5 mg 1 vez/día; titulación subsecuente según sea necesario; si también se toman diuréticos y responde a 0.625 mg IV cada 6 h, iniciar con 2.5 mg/día.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

#### Oral: enalapril:

$CL_{cr} > 30$  a 80 mL/min: administrar 2.5 mg/día con aumento gradual de la dosis a un máximo de 40 mg.

$CL_{cr} > 30$  mL/min: administrar 2.5 mg/día; aumentar de forma gradual hasta que se controle la presión arterial.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca con sodio  $< 130$  mEq/L o creatinina sérica  $> 1.6$  mg/dL, iniciar dosis con 2.5 mg/día, e incrementar 2 veces al día según sea necesario. Aumentar en incrementos de 2.5 mg/dosis con intervalo de  $>4$  días hasta una dosis máxima de 40 mg.

#### IV: enalaprilato:

$CL_{cr} > 30$  mL/min: iniciar con 1.25 mg cada 6 h e incrementar dosis con base en respuesta.

$CL_{cr} > 30$  mL/min: iniciar con 0.625 mg cada 6 h y aumentar dosis con base en respuesta.

Hemodiálisis: moderadamente dializable (20 a 50%); administrar dosis posdiálisis o administrar 20 a 25% una dosis suplementaria después de la diálisis; depuración: 62 mL/min.

Diálisis peritoneal: la dosis suplementaria no es necesaria,

aunque algunas veces se suprimen fármacos.

Ajuste de dosis en disfunción hepática: se puede retrasar y/o trastornar la hidrólisis de enalapril a enalaprilato en pacientes con trastorno hepático grave, pero los efectos farmacodinámicos del fármaco no parecen alterarse de manera significativa; no es necesario ajustar la dosis.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C (primer trimestre); D (puede causar lesión y muerte del feto en desarrollo cuando se emplea durante el segundo o tercer trimestre del embarazo).

Puede producirse una hipotensión excesiva cuando se emplean IECA con diuréticos, otros antihipertensivos u otras sustancias, incluido el alcohol, que bajan la presión arterial. Un efecto hiperpotasémico adicional es posible en pacientes que toman IECA con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio (incluidos sustitutos de la sal que contienen potasio) u otros fármacos que pueden causar hiperpotasemia (como la ciclosporina o la indometacina) y deben monitorizarse las concentraciones séricas de potasio. La administración de diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio debe suspenderse generalmente antes de iniciar el tratamiento con IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el



tratamiento con IECA no excluye la necesidad de tener que administrar suplementos de potasio en pacientes que reciben diuréticos eliminadores de potasio. Deben monitorizarse en estos pacientes. Otros fármacos como los AINE, que pueden afectar la función renal pueden potenciar los efectos adversos de la IECA sobre los riñones.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Enalapril puede incrementar las concentraciones/efectos de:  
alopurinol; amifostina;  
antihipertensores; azatioprina;  
ciclosporina; ciclosporina (sistémica); gluconato férrico;  
timalato sódico de oro; agentes hipotensores; complejo de hierro dextran; litio; rituximab.

Las concentraciones/efectos de enalapril pueden estar aumentados por: bloqueadores del receptor de la angiotensina II; diazóxido; eplerenona; hierbas (propiedades hipotensoras); diuréticos de asa; inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>2</sup>:**

#### **Parámetros de vigilancia:**

Presión arterial; creatinina sérica y potasio; si el paciente tiene evento vascular del colágeno y/o trastorno renal, vigilar CBC con diferencial de manera periódica.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio:**

Coombs positivo [directo]; puede ocasionar resultados falsos positivos en las determinaciones de acetona en orina con el reactivo de nitroprusiato sódico.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

El enalapril ha demostrado ser generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la incidencia global de efectos indeseables no fue mayor con el enalapril que con placebo. Para la mayoría, los efectos indeseables han sido leves y transitorios. La suspensión del tratamiento fue requerida en el 6% de los pacientes.

Los efectos secundarios más comúnmente descritos fueron: sensación e inestabilidad y cefalea. En el 2-3% de las pacientes se describieron: fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios con una incidencia menor del 2% fueron: hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares y erupción cutánea. Se ha descrito tos seca y persistente con una frecuencia entre el 1 y el 2%, y puede requerir la suspensión del tratamiento.

- Hipersensibilidad/edema angioneurótico: Se ha comunicado, raras veces, la aparición de edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe.



## **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La manifestación más probable de sobredosificación debe ser hipotensión, que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistémica por medio de hemodiálisis. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte a su médico

## **REFERENCIAS:**

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 1408, 1458.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 560-563.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.
4. J. Leikin, F. Paloucek Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Ed. Pp. 274-275.

## ENFUVRTIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Enfuvirtida.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Enfuvirtida (rINN, BAN, USAN); DP-178; Enfuvirtidum; Pentafusida; Pentafuside; T-20

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente Antirretroviral inhibidor de la fusión proteica.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos que impide la fusión entre la célula y el virus y la entrada de éste. Se utiliza con otros antirretrovirales para el tratamiento combinado de infecciones causadas por VIH.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La enfuvirtida es el primer miembro del grupo terapéutico denominado inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación

estructural de la gp41 del VIH-1, que actúa uniéndose específicamente a esta proteína del virus fuera de las células y bloqueando así la entrada del virus en ellas.

La enfuvirtida no precisa activación intracelular. La actividad antiviral de la enfuvirtida se debe a su asociación con la heptada repetida HR1, situada dentro de la gp41 nativa de la superficie vírica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La enfuvirtida se absorbe tras la inyección subcutánea con una biodisponibilidad media absoluta del 84%. Se une a proteínas plasmáticas en un 92%. La enfuvirtida es un péptido y se metaboliza mediante hidrólisis; no inhibe las isoenzimas del citocromo P450. Tras la administración subcutánea, la semivida de eliminación es de 3.8 h, aunque las vías de eliminación todavía siguen sin identificarse.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Subcutánea:

Niños 6 a 16 años: 2 mg/kg 2 veces/día (dosis máxima; 90 mg 2 veces/día).

Adolescentes  $\geq$  16 años y adultos: 90 mg 2 veces/día.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

$Cl_{cr} > 35$  mL/min: depuración no afectada; no es necesario ajustar la dosis.

$Cl_{cr} \leq 35$  mL/min: información limitada mostró depuración



disminuida; sin embargo, no se recomienda ajuste de la dosis.

Nefropatía en estado terminal (en diálisis): información limitada mostró depuración disminuida; sin embargo, no se recomienda ajuste de la dosis.

#### **Ajuste de la dosis en disfunción hepática:**

No es necesario ajustar la dosis.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

**Consideraciones durante el embarazo.** No se observaron efectos teratogénicos en estudios de animales; sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y la información es insuficiente para recomendar su uso durante el embarazo. Se ha establecido un registro antirretroviral para vigilar los resultados maternos y fetales en mujeres que toman medicamentos antirretrovirales.

**Lactancia.** Excreción en leche materna desconocida/contraindicada. La enfuvirtida debe interrumpirse de forma inmediata y no debe reiniciarse en pacientes que han desarrollado signos de reacciones de hipersensibilidad sistémica. Se ha observado un incremento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas, en particular de neumonía, y los pacientes tratados con enfuvirtida deben ser controlados para detectar posibles signos de esta enfermedad. Los fabricantes del Reino Unido recomiendan que la enfuvirtida debiera administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en los que

tengan insuficiencia renal de moderada a grave.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

**Aumento efecto/toxicidad.** La enfuvirtida puede incrementar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la proteasa.

**Disminución del efecto.** No se conocen interacciones significativas que involucren una disminución del efecto.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

##### **Mayor de 10 %:**

Sistema nervioso central: fatiga (20%), insomnio (11%).

Gastrointestinales: diarrea (32%), náusea (23%).

Locales: infección en sitio de inyección (niños 11%), reacciones en sitio de inyección (98%; puede incluir dolor, eritema, induración, prurito, equimosis, nódulo o formación de quiste).

##### **1 a 10%:**

Dermatológicas: foliculitis (2%).

Gastrointestinales: pérdida de peso (7%), dolor abdominal (4%), apetito disminuido (3%), pancreatitis (3%), anorexia (2%), xerostomía (2%).

Hematológicas: eosinofilia (2 a 9%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas (4%, grado 4: 1%).

Locales: infección en sitio de inyección (adultos 2%).

Neuromusculares y esqueléticas: CPK aumentada (3 a 7%), dolor de miembro (3%), mialgia (3%).

Oculares: conjuntivitis (2%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Respiratorias: sinusitis (6%), tos (4%), neumonía (3%).  
Misceláneo: infecciones (4 a 6%), herpes simple (4%), síndrome tipo influenza (2%).

**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** empeoramiento de hipersensibilidad a abacavir, amilasa aumentada, angina, ansiedad, estreñimiento, depresión, GGT aumentada, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, esteatosis hepática, hiperglucemia, reacciones de hipersensibilidad (los síntomas pueden incluir exantema, fiebre, náusea, vómito, hipotensión y aumentos de la transaminasa); insomnio, lipasa aumentada, linfadenopatía, neutropenia, neuropatía periférica, neuropatía, insuficiencia renal, dificultad respiratoria, septicemia, parálisis del sexto nervio, intento de suicidio, trastornos del gusto, trombocitopenia, hepatitis tóxica, triglicéridos aumentados, necrosis tubular, debilidad.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

Vigilar de manera cercana signos/síntomas de neumonía; asociada con un aumento de la incidencia durante ensayos clínicos, sobre todo en pacientes con recuento bajo de células CD4, carga viral inicial elevada, consumo de drogas IV, tabaquismo, o antecedentes de enfermedad pulmonar. Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad (los síntomas

pueden incluir exantema, fiebre, náusea, vómito, hipotensión y transaminasas elevadas). Además, son comunes las reacciones en los sitios locales de inyección. También ha presentado una respuesta inflamatoria inactiva o residual a infecciones oportunistas (síndrome de reconstitución inmune) con la terapia antirretroviral; se justifica más investigación. A administración por medio de un dispositivo en aguja se ha asociado con dolor de nervios (incluyendo neuralgia y/o parestesia con duración de hasta 6 meses), equimosis y hematomas cuando se administra en sitios donde grandes nervios se encuentran cercanos a la piel; administrar medicamentos solo en sitios recomendados y usar con cautela en pacientes con trastornos de la coagulación o que toman anticoagulantes. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños < 6 años de edad.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 710, 1006.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## ENOXPARINA SÓDICA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Enoxaparina Sódica

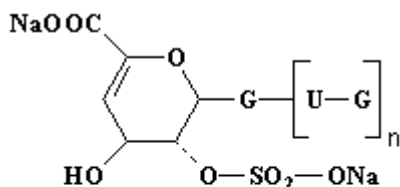
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Enoxaparin Sodium (rINN, BAN, USAN).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Heparina de bajo peso molecular.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



$n = 3 - 20$

G = glucosamine

U = uronic acid

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Síndromes coronarios agudos: angina inestable (UA), sin elevación de ST (NSTEMI), e infarto de miocardio con elevación de ST (STEMI).

Profilaxis DVT: después de reemplazo quirúrgico de cadera o rodilla, cirugía abdominal o en pacientes médicos con restricción }

grave de la movilidad durante una enfermedad aguda que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Tratamiento DVT (agudo): tratamiento de paciente internado (con y sin embolia pulmonar) y tratamiento de paciente externo (pacientes sin embolia pulmonar).

Nota: los pacientes de alto riesgo incluyen aquellos con uno o más de los siguientes factores de riesgo: > 40 años de edad, obesidad, anestésica general con duración > 30 min, neoplasia maligna, antecedentes de trombosis de vena profunda o embolia pulmonar.

### Uso no autorizado/de investigación.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo en niños; terapia puente anticoagulante durante la interrupción temporal de terapia antagonista con vitamina K en pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo; profilaxis DVT después de cirugía general de riesgo moderado, cirugía general de riesgo moderado, cirugía ginecológica mayor y después de cirugía general de alto riesgo para cáncer; tratamiento del tromboembolismo venoso (VTE) durante el embarazo.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular, con peso molecular promedio de aproximadamente 4,500 daltones. En el sistema purificado in vitro, la



enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) y una baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 U.I./mg).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La enoxaparina se absorbe de forma rápida y casi por completo después de la inyección subcutánea con una biodisponibilidad de aproximadamente el 100%. La actividad plasmática máxima se alcanza en 1-5 h. La semivida de eliminación es de aproximadamente 4-5 h, pero la actividad antifactor Xa persiste hasta 24 h después de una dosis de 40 mg. La eliminación está prolongada en pacientes con insuficiencia renal. La enoxaparina se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina, como fármaco inalterado y metabolitos.

### DOSIS:

En la profilaxis de la tromboembolia venosa durante intervenciones quirúrgicas, se administra enoxaparina sódica por inyección subcutánea. El tratamiento se continua durante 7-10 días o hasta que el paciente pueda caminar. A los pacientes con riesgo bajo o moderado, se les administran 20 mg (2,000 U) una vez al día, con la primera dosis 2 h antes de la intervención. En pacientes con alto riesgo, como los que se someten a cirugía ortopédica, la dosis debe aumentarse a 40 mg (4,000 U) una vez al día, administrando la dosis

inicial aproximadamente, pero puede administrarse una dosis de 30 mg (3,000 U) por vía subcutánea dos veces al día. Se inicia 12-24 h después de la operación. Después de una artroplastia de cadera, puede continuarse la administración de enoxaparina sódica a una dosis de 40 mg (4,000 U) una vez al día durante 3 semanas más. Para la profilaxis de la tromboembolia en pacientes ingresados inmovilizados, la dosis es de 40 mg (4,000 U) una vez al día durante al menos 6 días. El tratamiento debe continuarse hasta que el paciente ya camine por completo, hasta un máximo de 14 días.<sup>1</sup>

Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, se administra enoxaparina sódica por vía subcutánea en una dosis de 1 mg/kg (100 U/kg) cada 12 h, o 1.5 mg/kg (150 U/kg) una vez al día, durante 5 días como mínimo y hasta que se establezca la anticoagulación oral.<sup>1</sup>

Para prevenir la coagulación en circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se introduce 1 mg/kg (100 U/kg) de enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al inicio de diálisis. De considerarlo necesario, puede administrarse una dosis adicional de 0.5-1 mg/kg (50 a 100 U/kg). La dosis debe reducirse en pacientes con alto riesgo de hemorragia.<sup>1</sup>

En el tratamiento de la angina inestable, se administra enoxaparina sódica por vía subcutánea en una dosis de 1 mg/kg (100 U/kg) cada 12 h. El tratamiento se continúa habitualmente durante 2-8 días, a la



vez que se administran dosis bajas de ácido acetilsalicílico.<sup>1</sup>

La dosis de enoxaparina sódica debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave.<sup>1</sup>

[1 mg de enoxaparina es igual a 100 UI de actividad anti-Xa.]<sup>2</sup>

**Lactantes y niños (uso no autorizado): subcutáneo:**

- Lactantes < 2 meses: inicial:  
 Profilaxia: 0.75 mg/kg cada 12 h  
 Tratamiento: 1.5mg/kg cada 12 h
- Lactantes > 2 meses y niños ≤ 18 años: inicial:  
 Profilaxia: 0.5 mg/kg cada 12 h.  
 Tratamiento: 1 mg/kg cada 12 h.

**Ajuste gradual de dosis de enoxaparina pediátrica**

Antifactor Xa	Ajuste gradual de dosis	Momento para repetir concentración antifactor Xa
< 0.35 unidades/mL	Aumentar dosis en 25%	4 h después de la próxima dosis
0.35-0.49 unidades/mL	Aumentar dosis en 10%	4 h después de la próxima dosis
0.5-1 unidades/mL	Mantener la misma dosis	Próximo día, después 1 semana más tarde, después cada mes (4 h después de la dosis)
1.1-1.5 unidades/mL	Disminuir dosis en 20%	Antes de la próxima dosis
1.6-2 unidades/mL	Mantener la dosis por 3 h y disminuir dosis en 30%	Antes de la próxima dosis, y después de 4 h de la próxima dosis
> 2 unidades/mL	Mantener todas las dosis hasta que el antifactor Xa sea 0.5 unidades/mL, después disminuir dosis en 40%	Antes de la próxima dosis, y cada 12 h hasta antifactor Xa < 0.5 unidades/mL

**Ajuste de dosis en disfunción renal: subcutánea:**

$Cl_{cr} \geq 30$  ml/min: no se recomienda ajuste específico; vigilar de cerca por hemorragia.

$Cl_{cr} \leq 30$  ml/min: profilaxia DVT en cirugía abdominal, reemplazo de cadera, reemplazo de rodilla o en

pacientes durante enfermedad aguda: 30 mg 1 vez/día.

Tratamiento DVT (de paciente hospitalizado o no hospitalizado junto con warfarina): 1 mg/kg 1 vez/día.

STEMI:

< 75 años: inicial: IV: 30 mg como dosis única con la primera dosis subcutánea del régimen de mantenimiento al mismo tiempo que el bolo IV; mantenimiento: subcutánea; 1 mg/kg cada 24 h.

≥ 75 años de edad: omitir bolo IV; mantenimiento: subcutánea; 1 mg/kg cada 24 h.

Angina inestable, NSTEMI: subcutánea: 1mg/kg 1 vez/día.

• Diálisis: la enoxaparina no ha sido aprobada pro la FDA para uso en pacientes en diálisis. Su eliminación es principalmente por vía renal. Se han reportado serias complicaciones hemorrágicas en pacientes dependientes de diálisis o con insuficiencia renal grave. La administración de LMWH en dosis fijas sin vigilancia tiene mayores efectos anticoagulantes impredecibles en pacientes con nefropatía crónica. Si se usa, se deben reducir las dosis y vigilar con frecuencia las concentraciones anti-Xa, pues puede ocurrir acumulación con las dosis repetidas. Muchos clínicos no usan enoxaparina en esta población sobre todo sin oportunas concentraciones de anti-Xa.

• Hemodiálisis: no es necesaria la dosis suplementaria.

• Diálisis peritoneal: no es probable la eliminación



significativa de fármacos con base en características fisicoquímicas.

Administración IM: debe administrarse por inyección subcutánea profunda en la parte anterolateral izquierda o derecha e izquierda o derecha de la pared abdominal posterolateral. Puede administrarse una dosis única IV como parte del tratamiento por infarto de miocardio con elevación ST (STEMI) a pacientes < 75 años de edad; no se aplica un bolo IV a pacientes  $\geq$  75 años de edad. Para evitar la pérdida de fármaco de las jeringas de 30 y 40 mg, no eliminar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. Para disminuir la equimosis, no frotar el sitio de inyección. Se dispone de un inyector automático con jeringas de 30 y 40 mg para ayudar al paciente a aplicarse sus propias inyecciones. Nota: la enoxaparina está disponible en concentraciones de 100 y 150 mg/mL.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

Hipersensibilidad a la enoxaparina, heparina, o a cualquier componente de la formulación; trombocitopenia asociada con una prueba in vitro positiva para anticuerpos antiplaquetarios en presencia de enoxaparina; hipersensibilidad a productos porcinos; hemorragia mayor activa; no para uso IM.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

La enoxaparina puede incrementar las concentraciones/efectos de: anticoagulantes; colagenasa.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Al igual que con todos los anticoagulantes, la hemorragia es el principal efecto adverso de la enoxaparina. Pueden ocurrir hemorragias en prácticamente cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A la dosis recomendada, las inyecciones únicas de enoxaparina no influyen de manera significativa en la agregación de plaquetas o en el tiempo global de coagulación.

##### **1 a 10%**

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológicas: eritema, equimosis. Gastrointestinales: náusea (3%), diarrea.

Hematológicas: hemorragia (mayor, < 1 a 4%; incluye casos de hemorragia intracraneal, retroperitoneal o intraocular; la incidencia varía con indicación/población), trombocitopenia (moderada 1%; grave 0.1%), anemia (< 2%).

Hepáticas: ALT aumentada. AST aumentada.

Locales: hematoma en sitio de inyección (9%), reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema).

Renales: hematuria (< 2 %).



**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** reacción alérgica, reacción anafilactoide, vasculitis cutánea (hipersensible), placas eczematosas, hematoma, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hemorragia intracraneal (hasta 0.8%), placas eritematosas pruríticas, prurito, púrpura, hemorragia retroperitoneal, necrosis dérmica, trombocitopenia con trombosis, trombocitosis, urticaria, exantema vesicobuloso.

Notas:

Hematomas espinales o epidurales; puede ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, que resultan en parálisis. El riesgo aumenta en paciente con catéteres epidurales permanentes o uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia. Se ha reportado trombosis de válvulas prostéticas, incluso casos fatales, en embarazadas que toman enoxaparina como tromboprofilaxia. Trombocitopenia inducida por heparina (algunos complicados por infarto a órgano, isquemia de miembros o muerte).

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

**[Advertencia en la caja de EU]: hematomas espinales o epidurales, incluida la parálisis subsecuente, pueden ocurrir con anestesia neuroaxial reciente o anticipada (anestesia epidural o espinal) o punción espinal en**

**pacientes anticoagulados con heparinoides.** Considerar el riesgo contra el beneficio antes de procedimientos espinales; el riesgo aumenta por el uso concomitante de agentes que pueden alterar la hemostasia, el uso de catéteres epidurales permanentes para analgesia, antecedentes de deformación raquídea o cirugía de columna, así como antecedentes de punciones raquídeas o epidurales repetidas. Observar al paciente de manera cercana por hemorragia, así como signos y síntomas de trastornos neurológicos si la terapia se administra durante o justo después del diagnóstico de punción lumbar, anestesia epidural o anestesia espinal.

No administrar por vía intramuscular. No se recomienda para la profilaxia trombótica en pacientes con válvulas cardíacas prostéticas (sobre todo de embarazadas). No usar manera intercambiable (unidad por unidad) con heparina o cualquier otra heparina de bajo peso molecular. Emplear con cautela en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Vigilar de cerca al paciente por signos o síntomas de hemorragia. Ciertos pacientes tienen un elevado riesgo de hemorragia. Los factores de riesgo incluyen endocarditis bacteriana; congénita o trastornos hemorrágicos adquiridos; enfermedades ulcerativas o angioplásticas GI activas; hipertensión grave no controlada; antecedentes de evento vascular grave no controlada;



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



antecedentes de evento vascular cerebral hemorrágico; usar poco después de cirugía cerebral, espinal u oftálmica; pacientes tratados de manera simultánea con inhibidores de plaquetas; hemorragia GI reciente; trombocitopenia o defectos plaquetarios; hepatopatía grave; retinopatía hipertensiva o diabética; o en pacientes sujetos a procedimientos invasores. Vigilar estrechamente la cuenta de plaquetas. Se han detectado raros casos de trombocitopenia. Suspender la terapia y considerar tratamiento alternativo si las plaquetas son  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  o se desarrolla trombosis. Usar con precaución en pacientes con trombocitopenia congénita o inducida por fármacos o defectos plaquetarios. El riesgo de hemorragia puede aumentar en mujeres  $< 45\ \text{kg}$  y en varones  $< 57\ \text{kg}$ . Utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal; se necesita ajustar la dosis si  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30\ \text{mL}/\text{min}$ . Emplear con cuidado en ancianos (puede ocurrir eliminación retardada); puede requerirse alteración/ajuste de la dosis. Vigilar por hiperpotasemia tal vez debido a la supresión de la producción de aldosterona. Los frascos con dosis múltiples contienen alcohol bencílico (usar con cautela en embarazadas). En neonatos grandes cantidades de alcohol bencílico ( $> 100\ \text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ) se han asociado con toxicidad fatal (síndrome de jadeo).

No existe un consenso para ajustar/corregir la dosis con base en el peso de LMWH para pacientes

con obesidad mórbida ( $\text{IMC} \geq 40\ \text{kg}/\text{m}^2$ ).

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 710, 1006.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 565-568.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ENTACAPONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Entacapona

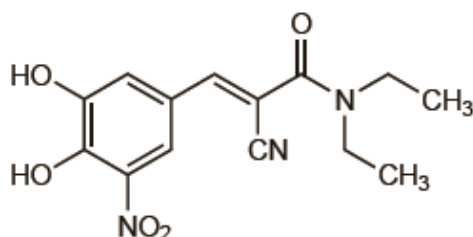
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(E)- $\alpha$ -Ciano-N,N-dietil-3,4 dihidroxi-5-nitrocinnamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antiparkinsoniano inhibidor de la COMT.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Terapia auxiliar para levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática que experimentan síntomas de “desgaste” al final del intervalo de la dosis.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La entacapona pertenece a una nueva clase terapéutica, la de los inhibidores de la catecol-O-

metiltransferasa (COMT). Es un inhibidor reversible y específico de la COMT, de acción principalmente periférica, concebido para ser coadministrado con preparados de levodopa. La entacapona reduce la conversión metabólica de levodopa en 3-O-metildopa (3-OMD) mediante la inhibición de la COMT. Ello aumenta la biodisponibilidad general de levodopa y la concentración de levodopa en el cerebro. Por consiguiente, la entacapona prolonga la respuesta clínica a la levodopa.

La entacapona inhibe la COMT principalmente en los tejidos periféricos. La inhibición de la COMT en los eritrocitos presenta una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas de entacapona, lo cual es un claro indicio de la naturaleza reversible de la inhibición de la COMT.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Existen grandes variaciones intraindividuales en la absorción de la entacapona. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1 h después de su administración oral. La entacapona sufre un amplio metabolismo de primer paso y su biodisponibilidad oral es de alrededor del 35%. La absorción no se ve afectada significativamente por la comida.

La entacapona se une a las proteínas plasmáticas en un 98%. Se elimina mayoritariamente por vía



fecal; aproximadamente de un 10 a 20% se excreta por la orina, principalmente como conjugados glucurónidos. De acuerdo con los estudios realizados en ratas, parece que la entacapona se distribuye en la leche materna.

La entacapona se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y su biodisponibilidad tras la administración oral oscila entre el 29 y el 46%. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Más de la mitad de la dosis se excreta por las heces y pequeñas cantidades se excretan por la orina como glucurónidos de entacapona y su isómero (Z). Las semividas de eliminación de la entacapona descritas entre 1, 3, 4 y 6 h.

#### DOSIS<sup>1</sup>:

La entacapona se administra por vía oral a dosis de 200 mg al mismo tiempo que cada dosis de levodopa con un inhibidor de la dopadescarboxilasa, hasta un máximo de 200 mg 10 veces al día. A menudo es necesario reducir gradualmente la dosis de levodopa en un 10-30%, aproximadamente, durante las primeras semanas tras el inicio del tratamiento con entacapona; este efecto puede ser más marcado con benserazida que con carbidopa.<sup>1</sup>

La entacapona también puede administrarse como un preparado combinado con carbidopa y levodopa.<sup>1</sup>

Ajuste de dosis en disfunción hepática: tratar con cautela y vigilar;

AUC y posiblemente se puede duplicar  $C_{m\acute{a}x}$ .

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

La entacapona está contraindicada en pacientes con feocromocitoma u en aquellos con antecedentes de síndrome neuroléptico maligno o rabdomiólisis no traumática. Debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática, y administrarse con precaución en caso de obstrucción biliar. Su empleo con levodopa puede causar mareos e hipotensión ortostática, en tal caso, no es aconsejable que los pacientes conduzcan o manejen maquinaria. También puede producirse somnolencia diurna excesiva o episodios de sueño repentino por el empleo combinado y, de nuevo, se aconseja precaución al conducir o manejar maquinaria; los pacientes que presenten estos efectos no deben conducir ni manejar maquinaria hasta que los efectos dejen de repetirse.

El tratamiento con entacapona no debe interrumpirse bruscamente; si es necesario, la retirada se hará de forma gradual, aumentando la dosis de levodopa en función de las necesidades.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

El empleo de entacapona con un IMAO no selectivo está contraindicado. La entacapona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con fármacos metabolizados por la COMT, entre





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



los que figuran epinefrina (adrenalina), apomorfina, dobutamina, dopamina, isoprenalina, metildopa, norepinefrina, paroxetina y rimiterol. Se aconseja precaución cuando se use con algunos antidepresivos, incluidos los tricíclicos, los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa de tipo A y los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina como la venlafaxina. La entacapona puede agravar la hipotensión ortostática inducida por la levodopa y debe emplearse con precaución en pacientes que toman otros fármacos que pueden causarla.

La entacapona forma quelatos con las especialidades de hierro en el tubo digestivo; ambos fármacos deben administrarse con una diferencia de al menos 2 o 3 h.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Los efectos adversos más frecuentes producidos por la entacapona están relacionados con el aumento de la actividad dopaminérgica y se producen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento. La reducción de la dosis de levodopa puede disminuir la intensidad y frecuencia de tales efectos, que consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, xerostomía y discinesias. Otros efectos adversos comunes incluyen mareo, insomnio, pesadillas, alucinaciones, confusión, fatiga y aumento de la sudoración. En escasas ocasiones se ha descrito agitación, urticaria,

exantema maculopapuloso o eritematoso, anorexia y pérdida de peso. La elevación de los valores de las enzimas hepáticas se ha descrito con poca frecuencia; también ha habido informes aislados de hepatitis colestásica. Se han descrito casos aislados de síndrome neuroléptico maligno después de la reducción brusca o la retirada de la entacapona; también se han producido casos aislados de rabdomiólisis. Puede producir una inofensiva coloración pardorrojiza de la orina.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Puede ocasionar hipotensión ortostática y síncope; los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener trastorno de la capacidad para responder a cambio postural; usar con cuidado en sujetos con riesgo de hipotensión (como quienes reciben fármacos antihipertensivos) o cuando los episodios de hipotensión transitoria pueden ser mal tolerados (enfermedad cardiovascular o cerebrovascular). Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos por lo general requieren vigilancia cuidadosa de signos y síntomas de hipotensión postural, sobre todo durante el incremento de la dosis y deben ser



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



informados de este riesgo. Puede ocasionar alucinaciones, las cuales pueden mejorar con una reducción de la terapia con levodopa. Usar con cuidado en pacientes con discinesias preexistentes; se ha reportado exacerbación de discinesia preexistente y rabdomiólisis grave. Puede requerirse reducción de la dosis de levodopa, sobre todo en pacientes con dosis de levodopa > 600 mg diarios o con discinesia moderada a grave antes del inicio. La entacapona, junto con otro fármaco que altera las concentraciones cerebrales de aminas biógenas (p. ej., inhibidores de la MAO, SSRI), se ha asociado con un síndrome que recuerda al síndrome neuroléptico maligno (hiperpirexia y confusión- algunos fatales) con la suspensión abrupta o reducción de la dosis. Debe evitarse el uso concomitante de entacapona e inhibidores no selectivos de la MAO. La seleginina es un inhibidor selectivo tipo B de la MAO (cuando se administra por vía oral  $\leq 10$  mg/día) y se puede tomar con entacapona.

Los agentes dopaminérgicos se han asociado con comportamientos compulsivos y/o con pérdida del control del impulso, el cual se ha manifestado por adicción patológica a las apuestas, incrementos de la libido (hipersexualidad) y/o comer de forma compulsiva. No se ha establecido la casualidad, y existe controversia sobre si éste fenómeno está relacionado con la enfermedad subyacente, previos comportamientos/adicciones y/o terapia farmacológica. Se ha

reportado reducción de la dosis o la interrupción de la terapia para revertir estas conductas en algunos, pero no en todos los casos. Aumenta el riesgo para desarrollar melanoma en pacientes con enfermedad de Parkinson; no se han establecido la casualidad farmacológica o los factores que contribuyen con el riesgo. Se debe vigilar de cerca a los pacientes y efectuar exámenes de piel de manera periódica. Se han asociado agentes dopaminérgicos de la clase del cornezuelo con complicaciones fibróticas, como fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares o derrame y engrosamiento de la pleura. Se desconoce si los agentes prodopaminérgicos no ergotamínicos como la entacapona confieren este riesgo. Usar con cautela en pacientes con trastorno hepático o renal grave. No suspender la terapia de manera abrupta. No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 906.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 568-570.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## EPINEFRINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Epinefrina

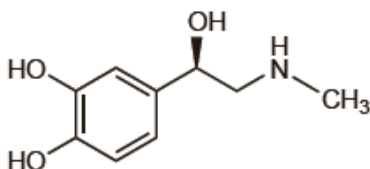
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Epinefrina (DOE, DCI<sup>r</sup>); Epinephine (rINN, BAN); Adrenaline (BAN); Adrenaliini; Adrenalin; Adrenalina; Adrenalinum; Epinefriini; Epinefrin; Épinéphrine; Epinephrinum; Epirenamine; Levorenin; Suprarenin; (R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylaminoethanol; 4-[1-Hidroxi-2-(metilamino)etil]-1,2-bencenodiol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agonista alfa/beta

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de broncoespasmos, asma bronquial, laringoespasmos viral, reacciones anafilácticas, paro cardíaco, agregado a anestésicos locales para disminuir la absorción generalizada de anestésicos intrarraquídeos y locales e incrementar la duración de acción;

para disminuir la hemorragia superficial.

**Uso no autorizado/investigación:** Lineamientos ACLS; fibrilación ventricular (VF) o taquicardia ventricular (VT) sin pulso que no responde a choques desfibrilatorios iniciales; actividad eléctrica sin pulso; asístole; hipotensión/choque que no responde al volumen de reanimación; bradicardia sintomática que no responde a la atropina o estimulación; apoyo inotrópico.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La epinefrina es una catecolamina, un grupo de aminas simpaticomiméticas que contienen un grupo catecol. La epinefrina activa el mecanismo receptor adrenérgico sobre las células eefectoras e imita todas las acciones del sistema nervioso simpático, excepto las de las arterias de la cara y las glándulas sudoríparas. Actúa sobre los receptores alfa y beta y es el activador más potente de los receptores alfa.

Invierte eficazmente los síntomas de rinitis, urticaria, broncoespasmos e hipotensión porque es un antagonista farmacológico de los efectos de los mediadores químicos en el músculo liso, los vasos sanguíneos y otros tejidos.

La intensa acción vasoconstrictora de la epinefrina, por su efecto sobre los receptores alfa-adrenérgicos, contrarresta rápidamente la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, que pueden originar pérdida de volumen de líquido intravascular e hipotensión durante las reacciones anafilácticas. Mediante su acción sobre los receptores beta de la musculatura lisa bronquial, la epinefrina provoca la relajación de esta musculatura, lo que alivia las sibilancias y la disnea. La epinefrina mitiga también el prurito, la urticaria y el angioedema, y puede ser eficaz para aliviar los síntomas gastrointestinales y genitourinarios asociados con la anafilaxia.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Como resultado de la degradación enzimática en el intestino y del metabolismo de primer paso en el hígado, la epinefrina es inactiva casi totalmente cuando se administra por vía oral. Puede producirse la absorción sistémica después de aplicación tópica, por ejemplo, de colirios. La epinefrina actúa rápidamente después de la inyección intramuscular y subcutánea. Sin embargo, ésta última vía de administración se considera a veces más lenta y por ello menos fiable para casos de urgencia. Aunque la absorción es lenta por vasoconstricción local, puede acelerarse mediante masaje en el lugar de la inyección. La mayor parte de la epinefrina que se inyecta en el cuerpo o se libera a la circulación a partir de la médula suprarrenal, es inactivada rápidamente por procesos que incluyen absorción en las neuronas

adrenérgicas, y difusión y degradación enzimática en el hígado y tejidos. La semivida de eliminación de la epinefrina circulante es sólo de aproximadamente 1 min. Una de las enzimas responsables de la inactivación química de la epinefrina es la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La otra es la monoaminoxidasa (MAO). En general, la epinefrina es metilada a metanefrina por la COMT, seguida por una desaminación oxidativa por la MAO y convertida finalmente en ácido 4-dihidroxi-3-metoximandélico (llamado anteriormente ácido vanililmandélico; AVM), o desaminada oxidativamente por la MAO y convertida a ácido 3,4-dihidroxi-3-metoximandélico, el cual, a su vez, es metilado por la COMT, y origina de nuevo ácido 4-dihidroxi-3-metoximandélico. Los metabolitos son excretados por la orina principalmente como sus conjugados glucurónido y éter/sulfato.

La capacidad de la COMT para añadir a la molécula un grupo metilo es un paso importante en la inactivación química de la epinefrina y de catecolaminas similares. Esto significa que la terminación de la respuesta farmacológica no es dependiente simplemente de la MAO. En su papel de catecolamina neurotransmisora intraneuronal, ésta, sin embargo, regulada enzimáticamente por la MAO. La epinefrina atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la circulación real.



## DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis habitual de epinefrina en el shock anafiláctico es de 500 µg (0.5 ml de una solución 1:1.000) en inyección intramuscular repetida, si es necesario, cada 5 min. Una dosis de 300 µg (0.3 ml de una solución 1:1.000) puede ser apropiada para una autoadministración de urgencia, por ejemplo mediante un autoinyector. La dosis en niños depende de la edad y el peso, pero habitualmente es de unos 10 µg/kg en inyección intramuscular. Las dosis adecuadas son; 50 µg en lactantes menores de 6 meses, 120 µg en niños de 6 meses a 6 años, y 250 µg en niños de 6 a 12 años. Si se emplean autoinyectores puede administrarse una dosis de 150 µg en niños entre 15 y 30 kg de peso, y de 300 µg en niños que pesen más de 30 kg. Si se requiere la administración intravenosa, la dosis es de 500 µg en adultos y de 10 µg/kg en niños, como solución más diluida de 1:10.000 a una velocidad de 1 ml/min (100 µg/min) o menos.

En reanimación cardíaca avanzada, la dosis inicial de epinefrina para adultos es 1 mg por vía intravenosa (10 ml de una solución 1:10.000) y puede repetirse cada 2 a 3 min durante el procedimiento de reanimación. La dosis para niños es de 10 µg/kg por vía intravenosa. Se han utilizado dosis más altas, en adultos y niños para la segunda dosis y dosis posteriores, pero ya no se suelen recomendar. Las dosis interóseas para adultos y niños son las mismas que las empleadas por

vía intravenosa. Las dosis endotraqueales para adultos son de dos a tres veces la dosis intravenosa; en niños se pueden administrar 100 µg/kg.

La epinefrina relaja la musculatura bronquial y en ocasiones se ha inyectado por vía subcutánea o intramuscular para tratar las crisis asmáticas agudas. Sin embargo, en general, el empleo de epinefrina en el asma ha sido superado por los agonistas β<sub>2</sub>, como el salbutamol, que puede aliviar el broncoespasmo con menos efectos sobre el corazón. Si se emplea epinefrina, la dosis en adultos es de 0.3 a 0.5 ml de una solución acuosa 1:1.000 (300 a 500 µg); los niños han recibido 0.01 ml/kg (10 µg/kg) hasta un máximo de 0.5 ml (500 µg). Las soluciones acuosas con un contenido de epinefrina equivalente a 1:100 se han empleado ocasionalmente en inhalación como aerosol para aliviar las crisis asmáticas; estas soluciones no deben confundirse nunca con las menos concentradas empleadas en inyección. Se han empleado también aerosoles presurizados que liberan las dosis medidas equivalentes a unos 160 a 275 µg de epinefrina; los adultos pueden recibir 1 o 2 inhalaciones medidas, que pueden repetirse, si es necesario, después de 3 h.

La epinefrina se combina frecuentemente con anestésicos locales para retardar la difusión y limitar su absorción, prolongar la duración del efecto y disminuir el riesgo de toxicidad. Se emplea normalmente una concentración de 1:200.000 (5 µg/kg). La epinefrina



no debe añadirse si la inyección o la intervención se aplica en dedos, orejas, nariz, pene o escroto, o por el riesgo de necrosis tisular isquémica. Una concentración de hasta 1:80.000 (12.5 µg/ml) puede emplearse en especialidades odontológicas en las que la dosis total administrada es pequeña.

La epinefrina constriñe las arteriolas y capilares, y causa palidez cuando se aplica localmente a mucosas y tejidos expuestos. Se emplea como solución acuosa en diluciones no superiores a 1:1.000 para detener la hemorragia capilar, la epitaxis y las hemorragias internas. Se aplica normalmente como aerosol o en compresas de algodón o gasa.

En oftalmología, las soluciones de epinefrina a concentraciones de 0.5; 1 2 % se emplean como colirios instilados una o dos veces al día para reducir la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular. También se ha empleado en oftalmología un complejo de borato de epinefrina.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

La epinefrina se administra con frecuencia en situaciones de urgencia y cualquier contraindicación es, por tanto, relativa.<sup>1</sup>

Los colirios de epinefrina están contraindicados en el glaucoma de ángulo cerrado, a no ser que se haya llevado a cabo una iridectomía.<sup>1</sup>

No existen contraindicaciones absolutas con el uso del inyectable

de epinefrina en una situación que amenaza la vida.<sup>2</sup>

Inhalación oral: uso concurrente o en un lapso de 2 semanas de inhibidores de la MAO.<sup>2</sup>

Solución inyectable: por el fabricante, contraindicada en el glaucoma de ángulo estrecho; choque; durante anestesia general con hidrocarburos halogenados o ciclopropano (no disponible en la actualidad); individuos con daño cerebral orgánico; con anestesia local de los dedos; durante trabajo de parto; insuficiencia cardíaca; insuficiencia coronaria.<sup>2</sup>

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

La epinefrina puede incrementar las concentraciones/efectos de: bromocriptina; simpaticomiméticos. Las concentraciones/efectos de epinefrina puede estar aumentados por: antiácidos; atomoxetina; anhidrasa carbónica; inhibidores de la COMT; anestésicos inhalados; inhibidores de la MAO; inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina; antidepresivos tricíclicos.

##### **Disminución del efecto**

Epinefrina puede disminuir las concentraciones/efectos de: iobenguano I 123.

Las concentraciones/efectos de epinefrina pueden disminuir por: espironolactona.

Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria  
herbolaria/nutrición: evitar



yohimbina (puede ocasionar estimulación del SNC).

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

La epinefrina es un potente simpaticomimético que puede provocar los efectos adversos típicos de la estimulación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos. Pueden producirse efectos adversos incluso a dosis bajas tales como ansiedad, disnea, hiperglucemia, inquietud, palpitaciones, taquicardia (algunas veces con dolor anginoso), temblores, sudoración, hipersalivación, debilidad, mareo, cefalea y frío en las extremidades. Dado que la epinefrina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, sus efectos centrales pueden ser en gran parte, una respuesta somática a sus efectos periféricos. La sobredosis puede causar arritmias cardíacas y un aumento de la presión arterial (que algunas veces deriva en hemorragia cerebral y edema pulmonar); estos efectos pueden ocurrir a dosis normales en individuos predispuestos.

La epinefrina es un potente vasoconstrictor, de manera que puede producirse gangrena si se infiltran en los dedos soluciones de anestésicos locales conteniendo epinefrina. La extravasación de la epinefrina administrada por vía parenteral causa también vasoconstricción, que puede inducir a una hipoxia que derive de congestión de rebote compensatoria de la mucosa. La inhalación de epinefrina se ha asociado con dolor

epigástrico, que se ha atribuido a la ingestión de parte del fármaco inhalado; puede minimizarse mediante el lavado de la boca y la garganta con agua después de la inhalación.

La instilación de colirio de epinefrina puede producir escozor intenso, visión borrosa y fotofobia; también puede producir depósitos melánicos en la córnea y en la conjuntiva, que pueden llegar a obstruir el conducto nasolacrimal. La administración ocular repetida puede causar edema, hiperemia e inflamación ocular.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

#### **Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

Usar con cuidado en pacientes ancianos, sujetos con diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad tiroidea, evento vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, o pacientes que toman antidepresivos tricíclicos. Algunos productos contienen sulfitos como conservadores; la presencia de sulfitos en algunos productos no debe desalentar la administración durante una situación alérgica grave u otra situación de urgencia incluso si el paciente es sensible al sulfito de sodio. La inyección accidental en los dedos, manos o pies puede resultar en reacciones locales, incluyendo palidez en el sitio de inyección, frialdad e hipoestesia o lesión, lo que resulta en equimosis, hemorragia, decoloración, eritema o lesión esquelética; si ocurre, el



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



paciente debe buscar atención médica inmediata. La administración IV rápida puede causar muerte por hemorragia cerebrovascular o arritmias cardíacas; sin embargo, es necesaria administración rápida IV durante paro sin pulso.

**Inhalación oral:** usar con cuidado en pacientes con hipertrofia prostática o retención de orina; puede ocasionar empeoramiento temporal de los síntomas.

Automedicación (uso OTC): inhalación oral: antes de la automedicación, los pacientes deben comunicarse con un médico. El producto sólo debe administrarse por personas con diagnóstico de asma. Si los síntomas no se alivian en 20 min o empeoran, no seguir con el producto –buscar asistencia médica de inmediato. No se debe usar el producto con más frecuencia o a dosis más elevadas que las recomendadas al menos que lo indique el médico. No emplear este producto en pacientes que han requerido hospitalización por asma o si toma un medicamento contra el asma. No utilizar si se ha tomado un inhibidor de la MAO (ciertos antidepresivos, usados para depresión, enfermedad de Parkinson u otros trastornos) en un período de 2 semanas.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1411-1414.

2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 571-574.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## EPLERENONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Eplerenona

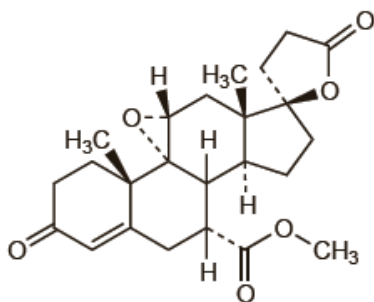
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(2'R)-9,11 $\alpha$ -Epoxi-3,5'-dioxo-4',5'-dihidroespiro [androst-4-eno-17,2'(3H)-furano]-7 $\alpha$ -carboxilato de metilo.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Bloqueador selectivo de la aldosterona; Diurético ahorrador de potasio.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la hipertensión (puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensores); tratamiento de la insuficiencia cardíaca (HF) después de infarto agudo al miocardio (IM).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La eplerenona se liga al receptor mineralocorticoide y bloquea la unión de la aldosterona, un componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La síntesis de aldosterona, la cual ocurre primariamente en la glándula adrenal, está modulada por factores múltiples, incluyendo la angiotensina II y los mediadores no-SRAA tales como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el potasio. La aldosterona se liga a los receptores mineralocorticoides tanto en el tejido epitelial (por ej.: riñón) como en los tejidos no epiteliales (por ej.: corazón, vasos sanguíneos y cerebro) y aumenta la presión sanguínea a través de la inducción de la reabsorción del sodio y otros posibles mecanismos.

Se ha mostrado que la eplerenona produce aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, consistente con la inhibición de la retroalimentación o feedback negativo de aldosterona sobre la secreción de renina. El consecuente incremento de la actividad de la renina plasmática y los niveles de aldosterona circulante no superan los efectos de la eplerenona.

La eplerenona se liga selectivamente a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes en relación con su unión a los receptores glucocorticoides humanos



recombinantes, la progesterona y los andrógenos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Las concentraciones plasmáticas máximas de eplerenona se alcanzan aproximadamente 1.5 h después de una dosis oral; son proporcionales a la dosis para dosis de 25 a 100 mg., e inferiores a la proporción por encima de 100 mg. la unión a proteínas, principalmente a glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , es del 50%. El metabolismo de la eplerenona está preferentemente mediado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450; menos del 5% de una dosis se excreta por las heces, y el resto por la orina. La semivida de eliminación es de 4 a 6 h. La eplerenona no se elimina por diálisis.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Oral: adultos:

Hipertensión: inicial: 50 mg 1 vez/día si la respuesta no es adecuada; pueden necesitarse hasta 4 semanas para obtener la respuesta completa. Dosis > 100 mg/días se asocian con aumento de riesgo de hiperpotasemia y sin mayor efecto terapéutico.

Uso concurrente con inhibidores moderadores CYP3A4: inicial: 25 mg 1 vez/día.

Insuficiencia cardíaca (posMI): inicial: 25 mg 1 vez/día; dosis deseada: ajustar de manera gradual a 50 mg 1 vez/día en un lapso de 4 semanas, según se tolere.

### Ajuste de dosis de las concentraciones de potasio sérico para HF (posMI):

< 5.0 mEq/L:

Incrementar dosis de 25 mg cada tercer día a 25 mg al día o

Incrementar dosis de 25 a 50 mg al día.

5.0 a 5.4 mEq/L: el ajuste no es necesario.

5.5 a 5.9 mEq/L:

Disminuir dosis de 50 a 25 mg al día o

Disminuir dosis de 25 mg al día a 25 mg cada dos días o

Disminuir dosis de 25 mg cada tercer día para suspender al medicamento.

≥ 6.0 mEq/L: retener la medicación hasta que el potasio alcance < 5.5 mEq/L, después reiniciar 25 mg cada tercer día.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

Hipertensión:  $Cl_{cr} < 50$  mL/min o creatinina sérica > 2.0 mg/dL en varones o > 1.8 mg/dL en mujeres: uso contraindicado; el riesgo de hiperpotasemia aumenta con declinación de la función renal.

El resto de las indicaciones:  $Cl_{cr} \leq 30$  mL/min: uso contraindicado.

Ajuste de dosis en disfunción hepática: no se necesita ajuste de la dosis para trastorno leve a moderado; no se han establecido la seguridad y la eficacia para trastorno grave.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Potasio sérico > 5.5 mEq/L al inicio;  $Cl_{cr} \leq 30$  mL/min; uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4. Las siguientes contraindicaciones adicionales se pueden ajustar a pacientes con hipertensión: diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina, NIDMM) con microalbuminuria; creatinina sérica de 2.0 mg/dL en varones o > 1.8 mg/dL en mujeres;  $Cl_{cr} < 50$  mL/min; uso concomitante con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

Eplerenona puede incrementar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA; amifostina; bloqueadores del receptor de la angiotensina II; antihipertensores; agentes hipotensores; sales de potasio; diuréticos ahorradores de potasio; rituximab.

Las concentraciones/efectos de eplerenona pueden aumentar por: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridina); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); dasatinib; diazóxido; bióticos macrólidos; inhibidores de la MAO; agentes antiinflamatorios no esteroideos; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; análogos de la prostaciclina; inhibidores de la proteasa.

### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de eplerenona pueden estar disminuidos por: inductores CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductoras de CYP3A4); hierbas (propiedades hipertensoras); metilcofenidato; agentes antiinflamatorios no esteroideos; yohimbina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimento: el jugo de toronja aumenta el AUC en -25%.

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba San Juan puede disminuir las concentraciones de eplerenona. Evitar cohosh negro, amapola de California, coleus, sello de oro, espino común, muérdago, bigaro quinina, bolsa de pastor (pueden tener efecto antihipertensor aumentado). Evitar arrayán, cohosh azul, cayena, efedra, jengibre, ginseng (americano), kola, regaliz (puede disminuir el efecto antihipertensor).

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

**Mayor a 10%:** endocrinas y metabólicas: hiperpotasemia ([HF Qormi:  $K > 5.5$  mEq/L: 16%;  $K \geq 6$  mEq/L: 6%] [HTN:  $K > 5.5$  mEq/L a dosis  $\leq 100$  mg:  $\leq 1\%$ ; dosis > 100 mg: 9%]), hipertrigliceridemia (1 a 15%, relacionada con la dosis).

### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: vértigo (3%), fatiga (2%).

Endócrinas y metabólicas: hiponatremia (2%, relacionada con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



la dosis), dolor de pecho (varones < 1 a 1 %), ginecomastia (varones < 1 a 1 %), hipercolesterolemia (< 1 a 1 %).

Gastrointestinales: diarrea (2%), dolor abdominal (1%).

Genitourinarias: hemorragia vaginal anormal (< 1 a 2%).

- Enales: creatinina aumentada (HF porMI: 6%), albuminuria (1%), espiratorias: tos (2%).

Misceláneo: síndrome tipo influenza (2%).

**Menor a 1%:** postcomercialización o informes de casos: edema angioneurótico, BUN aumentada, pruebas de función hepática aumentadas, exantema, ácido úrico aumentado.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Es necesario el ajuste de la dosis para paciente con inhibidores CYP3A4 moderados. Vigilar de cerca para hiperpotasemia; incrementos en potasio sérico en que la dosis relacionada durante ensayos clínicos y los índices de hiperpotasemia también aumentan con la declinación de la función renal. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con grave trastorno hepático. Usar con cuidado en pacientes HF posMI con diabetes (sobre todo si el paciente tiene proteinuria); el riesgo de hiperpotasemia está aumentado.

El riesgo de hiperpotasemia está aumentado con la declinación de la función renal. Usar con cuidado en pacientes con leve trastorno renal; contraindicada con trastorno moderado a grave (HTN:  $Cl_{cr} < 50$  mL/min; otras indicaciones:  $Cl_{cr} \leq 30$  mL/min).

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1414.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 576-577.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## EPOETINAS

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Epoetinas.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

#### Epoetina alfa

Epoetina alfa (DOE, DCI<sub>r</sub>) 1-165-Eritropoyetina (obtenida del clon humano λHEPOFL13; fracción proteica), forma glucosilada α.

#### Epoetina beta

Epoetina beta (DOE, DCI<sub>r</sub>) 1-165-Eritropoyetina (obtenida del clon humano λHEPOFL13; fracción proteica), forma glucosilada β.

#### Epoetina delta

Epoetina delta (DCI<sub>r</sub>) 1-165-Eritropoyetina (obtenida del clon humano HMR-4396), forma glucosilada δ.

#### Epoetina gamma

Epoetina gamma (DOE, DCI<sub>r</sub>) 1-165-Eritropoyetina (obtenida del clon humano λHEPOFL13, fracción proteica), forma glucosilada γ.

#### Epoetina omega

Epoetina omega (DOE, DCI<sub>r</sub>) 1-165-Eritropoyetina (obtenida del clon humano λHEPOFL13, fracción proteica), forma glucosilada ω.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente estimulante de la eritropoyesis (ESA); EPO; Eritropoyetina; rHuEPO-α.  
Factor estimulante de colonias.

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de anemia (elevar o mantener concentraciones de eritrocitos y disminuir la necesidad de transfusiones) asociada con terapia VIH (zidovudina), insuficiencia renal crónica (incluidos pacientes en diálisis y sin diálisis); reducción de transfusión para cirugía electiva no cardíaca, no vascular, tratamiento de la anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer metastático (neoplasias no mieloides) que reciben quimioterapia durante un mínimo de 2 meses.

**Nota:** la eritropoyetina no está indicada en paciente con cáncer bajo las siguientes situaciones:

- Reciben terapia hormonal, productos biológicos terapéuticos o radioterapia a menos que también reciban terapia simultánea mielosupresora.
- Reciben terapia mielosupresora cuando el resultado esperado es curativo.
- Anemia debida a otros factores (p. ej., deficiencia de hierro, deficiencia de folato, o hemorragia gastrointestinal).

No previsto para pacientes que requieren la inmediata corrección de anemia grave o como sustituto de transfusión de urgencia.

Uso no autorizado/de investigación  
Tratamiento de anemia asociada con enfermedad crítica; anemia de premadurez; anemia sintomática en el síndrome mielodisplásico (MDS).



## FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Epoetina alfa es una glucoproteína purificada que estimula la eritropoyesis. Se produce a partir de las células de mamíferos en los cuales se ha injertado el gen que codifica la eritropoyetina humana. La epoetina alfa estimula la proliferación, maduración y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea en forma idéntica a la eritropoyetina endógena humana. Ha demostrado estimular la eritropoyesis en sujetos normales voluntarios en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes infectados con VIH con niveles de eritropoyetina endógena menores a 500 mU/ml mediante administración intravenosa o subcutánea con una respuesta eritropoyética relacionada con la dosis. La epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta la leucopoyesis. No han sido detectadas acciones citotóxicas en las células de la médula ósea.

La epoetina beta es un medicamento con la misma estructura que la eritropoyetina natural del organismo. La eritropoyetina es una hormona sintetizada en el riñón que estimula la producción de eritrocitos o glóbulos rojos en la médula ósea.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La epoetina alfa y la epoetina beta presentan algunas diferencias en su farmacocinética, posiblemente debido a sus diferencias en la glucosilación y en la formulación de sus preparados comerciales.

La epoetina alfa se absorbe lenta e incompletamente después de la inyección subcutánea y se ha descrito una biodisponibilidad de entre un 10 a 20%. Las concentraciones máximas tras la administración intravenosa de epoetina alfa se alcanzan antes de 15 min, y tras la administración subcutánea, entre 5 y 24h.

La semivida de eliminación de la epoetina alfa después de la administración intravenosa se ha registrado entre 4 y 13h en pacientes con insuficiencia renal crónica; la semivida de eliminación es generalmente menor en pacientes con una función renal normal. Se ha descrito una semivida de eliminación estimada en unas 24 h para la administración subcutánea de la epoetina alfa.

La epoetina beta se absorbe de manera similar, lenta e incompletamente después de la inyección subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de entre el 23 y el 42%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 12 y 28 h tras la administración subcutánea. Se ha registrado una semivida de eliminación de 4 a 12 h tras la administración intravenosa y una semivida de eliminación terminal de 13 a 28 h tras la administración subcutánea.

## DOSIS<sup>2</sup>:

Nota: las concentraciones de hemoglobina no deben exceder 12 g/dL y no deben elevarse > 1 g/dL por un período de 2 semanas durante terapia en cualquier paciente.

**Pacientes con insuficiencia renal crónica:** individualizar dosis para



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



lograr y mantener las concentraciones de hemoglobina entre 10 a 12 g/dL. Las concentraciones de hemoglobina no deben exceder 12 g/dL. **Nota:** se prefiere la vía IV para pacientes en hemodiálisis.

- **Niños:** IV, subcutánea: dosis inicial: 50 a 100 unidades/kg 3 veces/semana.
- **Ajuste de dosis en niños y adultos:** IV, subcutánea:  
Disminuir dosis en 25%: si la hemoglobina se acerca a 12 g/dL o la hemoglobina se incrementa a > 1 g/dL en cualquier períodos de 2 semanas. si la hemoglobina continua en incremento, discontinuar la terapia de manera temporal hasta que empiece a disminuir, después de reiniciar la terapia con ~25% de reducción de la dosis previa.  
Incrementar dosis en 25%: si la hemoglobina se encuentra en < 10 g/dL y no se incrementa 1 g/dL después de 4 semanas de terapia (con reservas adecuadas de hierro) o si la hemoglobina disminuye por debajo de 10 g/dL. Si la saturación de transferrina es > 20%, se puede incrementar la dosis de epoyetina. No incrementar dosis en intervalos no menores de 4 semanas, al menos si está indicado clínicamente (el tiempo de respuesta de la hemoglobina puede ser de 2 a 6 semanas).
- **Respuesta inadecuada o carente:** si el paciente no logra el promedio de hemoglobina deseado de 10 a 12 g/dL después del ajuste gradual de la dosis adecuada en un período de 12 semanas:

No continuar incrementando la dosis y usar la dosis mínima efectiva que mantendrá una concentración suficiente de hemoglobina para evitar transfusiones de eritrocitos y valorar al paciente por otras causas de anemia.

Vigilar de cerca la hemoglobina y, si mejora la respuesta, se puede volver a hacer ajustes de la dosis como se recomendó antes. Si la respuesta no mejora y si las transfusiones de eritrocitos aún son necesarias, interrumpir la terapia.

- **Mantenimiento de la dosis:** individualizar el promedio deseado de hemoglobina de 10 a 12 g/dL; limitar los incrementos adicionales a cada 4 semanas (o más).
- Pacientes en diálisis: mediana en dosis:  
Niños: 167 unidades/kg/semana (hemodiálisis) o 76 unidades/kg/semana (diálisis peritoneal), en 2 a 3 dosis divididas por semana.  
Adultos: 75 unidades/kg 3 veces/semana.
- Pacientes no dializados:  
Niños: dosificación promedio: 50 a 250 unidades/kg 1 a 3 veces/semana.  
Adultos: dosificación promedio: 75 a 150 unidades/kg/semana.

**Pacientes tratados con zidovudina, infectados con VIH (es poco probable que pacientes con concentraciones de eritropoyetina > 500 mU/mL respondan):** ajustar de manera gradual para usar la dosis mínima efectiva que mantendrá una



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



concentración suficiente de hemoglobina para evitar la transfusión de eritrocitos. Las concentraciones de hemoglobina no deben exceder de 12 g/dL.

- **Niños:** IV, subcutánea: datos disponibles limitados; dosis reportadas promedio: 50 a 400 unidades/kg 2 a 3 veces/semana.
- **Adultos (concentraciones séricas de eritropoyetina  $\leq$  500 y dosis de zidovudina  $\leq$  4,200 mg/semana):** IV, subcutánea: 100 unidades/kg 3 veces/semana durante 8 semanas.
- **Ajuste de la dosis:**  
Aumentar la dosis en incrementos de 50 a 100 unidades/kg administrada 3 veces/semana: si la respuesta no es satisfactoria en términos de reducir los requerimientos de transfusión o la hemoglobina incrementa después de 8 semanas de terapia. Valorar la respuesta cada 4 a 8 semanas, y ajustar la dosis con incrementos de 50 a 100 unidades/kg 3 veces/semana. Si los pacientes no responden de manera satisfactoria a 300 unidades/kg 3 veces/semana, es poco probable una respuesta a dosis más elevadas.  
Suspender dosis: si hemoglobina excede 12 g/dL reiniciar el tratamiento con una reducción de 25% cuando la hemoglobina disminuya a 11 g/L.

**Paciente con cáncer en quimioterapia:** el tratamiento de pacientes con concentraciones de eritropoyetina  $>$  200 mU/mL. Ajustar dosis para usar la mínima efectiva que mantendrá la concentración de hemoglobina para evitar transfusiones de eritrocitos. No

iniciar terapia si hemoglobina  $\geq$  10 g/dL. Interrumpir la eritropoyetina después de completar la quimioterapia.

- **Niños:** IV: 600 unidades/kg 1 vez/semana (máximo: 40,000 unidades).  
Ajuste de la dosis:  
Incrementar dosis: si la respuesta no es satisfactoria después de un período suficiente de evaluación (no incrementar la hemoglobina en  $\geq$  1 g/dL después de 4 semanas de terapia de una vez a la semana, ante la ausencia de transfusión de eritrocitos), la dosis puede aumentarse cada 4 semanas (o más) a 900 unidades/kg/semana; máximo 60,000 unidades. Si el paciente no responde, es improbable una respuesta con dosis más elevadas.  
Suspender dosis: si hemoglobina excede la concentración necesaria para evitar la transfusión de eritrocitos. Reiniciar el tratamiento con una reducción 25% cuando la hemoglobina se acerque a la concentración en que se requieran las transfusiones.  
Reducir dosis en 25%: si se incrementa la hemoglobina  $>$  1 g/dL en cualquier período de 2 semanas o la hemoglobina alcanza una concentración suficiente para evitar la transfusión de eritrocitos.  
Suspender: si después de 8 semanas de terapia no hay respuesta (es decir, concentraciones aumentadas de hemoglobina) o aún se requieren las transfusiones.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



- **Adultos:** subcutánea: dosis inicial: 150 unidades/kg 3 veces/semana; casi siempre se usan dosis promedio de 10,000 unidades 3 veces/semana a 40,000 a 60,000 unidades 1 vez/semana.

Ajuste de dosis:

Incrementar dosis: si la respuesta no es satisfactoria después de un período suficiente de valoración (sin reducción de los requisitos de transfusión o incremento de la hemoglobina después de 4 semanas de terapia 3 veces/semana) o (sin incremento en la hemoglobina en  $\geq 1$  g/dL después de 4 semanas de terapia 1 vez/semana, ante la ausencia de transfusión de eritrocitos), la dosis se puede aumentar cada 4 semanas (o más) a 300 unidades/kg 3 veces/semana, o cuando se dosifica cada semana, incrementar todo a la vez a 60,000 unidades cada semana. Si el paciente no responde, es poco probable una respuesta con una dosis más elevada.

Suspender dosis: si la hemoglobina excede la concentración necesaria para evitar la transfusión de eritrocitos. Reiniciar el tratamiento con una reducción del 25% cuando la hemoglobina llegue a las concentraciones en que puedan requerirse las transfusiones.

Reducir dosis en 25%: si la hemoglobina se incrementa en  $> 1$  g/dL en cualquier período de 2 semanas o la hemoglobina alcanza concentraciones en que se requieren transfusiones de eritrocitos.

Suspender: si después de 8 semanas de terapia no hay

respuesta (es decir, concentraciones aumentadas de hemoglobina) o aún se requieren transfusiones.

**Pacientes quirúrgicos:** antes de iniciar el tratamiento, determinar la hemoglobina para saber si es  $> 10$  g/dL y  $\leq 13$  g/dL: adultos: subcutánea: dosis inicial: 300 unidades/kg/día durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía, y 4 días después cirugía.

Dosis alternativa: 600 unidades/kg cada semana (21, 14 y 7 días antes de la cirugía) más una cuarta dosis el día de la cirugía.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** el National Kidney Foundation Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease recomienda concentraciones de hemoglobina en el rango de 11 a 12 g/dL para pacientes dializados y sin dializar que reciben ESA; las concentraciones de hemoglobina no deben ser  $> 13$  g/dL.

Hemodiálisis: las dosis suplementarias no son necesarias. Se refiere la vía IV para pacientes hemodializados.

Diálisis peritoneal: no es necesaria la dosis suplementaria.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Hipersensibilidad a la albúmina (humana) o a productos derivados de células de mamíferos, hipertensión no controlada.<sup>2</sup>

La eritropoyetina humana recombinante debería usarse con precaución en pacientes con hipertensión, antecedentes de convulsiones, trombocitosis,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



insuficiencia hepática crónica, vasculopatía isquémica o en pacientes con neoplasias malignas. Debería controlarse la hipertensión antes de iniciar el tratamiento y la presión arterial debería monitorizarse durante el tratamiento.<sup>1</sup>

Pueden disminuir una deficiencia de hierro, e infección o trastornos inflamatorios, hemólisis o intoxicación por aluminio. También debe excluirse la anemia debida a deficiencias de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub>, ya que también pueden reducir la respuesta. Se debe investigar a los pacientes en quienes se desarrolla una pérdida repentina de eficacia. Si se diagnostica una aplasia eritrocítica pura, el tratamiento debería interrumpirse y considerar la realización de pruebas de anticuerpos contra la epoetina, no se debería administrarse otra epoetina a los pacientes.<sup>1</sup>

Los pacientes sometidos a diálisis pueden necesitar un aumento de la dosis de heparina ante un aumento del hematocrito.<sup>1</sup>

El recuento de plaquetas, las concentraciones de hemoglobina y las concentraciones séricas de potasio deberían monitorizarse con regularidad.<sup>1</sup>

La dosificación debe controlarse con precaución para evitar un incremento demasiado rápido del hematocrito y de la hemoglobina y no deberían superarse los niveles recomendados de estos debido al mayor riesgo de hipertensión y de episodios trombóticos.<sup>1</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Los efectos adversos de las epoetinas incluyen síntomas gripales

como fiebre, escalofríos, cefalea, artralgias, mialgias, astenia, mareo y cansancio, que suelen producirse especialmente al inicio del tratamiento. Otros efectos son exantemas, urticaria, náuseas y vómitos, diarrea, hiperpotasemia y reacciones en el lugar de inyección. Raramente se han descrito reacciones graves de hipersensibilidad y aplasia eritrocítica pura asociada a anticuerpos neutralizantes en pacientes con insuficiencia renal crónica. Durante el tratamiento con epoetinas se producen aumentos moderados del recuento plaquetario, dentro del intervalo normal.

La hipertensión es frecuente tras la administración de epoetinas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, y se asocia a un rápido aumento del hematocrito. Se ha descrito la aparición de crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, incluso en pacientes con una presión arterial inicialmente normal o baja.

Los informes de trombocitopenia incluyen isquemia e infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y accidentes vasculares cerebrales, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Pueden producirse trombosis en la derivación en las fístulas arteriovenosas de pacientes en diálisis y puede producirse una oclusión del sistema de diálisis por un aumento del hematocrito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: C.**



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**[Advertencia en la caja de EU]: los agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA) incrementaron el riesgo de eventos cardiovasculares serios, eventos tromboembólicos, evento cardiovascular cerebral, eventos tromboembólicos mortalidad y/o evolución tumoral en estudios clínicos; una rápida elevación de la hemoglobina (> 1 g/dL en un período de 2 semanas) o mantener concentraciones elevadas de hemoglobina puede contribuir con estos riesgos. [Advertencia en la caja de EU]: se ha reportado acortamiento de la supervivencia global y/o incurrancia en estudios de pacientes con cáncer mamario, linfóide, cervical, de cabeza, cuello y pulmonar de células no pequeñas. Es notorio que en estos estudios los pacientes recibieron ESA para una hemoglobina deseada  $\geq 12$  g/dL; sin embargo, no se ha excluido el riesgo cuando se dosifica para lograr la meta de hemoglobina de  $\geq 12$  g/dL. [Advertencia en la caja de EU]: para disminuir estos riesgos y los de eventos cardio y trombovasculares, usar la dosis más baja para evitar transfusiones de eritrocitos. Usar ESA en pacientes con cáncer sólo para tratar la anemia relacionada con la quimioterapia simultánea; suspender ESA después de completar el curso de quimioterapia. Las ESA no está indicada para pacientes que reciben terapia mielosupresora curativa. El uso de ESA se ha asociado con incremento de tromboembolismo venoso (VTE) sin reducir las transfusiones en pacientes con cáncer. En ensayos clínicos controlados no se ha demostrado la**

mejoría de los síntomas de anemia, calidad de vida, fatiga o bienestar.

**[Advertencia en la caja de EU]: debido al riesgo acortar la supervivencia y aumentar el riesgo de crecimiento o evolución tumoral, todos los médicos y hospitales requieren inscribirse y cumplir con el ESA APPRISE (Assisting Providers and Cancer Patients with Risk Informations for the Safe use of ESAs) Oncology Program antes de la prescripción o surtir ESA a pacientes con cáncer. Los prescriptores y pacientes tienen que proporcionar una documentación por escrito de los riesgos mencionados.**

**[Advertencia en la caja de EU]: se reportó aumento del riesgo de muerte, eventos cardiovasculares graves y evento vascular cerebral en pacientes con insuficiencia renal crónica administrando ESA para concentraciones de hemoglobina dentro de un rango de 10 a 12 g/dL. La elevación de hemoglobina > 1 g/dL en un período de 2 semanas puede contribuir con el riesgo. Los pacientes con insuficiencia renal crónica con respuesta inadecuada de la hemoglobina a terapia con ESA pueden tener un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares comparado con otros individuos. La terapia con ESA puede reducir la eficacia de la diálisis (debido al incremento de eritrocitos y a la disminución del volumen plasmático); pueden ser necesarios ajustes en los parámetros de la diálisis. Los pacientes tratados con epoyetina pueden requerir más heparización**



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



durante la diálisis para evitar coágulos en el riñón artificial.

**[Advertencia en la caja de EU]: la epoyetina alfa incrementa la tasa de Trombosis venosa profunda (DTV) en el perioperatorio de los pacientes que no reciben profilaxis anticoagulante; considerar terapia DVT.** También se observó aumento de la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía de derivación de la arteria coronaria que recibieron epoyetina alfa; estas muertes se asociaron con eventos tromboticos. La epoyetina no se aprueba para la reducción de transfusión de eritrocitos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o vascular y no está indicada en pacientes anémicos dispuestos a donar sangre autóloga. Durante la terapia en algún paciente, las concentraciones de hemoglobina no deben exceder el promedio deseado de 10 a 12 g/dL y no deben pasar de > 1 g/dL en un período de 2 semanas.

Usar con cautela en pacientes hipertensos o con antecedentes convulsivos; se han reportado encefalopatía hipersensible y convulsiones. Si resulta difícil de controlar la hipertensión, reducir o interrumpir la epoyetina alfa. Se asocia un índice excesivo de elevación de la hemoglobina con hipertensión o exacerbación de la hipertensión; disminuir la dosis de epoyetina si el incremento de hemoglobina excede 1 g/dL en algún período de 2 semanas. Controlar la presión arterial antes de iniciar la terapia y vigilar de cerca durante el tratamiento. Debido al retraso del inicio de la eritropoyesis, no se recomienda la epoyetina alfa para la corrección aguda de la anemia grave

o como sustituto de transfusión de urgencia.

Antes del tratamiento corregir o descartar deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub>, y folato, así como otros factores que puedan trastornar la eritropoyesis (toxicidad por aluminio, trastornos inflamatorios, infecciones). Antes y de manera periódica durante la terapia, se deben evaluar las reservas de hierro. Se recomienda hierro suplementario si la ferritina sérica < 100 µg/L o la saturación de transferrina < 20%. La pobre respuesta debe obligar a evaluar estos factores potenciales, así como posibles procesos malignos, pérdida de sangre oculta, hemólisis y/o fibrosis de médula ósea. Se han reportado anemia grave y aplasia pura de eritrocitos (PRCA) con anticuerpos neutralizantes a la eritropoyetina, predominantemente en pacientes con CRF que reciben epoyetina subcutánea (se prefiere la vía IV para pacientes en hemodiálisis). También se han reportado casos de pacientes con hepatitis C que reciben ESA, interferón y ribavirina. Los pacientes con una falta de respuesta repentina a epoyetina alfa (con anemia grave y baja cuenta de reticulócitos) deben ser evaluados por aplasia pura eritrocitaria (PRCA) con anticuerpos neutralizantes asociados a eritropoyetina; interrumpir tratamiento en pacientes con PRCA secundaria a anticuerpos neutralizantes de epoyetina.

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con enfermedades hematológicas subyacentes, incluyendo trastornos de hipercoagulación y enfermedad de células falciformes. Se han reportado potenciales reacciones alérgicas



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



graves (rara vez). Descontinuar de inmediato (y de forma permanente) en pacientes que sufren reacciones alérgicas/anafilácticas graves. Usar con cautela con la porfiria, en pacientes con insuficiencia renal crónica se ha reportado, exacerbación de la porfiria (rara vez). A algunos productos pueden contener albúmina. Los frascos de dosis múltiples contienen alcohol bencílico; no usarlos en lactantes prematuros.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

**Parámetros de vigilancia** Presión arterial; hemoglobina, CBG con diferencial y plaquetas, saturación de transferrina y ferritina, química sanguínea (pacientes CRF). Pruebas sugeridas para vigilar y su frecuencia:

Prueba	Fase inicial de frecuencia	Fase de mantenimiento de frecuencia
Hemoglobina	1-2 x/semana	2-4 x/mes
Presión arterial	3 x/semana	3 x/semana
Ferritina sérica	Mensual	Cada 3 meses
Saturación de transferrina	Mensual	Cada 3 meses
Químicas sanguíneas incluyendo CBC con creatinina diferencial, nitrógeno de urea en sangre, potasio, fósforo	Regularmente por rutina	Regularmente por rutina

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1768-1771.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 580-584.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)

## ERGOTAMINA TARTRATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Ergotamina.

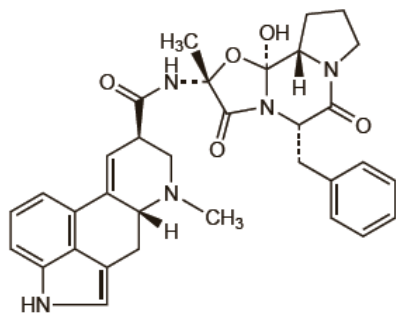
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(5'S)-12'-hidroxi-2'-metil-3', 6', 18-trioxo-5-benzylergotaman (+)-tartrato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Alcaloide derivado del cornezuelo del centeno.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



(ergotamine)

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tiene un notable efecto vasoconstrictor y agonista parcial de los receptores de la serotonina (5-HT); también tiene una acción oxiotóxica potente en el útero, aunque menos que la ergometrina. Se utiliza en la migraña y en la

cefalea en brotes, y se ha ensayado en la hipotensión ortostática.

La ergotamina se utiliza habitualmente como tartrato. Se suele administrar por vía oral, pero también se ha usado por vía sublingual, rectal y por inhalación oral. Antiguamente se administraba por vía subcutánea o intramuscular. A veces se administraba cafeína con tartrato de ergotamina con la intención de mejorar la absorción de esta última, aunque no se sabe si se consigue o no. También se incluyen a veces antieméticos como el clorhidrato de ciclizina, en preparados combinados con tartrato de ergotamina.

La ergotamina se utiliza en la migraña que no responde a los analgésicos no opioides. Sin embargo, sus efectos adversos limitan su uso y se desaconseja como tratamiento preventivo. Su máxima eficacia se obtiene cuando se administra lo antes posible en un ataque de migraña, preferentemente en la base prodrómica.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La ergotamina es un agonista o antagonista parcial en los receptores alfa-adrenérgicos produce vasoconstricción de arterias y venas especialmente en el lecho arterial de la carótida externa cuando se encuentra dilatado. Actúa como un vasoconstrictor si el tono de los vasos es pobre y actúa como un vasodilatador si el tono es alto. También tiene un efecto central



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



sobre los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) de las neuronas serotoninérgicas con lo que se evita la ruptura de aminos después del estímulo nervioso con ello la ergotamina reduce el flujo sanguíneo extracraneano y disminuye la hiperfusión en ciertas regiones sin disminuir el flujo hemisférico cerebral.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La absorción de ergotamina en el tubo digestivo es baja y puede disminuir aún más por la estasis gástrica que se produce durante las crisis de migraña. Su biodisponibilidad también está disminuida por un elevado metabolismo de primer paso hepático. La ergotamina se ha administrado por vía rectal o por inhalación en un intento de superar estos efectos, con alguna mejoría en la absorción, pero la biodisponibilidad es con todo del 5% o menos. La absorción sublingual de la ergotamina es muy baja. Existe una considerable variación interindividual en la biodisponibilidad de la ergotamina, independientemente de la vía de administración. Algunas veces se incluye cafeína en los preparados de la ergotamina por vía oral y rectal para mejorar su absorción, aunque no está claro si se consigue o no. Fármacos como la metoclopramida se administran a veces con el objetivo de aliviar la estasis gástrica y mejorar así la absorción de ergotamina. La unión a proteínas plasmáticas es de un 93-98% aproximadamente.

La ergotamina es metabolizada ampliamente en el hígado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y la mayoría de los metabolitos se excretan por la bilis. Alrededor de un 4% de la dosis se excreta por la orina. Algunos metabolitos son farmacológicamente activos. La eliminación de la ergotamina es bifásica; se han descrito semividas de eliminación de entre 2 y 21 h para las 2 fases, respectivamente. La ergotamina o sus metabolitos se han detectado en leche materna.

### DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis habitual es de 1 a 2 mg de tartrato de ergotamina por vía oral, que puede repetirse, en caso necesario, al cabo de media hora. En general no se deben administrar más de 6 mg en 24 h, aunque algunos fabricantes recomiendan no superar los 4 mg en 24 h y otros los 8 mg por ataque. El intervalo mínimo recomendado entre tomas sucesivas de 24 h es de 4 días, y la dosis total semanal es de un máximo de 12 mg, aunque algunos fabricantes recomiendan un límite semanal inferior a 8 mg. También se recomienda que los pacientes no reciban más de 2 ciclos al mes. Las mismas dosis pueden administrarse por vía sublingual.

El tartrato de ergotamina también se administra por vía rectal en forma de supositorios, especialmente cuando la vía oral no es eficaz o practicable. La dosis de ergotamina por vía rectal es de 2 mg, que puede repetirse, en caso necesario,



1 h más tarde. En general no deben administrarse más de 4 mg en 24 h y no más de 8 mg en una semana, con un intervalo de 4 días como mínimo entre tomas sucesivas de 24 h.

Por inhalación oral se puede conseguir un inicio más rápido de la acción. Se ha inhalado una dosis de 360 µg al inicio del ataque y se puede repetir, si es necesario, a intervalos de 5 min. En 24 h no se pueden tomar más de 6 dosis inhaladas, y en una semana, no más de 12 con un intervalo de por lo menos 4 días entre tomas sucesivas de 24 h.

La ergotamina se utiliza en pacientes con cefalea en brotes para tratar los ataques aislados de cefalea pero, debido a la corta duración de los mismos, es preferible la inhalación oral a las vías oral, sublingual o rectal. Las dosis utilizadas son similares a las que se administran para tratar la migraña. También se utiliza para prevenir los ataques de cefalea durante las crisis o episodios y se administra diariamente a dosis bajas durante un máximo de 2 semanas, pro vía oral o rectal.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

El tartrato de ergotamina está contraindicado en pacientes con hipertensión grave o no controlada, septicemia grave o persistente, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, arteritis temporal, hipertiroidismo o insuficiencia renal o hepática. Debe administrarse con precaución en

pacientes con anemia. Está contraindicado en el embarazo por su efecto citotóxico.

Debe advertirse a los pacientes que respeten la dosis prescrita. Algunos síntomas por sobredosis pueden ser similares a los de la migraña. El entumecimiento y hormigueo en las extremidades generalmente indican que debe interrumpirse el tratamiento con ergotamina. Aunque la ergotamina se utiliza durante períodos cortos en la prevención de los episodios de cefalea en brotes, no debe administrarse de manera profiláctica en otras circunstancias, ya que su uso prolongado puede provocar gangrena. Tras el consumo de tartrato de ergotamina de forma regular puede aparecer dependencia, aunque se hayan respetado las dosis recomendadas.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Los simpaticomiméticos como la epinefrina potencian los efectos vasoconstrictores de la ergotamina. También existe un mayor riesgo de vasoconstricción periférica si se administra la ergotamina con antagonistas de los receptores β-adrenérgicos.

La ergotamina es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y consecuentemente no debe ser administrada con inhibidores potentes de esta isoenzima; se han descrito casos de ergotismo tras la administración de concentraciones elevadas de ergotamina con antibióticos del grupo de los macrólidos como la eritromicina y la





claritromicina, y con inhibidores de la proteasa del VIH como el indinavir y el ritonavir.

La ergotamina no debe administrarse junto a un tratamiento con agonistas de la serotonina (5-HT<sub>1</sub>) ni durante las horas siguientes a su interrupción, ya que existe un riesgo adicional de reacciones vasospásticas prolongadas; se recomienda que transcurran por lo menos 6 h para el almotriptán, el rizatriptán, el sumatriptán y el zolmitriptán, y por lo menos 24 h para el eletriptán y el frovatriptán. Asimismo, en pacientes que han recibido ergotamina se recomienda esperar un tiempo antes de administrar un antagonista de la serotonina; el almotriptán, el eletriptán, el frovatriptán, el rizatriptán, el sumatriptán o el zolmitriptán no deben administrarse hasta transcurridas por lo menos 24 h, después de interrumpir la administración de preparados con ergotamina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

En general son dependientes de la dosis y se alivian reduciéndola o suspendiendo la medicación. La sensibilidad de los pacientes a la ergotamina es muy variable y pueden darse, incluso con las dosis usuales, signos de intoxicación: isquemia periférica, parestesia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Requieren atención médica: edemas localizados, entumecimiento y hormigueo de cara, pies y manos, debilidad en las piernas (vasospasmo periférico),

ansiedad, confusión. Signos de sobredosis crónica: cefalea, depresión mental, náuseas o vómitos, cansancio; dolor severo en brazos, piernas y parte baja de la espalda. Puede aparecer diarrea.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

#### Factor de riesgo durante el embarazo: X.

El uso concomitante de ergotamina con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 se ha asociado con isquemia periférica grave, en algunos casos con desenlace fatal. Debido a que los inhibidores del CYP3A4 aumentan los niveles plasmáticos de ergotamina, se incrementa el riesgo de vasoespasmo, conduciendo a una isquemia cerebral y/o isquemia de las extremidades. Por esta razón, el uso concomitante está contraindicado.

Los pacientes tratados con ergotamina que reciben fármacos para enfermedades cardiovasculares, presentan un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, como infarto de miocardio e ictus.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 710, 1006.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 588.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ERITROMICINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Eritromicina

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

#### Eritromicina

(3S\*,4S\*,5S\*,6R\*,7R\*,9R\*,11R\*,12R\*,13S\*,14R\*)-4-[(2,6 Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,12-hexametil-6-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimrtilamino)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]oxacicotetradecano-2,10-diona.

#### Esterato de Eritromicina

Estearato de Eritromicina (DCIrm), Octadecanoato de eritromicina.

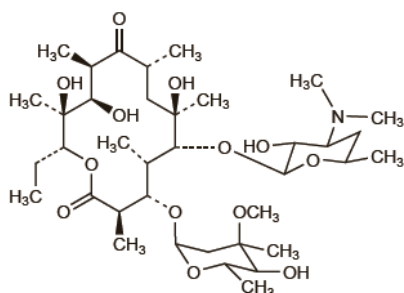
#### Estolato de Eritromicina

Lauril sulfato de propionileritromicina. 2'-propionato dodecil sulfato de eritromicina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antibiótico macrólido

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

La eritromicina es un antibiótico macrólido con un amplio espectro de actividad. Se utiliza en el tratamiento de numerosas infecciones causadas por microorganismos sensibles.

Se emplea en la bronquitis, la enteritis grave por *Campylobacter*, el chancroide, la difteria, la legionelosis y otras infecciones por *Legionella*, la conjuntivitis del recién nacido, la tos ferina, la neumonía (por micoplasma, estreptocócica y otras neumonías atípicas), la sinusitis y la fiebre de las trincheras. Se utiliza en la profilaxis de las infecciones quirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía intestinal combinada con neomicina.

La eritromicina se utiliza como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. Entre los trastornos en los que es eficaz se incluyen: carbunco, actinomicosis, leptospirosis, listeriosis, infecciones bucales, otitis media (generalmente con una sulfamida como el sulfafurazol), enfermedad inflamatoria pélvica causada por *Neisseria gonorrhoeae*, faringitis, prevención de las infecciones perinatales por estreptococos, fiebre reumática e infecciones de la piel por estafilococos y estreptococos. La eritromicina se ha utilizado también en el tratamiento de pacientes con sífilis alérgicos a la penicilina, pero se pone en duda su eficacia. En pacientes que se encuentran en estados iniciales de



la enfermedad de Lyme y que son alérgicos a la penicilina, la eritromicina puede emplearse como alternativa a las tetraciclinas. Su empleo se limita generalmente a las mujeres embarazadas y a los niños, ya que la eritromicina es menos eficaz que otros fármacos. También se emplea como alternativa a las tetraciclinas en pacientes con infecciones por *Chlamydia* o *Chlamydophila* (como epididimitis, linfogranuloma venéreo, uretritis no gonocócica, neumonía, psitacosis y tracoma), en la fiebre Q y en las rickettsiosis exantémicas. La eritromicina por vía oral o tópica puede emplearse en el tratamiento del acné.

#### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La eritromicina inhibe la síntesis de las proteínas sin afectar la síntesis del ácido nucleico. Algunas cepas de *Haemophilus influenzae* y de estafilococos son resistentes a la eritromicina. Algunas cepas de *H. influenzae* que son resistentes in vitro a la eritromicina sola, son susceptibles a ella cuando se combina con sulfonamidas. Se deben efectuar los cultivos y pruebas de susceptibilidad adecuados. Si se emplea el método de Kirby-Bauer para determinar la susceptibilidad con discos, un disco de 15 mcg de eritromicina debe dar una zona de inhibición con un diámetro de por lo menos 18 mm frente a un microorganismo susceptible a la eritromicina.

#### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La eritromicina base es inestable en el ácido gástrico, y la absorción es, por tanto, variable y poco fiable. En consecuencia, la base se administra habitualmente como formas farmacéuticas recubiertas o con recubrimiento entérico, o se emplea ésteres o una de sus sales más estables. Los alimentos reducen la absorción de la base o del estearato, aunque depende de la cantidad de la formulación; generalmente la absorción de los ésteres es más segura y más rápida, y su absorción resulta poco afectada por los alimentos, lo que evita la necesidad de tomarlos antes de la comida.

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 4 h después de haber ingerido 250 mg de eritromicina base y presenta un intervalo entre 0.3 y 1.0 µg/mL y cuando se administran 500 mg oscila entre 0.3 y 1.9 µg/mL. Se han observado concentraciones similares después de dosis equivalentes de estearato. Pueden alcanzarse concentraciones algo más elevadas cuando se repite la administración cuatro veces al día. Las concentraciones más elevadas se obtienen tras la administración oral de estolato o etilsuccinato, pero sólo del 20 al 30% de estolato, o el 55% de etilsuccinato, está presente como base activa, el resto se presenta como éster inactivo (en el caso del estolato como propionato). Se han detectado concentraciones máximas de aproximadamente 500 ng/mL de eritromicina base después



de tolerar 250 mg de estolato o 500 mg de etilsuccinato. Tras la administración intravenosa de 200 mg de gluceptato o lactobionato puede alcanzarse un máximo de 3 a 4  $\mu\text{g/mL}$ .

La eritromicina se distribuye ampliamente en todos los tejidos y líquidos del organismo; sin embargo, difícilmente atraviesa la barrera hematoencefálica y las concentraciones en el LCR son bajas. Se alcanzan concentraciones relativamente elevadas en el hígado y el bazo, y se absorbe en los linfocitos polimorfonucleares y los macrófagos. Entre un 70 y un 75% de la base se une a las proteínas, pero después de administrar estolato, el éster propionato se une a las proteínas en alrededor del 95%. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria: la concentración plasmática fetal es del 5 al 20% de la madre. La eritromicina se distribuye en la leche materna.

La eritromicina se excreta en grandes concentraciones por la bilis, y entre un 2 y un 5% de la dosis se excreta inalterada por la orina. Entre el 12 y el 15% de una dosis intravenosa puede excretarse por la orina. Parte de la eritromicina se desmetila en el hígado, pero esta vía metabólica no está completamente estudiada. La semivida de eliminación de la eritromicina suele ser de 1.5 a 2.5 h; sin embargo, puede ser algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal.

## DOSIS<sup>2</sup>:

**Nota:** debido a diferencias en absorción, 400 mg de etilsuccinato de eritromicina produce las mismas concentraciones séricas que 250 mg de eritromicina, base o estearato.

### Rango usual de dosificación:

Lactantes y niños: Oral:

- Base: 30 a 50 mg/kg/día en 2 a 4 dosis divididas; máximo 3.2 g/día.
- Etilsuccinato: 30 a 50 mg/kg/día en 2 a 4 dosis divididas; máximo: 2 g/día.
- IV: lactobionato: 15 a 20 mg/kg/día dividida cada 6 h o 500 mg a 1 g cada 6 h, o administrado como infusión continua en un lapso de 24 h; máximo: 4 g/24 h.

### Dosis con indicación específica:

Niños:

- **Infecciones por *Bartonella sp.* (angiomatosis bacilar [BA], peilosis hepática [PH]) (uso no autorizado):** oral: 40 mg/kg/día (etilsuccinato) en 4 dosis divididas (máximo: 2 g/día) durante 3 meses (BA) o 4 meses (PH).
- **Conjuntivitis, neonatal (*C. trachomatis*):** oral: 50 mg/kg/día (base o etilsuccinato) en 4 dosis divididas durante 14 días.
- **Infección leve/moderada:** oral: 30 a 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 a 12 h.
- **Tos ferina:** oral: 40 a 50 mg/kg/día en 4 dosis divididas durante 14 días; máximo 2 g/día



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



(no es el agente preferido para lactantes < 1 mes debido a IHPS).

- **Faringitis, amigdalitis (estreptocócica):** oral: 20 mg (base)/kg/día o 40 mg (etilsuccinato)/kg/día en 2 dosis divididas durante 10 días. Nota: ya no se prefiere esta terapia debido al aumento de resistencia del organismo.
- **Neumonía (*C. trachomatis*):** oral: 50 mg/kg/día (base o etilsuccinato) en 4 dosis divididas en 14 a 21 días.
- **Preparación preoperatoria del intestino:** oral: 20 mg (base)/kg a la 1, 2 y 11 PM el día anterior a la cirugía combinado con limpieza mecánica del intestino grueso y neomicina oral.
- **Infección grave:** IV: 13 a 50 mg/kg/día; máximo: 4 g/día.

Adultos:

- **Infecciones por *Bartonella sp.* (angiomatosis bacilar [BA], peilosis hepática [PH]) (uso no autorizado):** oral 500 mg (base) 4 veces/día durante 3 meses (BA) o 4 meses (PH).
- **Chancroide (uso no autorizado):** oral 500 mg (base) 3 veces/día durante 7 días; Nota: no es el agente preferido; se han documentado cultivos con resistencia intermedia.
- **Gastrointestinal procinético (uso no autorizado):** IV: 200 mg inicial seguido de 250 mg (base) oral 3 veces/día 30 min antes de los alimentos. En algunos ensayos se han usado dosis más bajas.

- **Granuloma inguinal (*K. granulomatosis*) (uso no autorizado):** oral: 500 mg (base) 4 veces/día durante 21 días.
- **Enfermedad de los legionarios:** oral: 1.6 a 4 g (etilsuccinato)/día o 1 a 4 g (base)/día en dosis divididas en 21 días. **Nota:** terapia no preferida y sólo se usa en pacientes no hospitalizados.
- **Linfogranuloma venéreo:** oral: 500 mg (base) 4 veces/día durante 21 días.
- **Uretritis no gonocócica (incluida la coinfección con *C. trachomatis*):** oral: 500 mg (base) 4 veces/día durante 7 días u 800 mg (etilsuccinato) 4 veces/día durante 7 días. **Nota:** se puede usar 250 mg (base) o 400 mg (etilsuccinato) 4 veces/día durante 14 días si hay intolerancia gástrica.
- **Enfermedad inflamatoria pélvica:** IV: 500 mg cada 6 h durante 3 días, seguido de 1 000 mg (base)/día oral en 2 a 4 dosis divididas para 7 días. Nota: terapia no recomendada por las guías actuales de tratamiento.
- **Tos ferina:** oral: 500 mg (base) cada 6 h durante 14 días.
- **Preparación intestinal preoperatoria (uso no autorizado):** oral: 1 g eritromicina base a la 1, 2 y 11 PM en el día antes de la cirugía combinado con limpieza mecánica del intestino y neomicina oral.
- **Sífilis primaria:** oral: 48 a 64 g (etilsuccinato) o 30 a 40 g (base) en dosis divididas en un lapso de 10 a 15 días. **Nota:**

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



terapia no recomendada por las guías actuales de terapia.

### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Hipersensibilidad a la eritromicina, cualquier antibiótico macrólido o a cualquier componente de la formulación. Uso concomitante con pimozida o cisaprida.<sup>2</sup>

Debe evitarse el consumo de eritromicina y sus derivados en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco o en pacientes que han desarrollado previamente ictericia. Todas las formas de eritromicina deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades o insuficiencia hepáticas; en estos pacientes es mejor evitar el consumo de estolato. Los tratamientos repetidos con estolato o la administración durante períodos superiores a 19 días aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. La eritromicina puede agravar la debilidad muscular que se presenta en pacientes con miastenia grave. La eritromicina debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o prolongación del intervalo QT.<sup>1</sup>

La eritromicina puede dificultar algunas pruebas diagnósticas, entre ellas la determinación de catecolaminas y de 17-hidroxicorticosteroides en orina. También se ha asociado con resultados falsos positivos en la determinación de la aspartato aminotransferasa sérica cuando se determina por colorimetría, aunque también se produce una elevación real de esta enzima debida a la

hepatotoxicidad, especialmente con estolato.<sup>1</sup>

La eritromicina es irritante; las soluciones administradas por vía parenteral deben diluirse convenientemente y administrarse en perfusión intravenosa durante 20 a 60 min para disminuir la incidencia de tromboflebitis. También es más probable que la perfusión rápida se asocie a arritmias o hipotensión.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de eritromicina con cualquiera de los siguientes: arteméter; BCG; cisaprida; etexilato de dabigatrán; disopiramida; dronedarona; everolimus; antibióticos lincosamida; lumefantrina; nilotinib; pimozida; quinina; silodosina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; ziprasidona.

#### **Aumento efecto/toxicidad**

La eritromicina puede incrementar las concentraciones/efectos de: alfentanilo; agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicas); agentes antineoplásicos (alcaloides de la vinca); benzodiazepinas (metabolizada por oxidación); buspirona; antagonistas de los canales de calcio; carbamazepina; glucósidos cardíacos; cilostazol; cisaprida; clozapina; colchicina; corticosteroides (sistémicos); sustratos e CYP3A4: etexilato de dabigatrán; disopiramida; dronedarona; eletriptán; eplerenona; derivados de la ergotamina; everolimus; fentanilo; fexofenadina;



inhibidores de la reductasa HMG-CoA; sustratos de P-glicoproteína; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; pimecrolimus; pimozida; agentes que prolongan la QT<sub>c</sub>; quinidina; quinina; repaglinida; derivados de la rifamicina; rivaroxaban; salmeterol; saxagliptina; inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina; silodosina; sirolimus; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); tacrolimus (tópico); temsirolimus; tetrabenazina; derivados de la teofilina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona; zopiclona.

Las concentraciones/efectos de eritromicina pueden estar aumentados por: altuzosina, agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); gadobutrol; lumefantrina; nilotinib; inhibidores de P-glicoproteína; quinina.

#### **Disminución del efecto**

Eritromicina puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; clopidogrel; vacuna antitiroidea; zafirlukast.

Las concentraciones/efectos de eritromicina pueden estar disminuidas por: inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; atavirina; hierbas (inductores de CYP3A4); antibióticos de lincosamida; inductores de P-glicoproteína.

#### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: evitar el etanol (puede disminuir la absorción de eritromicina o aumentar los efectos de etanol).

Alimentos: concentraciones séricas de eritromicina pueden estar alteradas si se toman con alimentos (dependiente de formulación).

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones de eritromicina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Frecuencia no definida. La incidencia puede variar con la formulación.

- Cardiovasculares: prolongación de QT<sub>c</sub>, taquiarritmia helicoidal, ventricular arritmia, taquicardia ventricular.
- Sistema nervioso central: convulsión.
- Dermatitis: prurito, exantema.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, estenosis pilórica hipertrófica infantil, náusea, candidosis oral, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, vómito.
- Hepáticas: ictericia colestática (más común con estolato), hepatitis, pruebas de función hepática anormal.
- Locales: flebitis en el sitio de la inyección, tromboflebitis.
- Neuromusculares y esqueléticas: debilidad.
- Óticas: pérdida de la audición.
- Misceláneo: reacciones alérgicas, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad, urticaria.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

#### Factor de riesgo durante el embarazo: B.

Ser cauteloso en trastorno hepático si ocurre o no ictericia, puede acompañarse de malestar general, náusea, vómito, cólico abdominal, y fiebre; suspender si éstos se presentan. Usar con precaución con otro medicamento que dependa del metabolismo CYP3A4; existe un elevado potencial de interacciones farmacológicas. El uso prolongado puede resultar en superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo *C. difficile* asociado con diarrea (CDAD) y colitis pseudomembranosa; se ha observado CDAD  $\geq$  2 meses después del tratamiento con antibiótico. El uso en lactantes se asocia con estenosis pilórica infantil (IHPS). Se ha asociado a los macrólidos con prolongación rara de QT<sub>c</sub> y arritmias ventriculares, incluida la taquiarritmia helicoidal. Emplear con cautela en pacientes ancianos, pues el riesgo de los efectos adversos puede estar aumentado. Usar con precaución en pacientes con miastenia grave; la eritromicina puede agravar la debilidad muscular.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 367-371.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a.

Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.

3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## ERLOTINIB

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Erlotinib.

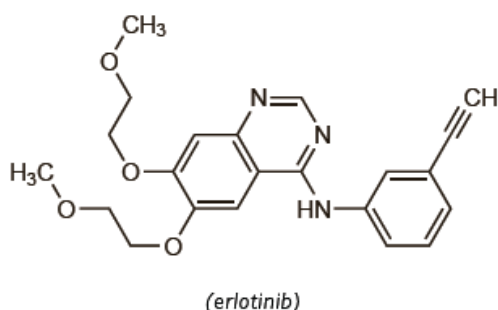
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

N-(3-etinilfenilo) -6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico inhibidor de la cinasa de tirosina; inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidémico (EGFR).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento del cáncer pulmonar avanzado o metastático de células no pequeñas (NSCLC) refractario a por lo menos 1 régimen quimioterapéutico previo (como monoterapia); localmente avanzado, cáncer pancreático no extirpable o metastático (terapia de primera

línea en combinación con gemcitabina).

Uso no autorizado/de investigación  
Tratamiento de primera línea de NSCLC con mutación activa EGFR o amplificación de gen (como único agente o en combinación con quimioterapia basada en platino) en pacientes que nunca han fumado; tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El erlotinib inhibe la fosforilación intracelular del EGFR. El EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. In vitro, la inhibición de la fosfotirosina del EGFR da lugar a que la célula quede en fase de equilibrio y/o se produzca su apoptosis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El erlotinib se absorbe en el tubo digestivo; tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 60%, que puede verse incrementada hasta casi el 100% en presencia de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas 4 h después de la administración, y se une a las proteínas plasmáticas en un 93%. El erlotinib se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y, en menor grado, por la isoenzima CYP1A2. Tiene una semivida de



eliminación de unas 36 h. Más del 80% de una dosis se excreta como metabolitos por las heces.

### DOSIS<sup>2</sup>:

La dosis habitual para el carcinoma pulmonar amicrocítico es de 150 mg/día por vía oral, administrados como mínimo 1 h antes o 2 h después de la comida. Para el tratamiento del cáncer pancreático, la dosis recomendada es de 100 mg/día vía oral, administrados como mínimo 1 h antes o 2 h después de la comida. El tratamiento se mantiene hasta que la enfermedad avanza o la toxicidad no es aceptable. Si es necesario ajustar la dosis este se reduce en tramos de 50 mg. El erlotinib también se está investigando en el tratamiento del glioma maligno.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de erlotinib con cualquiera de los siguientes: BCG; antagonistas H<sub>2</sub>; natalizuman; pimecrolimus; inhibidores de la bomba de protones; tacrolimus (tópica); vacunas (vivas).

#### Aumento del efecto/toxicidad

Erlotinib puede incrementar las concentraciones/efectos de leflunomida; natalizumab; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de erlotinib pueden aumentarse por: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores CYP3A4 (moderado); inhibidores CYP3A4 (fuerte); desatinib; fluvoxamina; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); tratuzumab.

#### Disminución del efecto

Erlotinib puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; glucósidos cardíacos; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de erlotinib pueden ser disminuidos por: antiácidos; inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox, equinacea; antagonistas de H<sub>2</sub>; hierbas (inductores CYP3A4); inhibidores de la bomba de protones; rifampicina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimento: la biodisponibilidad de erlotinib aumenta con los alimentos. Evitar toronja o jugo de toronja (puede disminuir el metabolismo e incrementar concentraciones plasmáticas de erlotinib).

Herbolaria/nutraceuticos: evitar la hierba de San Juan (puede incrementar el metabolismo y disminuir las concentraciones de erlotinib).



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### Reacciones adversas reportadas como monoterapia:

#### Mayor a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga (52 a 79%).

Dermatológicas: exantema (75 a 76%; grado 3: 8%; grado 4: < 1%; inicio promedio: 8 días), prurito (13%), piel seca (12%).

Gastrointestinales: diarrea (54 a 55%; grado 3: 6%; grado 4: < 1 %; inicio promedio; 12 días), anorexia (52 a 69%), náusea (33 a 40%), vómito (23 a 25%), estomatitis (17 a 19%), dolor abdominal (11%).

Oculares: conjuntivitis (12%), queratoconjuntivitis seca (3%).

Respiratorias: disnea (41%), tos (33%).

Misceláneo: infección (24 a 34%).

#### 1 a 10%:

Hepático: ALT aumentada (grado 2: 4%).

Respiratorio: neumonitis/infiltrado pulmonar (3%), fibrosis pulmonar (3%).

### Reacciones adversas significativas reportadas con terapia combinada (erlotinib más gemcitabina):

Cardiovasculares: trombosis venosa profunda (4%), evento vascular cerebral (2%; incluida hemorragia cerebral), MI/isquemia miocárdica (2%), arritmia, síncope.

Sistema nervioso central: fiebre (36%), depresión (19%), cefalea (15%).

Dermatológicas: exantema (69%).

Gastrointestinales: diarrea (48%), pérdida de peso (39%), estomatitis (22%), íleo, pancreatitis.

Hematológicas: anemia hemolítica, anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia (1%).

Hepáticas: ALT aumentada (grado 2: 31%, grado 3: 13%, grado 4: < 1%), AST aumentada (grado 2: 24%, grado 3: 10%, grado 4 < 1%), hiperbilirubinemia (grado 2: 17%, grado 3: 10%, grado 4: < 1%).

Renales: insuficiencia renal.

Respiratorias: disnea (24%), tos (16%), efectos tipo ILD (3%).

Misceláneo: infección (39%).

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Agente peligroso –usar con las precauciones adecuadas en su manejo y eliminación. Ha ocurrido toxicidad pulmonar rara, algunas veces mortal (neumonía intersticial, neuropatía intersticial [ILD], bronquiolitis obliterativa, fibrosis pulmonar); los síntomas pueden iniciarse en un lapso de 5 días a más de 9 meses después de indicado el tratamiento. Suspender la terapia cuando se presenten síntomas pulmonares inexplicables (disnea, tos y fiebre); interrumpir cuando se confirme ILD.

Se han reportado elevaciones de la enzima hepática, al igual que en insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal, particularmente en pacientes con trastorno hepático



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



basal. Vigilar función hepática; pacientes con cualquier trastorno hepático vigilar de cerca, incluyendo a quienes padecen enfermedad hepática debido a la carga tumoral; usar con extrema cautela en pacientes con bilirrubina total > 3 veces ULN. Reducir la dosis, puede ser recomendable interrumpir o descontinuar cuando existen cambios en la función hepática. Se ha reportado insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal (con o sin hipopotasemia); usar con cautela en individuos con o en riesgo de trastorno renal. Monitoreo estrecho por deshidratación; vigilar función renal y electrolitos en pacientes en riesgo de deshidratación. Se ha reportado perforación gastrointestinal con el uso; el riesgo de perforación aumenta con agentes simultáneos antiangiogénicos, corticosteroides, AINE, y/o terapia basada en taxano, en pacientes con antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular, descontinuar de manera permanente en pacientes que desarrollan perforación.

Se han reportado algunas reacciones tales como la dermatitis bulosa, formación de ampollas o exfoliación dérmica, que sugieren síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Puede ocurrir exantema acneiforme generalizado o grave, eritematoso o maculopapular. El prurito se puede correlacionar con respuesta al tratamiento y supervivencia prolongada; el tratamiento de los exantemas dérmicos que no son graves deben incluir lociones libres de alcohol, antibióticos o

corticosteroides tópicos, o si es necesario, antibióticos orales y corticosteroides sistémicos; evitar la luz solar. Reducir dosis o interrumpir de manera temporal el tratamiento para las reacciones dérmicas; interrumpir o suspender el tratamiento por dermatitis bulosa, formación de ampollas o toxicidad exfoliativa de la piel. Se han reportado perforación y ulceración de la córnea; crecimiento anormal de las pestañas, queratoconjuntivitis seca o queratitis que son factores de riesgo conocidos para ulceración o perforación de la córnea. Interrumpir o descontinuar el tratamiento en pacientes que presentan dolor ocular u otros síntomas oculares agudos o que empeoran.

Ser cauteloso con enfermedad cardiovascular; MI, CVA, y se ha observado anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia en pacientes que reciben de manera simultánea erlotinib y gemcitabina. Se han reportado INR elevado y sangrado; ser cauteloso con la terapia anticoagulante simultánea. Las concentraciones de erlotinib pueden disminuir en pacientes fumadores; recomendar a estos pacientes que dejen de fumar. Los fumadores tratados con 300 mg/día mostraron concentraciones equilibradas de erlotinib comparadas con exfumadores y no fumadores que recibieron 150 mg/día.

El uso simultáneo con inhibidores de CYP3A4 e inductores moderados o potentes de CYP3A4 pueden afectar las concentraciones de erlotinib; considerar agentes



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



alternativos a inductores de CYP3A4 para evitar las potenciales interacciones mediadas por CYP; usar con cautela en pacientes que toman inhibidores CYP3A4 potentes. Considerar la modificación de la dosis de erlotinib si no puede evitarse el uso simultáneo de inhibidores/inductores CYP3A4. el producto no se recomienda a pacientes con mutación KRAS; no es probable que se beneficien con el tratamiento de erlotinib. El producto puede contener lactosa; evitar usarlo en pacientes con deficiencia de lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa, o intolerancia a la glucosa. No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 804-805.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 591-594.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ERTAPENEM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Ertapenem

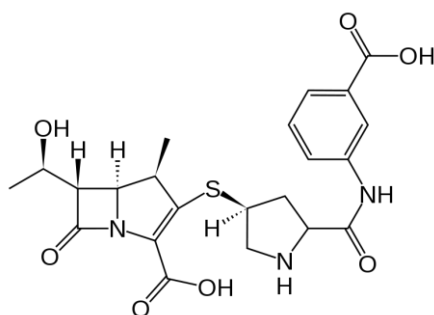
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Ácido (aR,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[(3-carboxifenil)carbamoil]-pirrolidin-3-il]sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico sódico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antibiótico carbapenem

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de las siguientes infecciones de moderadas a graves; infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de la estructura de la piel (incluida la infección del pie diabético sin osteomielitis), UTI complicada (incluyendo

polonefritis), infecciones pélvicas agudas (incluidos endometritis postparto, aborto séptico, infecciones ginecológicas posquirúrgicas), y neumonía adquirida en la comunidad. Profilaxis del sitio de infección quirúrgico después de cirugía colorrectal electiva. La cobertura antibacteriana incluye organismos aeróbicos grampositivos, aeróbicos gramnegativos, organismos anaeróbicos.

**Nota:** *Staphylococcus* resistente a la meticilina, *Enterococcus sp.*, cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y cepas de *Haemophilus influenzae* betalactamasa positivos son resistentes al ertapenem, como lo son la *Pseudomona aeruginosa*.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El ertapenem inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana tras la unión a las proteínas fijadoras de la penicilina (PBPs). En *Escherichia coli*, la afinidad más fuerte es por las PBPs 2 y 3.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Después de la administración intravenosa de 1 g de ertapenem, se alcanza una concentración plasmática media de 155 µg/ml en 30 min, que disminuye hasta 9 µg/ml al cabo de 12 h y hasta 1 µg/ml al cabo de 24 h. Después de



la misma dosis intramuscular, se alcanza una concentración plasmática de 67 µg/ml al cabo de 2 h. La biodisponibilidad después de una inyección intramuscular es de alrededor del 90%.

La unión del ertapenem a las proteínas plasmáticas es superior al 90%. Se distribuye en la leche materna. Tiene una semivida de eliminación plasmática de alrededor de 4 h, que puede prolongarse en pacientes con insuficiencia renal.

El ertapenem se metaboliza parcialmente por hidrólisis del anillo β-lactámico por la deshidropeptidasa I a un metabolito de anillo abierto. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina como fármaco inalterado y como su metabolito. Aproximadamente un 10% se excreta por las heces.

El ertapenem se elimina por hemodiálisis.

## DOSIS<sup>2</sup>:

**Nota:** la terapia IV puede administrarse por hasta 14 días; la terapia IM hasta por 7 días.

### Rango usual de dosificación:

Niños de 3 meses a 12 años: IM, IV: 15 mg/kg 2 veces al día (máximo: 1 g/día).

Niños ≥ 13 años y adultos: IM, IV: 1 g/día.

### Dosis con indicación específica:

Niños de 3 meses a 12 años: IM, IV:

- **Neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías**

**urinarias (incluyendo pielonefritis):** 15 mg/kg 2 veces al día (máximo: 1 g/día); duración total de tratamiento parenteral, una vez que se demuestre mejoría clínica).

- **Infección intraabdominal:** 15 mg/kg 2 veces al día (máximo: 1 g/día) durante 5 a 14 días.
- **Infecciones pélvicas (aguda):** 15 mg/kg 2 veces al día (máximo: 1 g/día) durante 3 a 10 días.
- **Infecciones de la piel y anexas:** 15 mg/kg 2 veces al día (máximo: 1 g/día) durante 7 a 14 días.

Niños ≥ 3 años y adultos IM, IV:

- **Neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo pielonefritis):** 1 g/día; duración total del tratamiento con antibiótico: 10 a 14 días (Nota: la duración incluye un posible cambio a una terapia oral apropiada después de por lo menos 3 días de tratamiento parenteral, una vez se haya demostrado la mejoría).
- **Infección intraabdominal:** 1 g/día durante 5 a 14 días; Nota: guías 2010 IDSA recomiendan una duración de tratamiento de 4 a 7 días (siempre que la fuente este controlada) para la infección intraabdominal adquirida en la comunidad de leve a moderada.
- **Infecciones pélvicas (aguda):** 1 g/día durante 3 a 10 días.
- **Infecciones de piel y anexas incluidas las infecciones del**



**pie diabético):** 1 g/día durante 7 a 14 días.

**Adultos:** IV: profilaxis del sitio quirúrgico después de cirugía colorrectal: 1 g administrado 1 h antes de la operación.

#### **Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Niños: no existe información para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Adultos:

$Cl_{cr} > 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: no requiere ajuste.

$Cl_{cr} \leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y ESRD: 500 mg/día.

Hemodiálisis: adultos: cuando la dosis diaria se administra en un periodo de 6 h antes de la hemodiálisis, se requiere una dosis suplementaria de 150 mg después de la hemodiálisis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no pueden recomendarse los ajustes (falta de experiencia e investigación en esta población).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

Hipersensibilidad a ertapenem, otros carbapenems, o a cualquier componente de la formulación; reacciones anafilácticas a los antibióticos betalactámicos. Si se usa por vía intramuscular, hipersensibilidad conocida a anestésicos locales del tipo amida (la lidocaína es el diluyente).

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Aumento efecto/toxicidad**

Las concentraciones/efectos de ertapenem pueden estar aumentadas por: prebenecid.

##### **Disminución del efecto**

Ertapenem puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; divalproex; vacuna antitifoidea; ácido valproico.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

**Nota:** porcentajes reportados en adultos.

##### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: edema (3%), dolor torácico (1 a 2%), hipertensión (1 a 2%), hipotensión (1 a 2%), taquicardia (1 a 2%).

Sistema nervioso central: cefalea (6 a 7%); estado mental alterado (p. ej., agitación, confusión, desorientación, agudeza mental disminuida, cambio del estado mental, somnolencia, estupor) (3 a 5%); fiebre (2 a 5%); insomnio (3%); mareo (2%); fatiga (1%); ansiedad (1%).

Dermatológicas: exantema (2 a 3%), prurito (1 a 2%), eritema (1 a 2%).

Endocrinas y metabólicas: hipopotasemia (2%), hiperglucemia (1 a 2%), hiperpotasemia ( $\leq 1\%$ ).

Gastrointestinales: diarrea (9 a 10%), náusea (6 a 9%), dolor abdominal (4%), vómito (4%), estreñimiento (3 a 4%), regurgitación de ácido (1 a 2%),





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



dispepsia (1%), candidosis oral ( $\leq$  1%).

Genitourinarias: leucocitos en orina aumentados (2 a 3%), eritrocitos en orina aumentados (1 a 3%), vaginitis (1 a 3%).

Hematológicas: cuenta de plaquetas aumentada (3 a 7%), hematocrito/hemoglobina disminuida (3 a 5%), eosinófilos aumentados (1 a 2%), leucopenia (1 a 2%), neutrófilos disminuidos (1 a 2%), trombocitopenia (1%), tiempo de protombina aumentado ( $<$  1%).

Hepáticas: enzimas hepáticas aumentadas (5 a 9%), fosfatasa alcalina aumentada (3 a 7%), albúmina disminuida (1 a 2%), bilirrubina (total) aumentada (1 a 2%).

Locales: complicaciones de la vena infundida (5 a 7%), flebitis/tromboflebitis (2%), extravasación (1 a 2%).

Neuromusculares y esqueléticos: debilidad (1%), dolor en pierna ( $\leq$  1%).

Renales: creatinina sérica aumentada (1%).

Respiratorias: disnea (1 a 3%), tos (1 a 2%), faringitis (1%), estertores/roncus (1%), dificultad respiratoria ( $\leq$  1%).

**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

Distensión abdominal, comportamiento agresivo, reacciones anafilatoideas, anafilaxis, anorexia, arritmia, asma, asístole, fibrilación auricular, bicarbonato (sérico) disminuido, disfunción vesical, bradicardia, broncoconstricción, BUN

aumentado, diarrea asociada con *C. difficile*, paro cardíaco, escalofríos, coleditiasis, deshidratación, depresión, dermatitis, descamación, diaforesis, duodenitis, disfagia, epistaxis, células (orina) epiteliales aumentadas, esofagitis, edema facial, dolor de costado, flatulencia, bochorno, gastritis, hemorragia gastrointestinal, gota, alucinaciones, insuficiencia cardíaca, soplo cardíaco, hematoma, hemoptisis, hemorroides, hipo, hipoestesia, hipoxemia, íleo, induración en sitio de inyección, dolor en sitio de inyección, ictericia, malestar general, monocitos aumentados, úlcera en la boca, espasmo muscular, necrosis, nerviosismo, oliguria/anuria, dolor, pancreatitis, parestesia, malestar faríngeo, derrame pleural, dolor pleurítico, estenosis pilórica, insuficiencia renal, convulsión (0.5%), septicemia, choque séptico, sodio (sérico) aumentado, espasmo, estomatitis, hemorragia subdural, síncope, alteración del gusto, temblor, retención urinaria, urticaria, candidosis vaginal, prurito vaginal, taquicardia ventricular, vértigo, alteración de la voz, vulvovaginitis, pérdida de peso.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

Usar con cautela con trastorno renal. Se requiere ajuste de las dosis en pacientes con disfunción renal moderada a grave; los pacientes ancianos con frecuencia requieren dosis más bajas (con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



base en función renal). El uso prolongado puede resultar en superinfección por hongos o bacterias, incluidas diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD) y colitis pseudomembranosa: se ha observado CDAD con > 2 meses de tratamiento posantibiótico. Se ha asociado con efectos adversos en SNC, incluso estados confusionales y convulsiones; usar con cautela en trastornos del SNC. Se han reportado graves reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis (algunas sin antecedentes de reacciones alérgicas previas a betalactámicos). Las dosis para administración IM se mezclan con lidocaína; consultar la información sobre lidocaína sobre Advertencias/precauciones. Las concentraciones séricas de ácido valproico pueden reducirse a concentraciones subterapéuticas con el uso concomitante; el ajuste de la dosis (de valproato) puede no compensar; no se recomienda el uso concurrente. No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños > 3 meses de edad.

Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 371-372, 388.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 594-596.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y

## ESCITALOPRAM OXALATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Escitalopram Oxalato

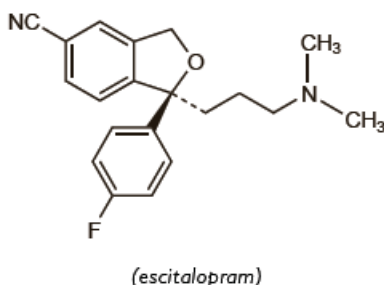
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Oxalato de (+)-(S)-1-[3-(Dimetilamino)propil]-1-(p-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de trastorno depresivo mayor; trastornos generalizados de ansiedad (GAD).

**Uso no autorizado/de investigación:** Tratamiento de demencia leve asociada con agitación en pacientes no psicóticos.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El mecanismo de acción antidepresivo del escitalopram, el enantiómero S del citalopram racémico, está ligado a la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central (SNC), como resultado de la inhibición de la recaptación neuronal de (5-HT) serotonina en el SNC. Los estudios in vitro e in vivo realizados en animales sugieren que el escitalopram es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), con mínimos efectos sobre la recaptación neuronal de la norepinefrina y la dopamina. El escitalopram es al menos 100 veces más potente que el enantiómero R en la inhibición de la recaptación de la 5HT e inhibición de la tasa de descarga de neuronas 5-HT. El tratamiento a largo plazo con el escitalopram (hasta cinco semanas) no indujo la tolerancia como un modo del efecto antidepresivo en ratas.

El escitalopram tiene muy baja afinidad o ninguna por otros receptores, incluyendo los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, los receptores DA D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, los adrenorreceptores α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> y β, los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, los colinérgicos muscarínicos, los de benzodiazepina y de opioides. El escitalopram tampoco se liga ni tiene baja afinidad por varios



canales de iones, incluyendo los canales de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Ca<sup>++</sup>. Los principales metabolitos, S y R-desmetilcitalopram (DCT), comparten el efecto inhibitor específico sobre la captación de la 5-HT pero son mucho menos potentes y tienen contribución limitada al efecto in vivo.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El escitalopram se absorbe fácilmente en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 2 a 4 h después de la administración oral. El escitalopram se distribuye ampliamente por todo el organismo; la unión a proteínas es menor del 80%. El escitalopram se metaboliza por desmetilación, desaminación y oxidación a metabolitos activos e inactivos. En la desmetilación, intervienen las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450; el metabolismo también es parcialmente dependiente de CYP2D6. Se ha descrito que la semivida de eliminación del escitalopram es aproximadamente de 36 h. Se excreta principalmente por vía hepática (85%) y el resto por vía renal. Alrededor de un 12% de la dosis diaria se excreta por la orina como fármaco inalterado. El escitalopram se distribuye en la leche materna en concentraciones muy bajas.

### DOSIS<sup>2</sup>:

#### Oral:

**Niños  $\geq$  12 años: trastorno depresivo mayor: inicial:** 10 mg 1 vez/día; la dosis puede aumentarse a 20 mg 1 vez/día después de por lo menos 3 semanas.

**Adultos: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado: inicial:** 10 mg 1 vez/día; puede aumentar la dosis a 20 mg 1 vez/día después de por lo menos 1 semana.

**Ancianos:** 10 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** 10 mg 1 vez/día.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al escitalopram, citalopram, o a cualquier componente de la formulación; uso concomitante con pimozida; uso concomitante o en un lapso de 2 semanas de inhibidores de la MAO.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de escitalopram con cualquiera de los siguientes; arteméter; dronedarona; iobegano I 123; lumefantrina; inhibidores de la MAO; metoclopramida; nilotinib; pimozida; quinina; sibutramina; tetrabenazina; tioridazina; ziprasidona.



### **Aumento del efecto/toxicidad**

Escitalopram puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol etílico); bloqueadores alfa/beta; anticoagulantes; antidepresivos (inhibidor/antagonista de la recaptación de serotonina); agentes antiplaquetarios; ácido acetilsalicílico; bloqueadores beta; buspirona; carbamazepina; clozapina; depresores del SNC; colágenasa (sistémica); desmopresina; dextrometorfano; dronedarona; drotecogina alfa; haloperidol; ibritumomab; litio; metadona; mexiletina; AINE (inhibidor COX-2); AINE (no selectivos); fenitoína; pimozida; propaferona; agentes que prolongan QTc; quinina; risperidona; salicilatos; moduladores de la serotonina; tetrabenazina; tioridazina; agentes trombolíticos; tositumomab y yodo I 131 tositumomab; tramadol; antidepresivos tricíclicos; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona.

Las concentraciones/efectos del escitalopram pueden estar aumentados por: alfuzosina; analgésicos (opioides); arteméter; buspirona; cloroquina; cimetidina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP2C19 (moderado); inhibidores de CYP2C19 (fuerte); inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); gadobutrol; glucosamina; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); lumefantrina; antibióticos macrólidos; inhibidores de la MAO; metoclopramida; nilotinib; ésteres etílicos del ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano;

pentoxifilina; análogo de prostaciclina; quinina; sibutramina; tramadol; triptófano.

### **Disminución del efecto**

Escitalopram puede disminuir las concentraciones/efectos de: iobegano I 123.

Las concentraciones/efectos de escitalopram pueden estar disminuidos por: carbamazepina; inductores de CYP2C19 (fuerte); inductores de CYP3A4 (fuerte); ciproheptadina; deferazirox.

### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: evitar el etanol (puede incrementar depresión del SNC).

Herbolaria/nutracéuticos: evitar valeriana, hierba San Juan, same, kava y centella asiática (puede incrementar depresión del SNC).

## **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

### **Mayor al 10%:**

Sistema nervioso central: cefalea (24%), somnolencia (6 a 13%), insomnio (9 a 12%).

Gastrointestinales: náusea (15 a 18%).

Genitourinarias: trastorno de eyaculación (9 a 14%).

### **1 a 10%:**

Sistema nervioso central: fatiga (5 a 8%), mareo (5%), alteración del sueño (3%), letargia (3%), bostezo (2%).

Endocrinas y metabólicas: libido disminuida (3 a 7%), anorgasmia (2 a 6%), trastorno menstrual (2%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Gastrointestinales: xerostomía (6 a 9%), diarrea (8%), estreñimiento (3 a 5%), disgeusia (3%), indigestión (3%), vómito (3%), dolor abdominal (3%), flatulencia (2%), odontalgia (2%).

Genitourinarias: impotencia (2 a 3%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de cuello y hombro (3%), parestesia (2%).

Respiratorias: rinitis (5%), sinusitis (3%).

Misceláneo: diaforesis (4 a 5%), síndrome tipo influenza (5%).

**Menor al 1%: (limitado a las importantes o potencialmente mortales:**

Cólicos, insuficiencia renal aguda, agresión, agitación, agranulocitosis, acatisia, reacción alérgica, alopecia, amnesia, anafilaxia, anemia, enojo, angioderma, ansiedad, apatía, anemia aplásica, apetito aumentado, artralgia, ataxia, fibrilación auricular, bilirrubina aumentada, visión borrosa, bradicardia, bronquitis, insuficiencia cardíaca, evento vascular cerebral, dolor torácico, coreoatetosis, concentración alterada, confusión, tos, *delirium*, ideas delirantes, despersonalización, depresión agravada, dermatitis, diabetes mellitus, diplopía, desorientación, DVT, disartria, discinesia, disfagia, disnea, distonía, disuria, equimosis, edema, epistaxis, eritema multiforme, síntomas extrapiramidales, fiebre, bochorno, marcha anormal, gastroenteritis, enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), hemorragia gastrointestinal,

glaucoma, alucinación, pirosis, anemia hemolítica, necrosis hepática, hepatitis, hipercolesterolemia, hiper/hipoglucemia, crisis hipertensiva, hipertensión, hipoestesia, hipopotasemia, hiponatremia, hipotensión, INR aumentado, irritabilidad, rigidez mandibular, leucopenia, aturdimiento, dolor en miembros, enzimas hepáticas aumentadas, insuficiencia hepática, malestar general, menorragia, dismenorrea, migraña, cambios de ánimo, calambre muscular, rigidez muscular, debilidad muscular, mialgia, midriasis, infarto de miocardio, mioclono, congestión nasal, nerviosismo, síndrome neuroléptico maligno, pesadillas, nistagmo, ortostasis, palpitación, pancreatitis, reacción de pánico, paranoia, parkinsonismo, flebitis, fotosensibilidad, priapismo, prolactinemia, protombina disminuida, psicosis, embolia pulmonar, QT prolongado, exantema, hemorragia rectal, piernas inquietas, inquietud, rabdomiólisis, convulsiones, síndrome serotoninérgico, síndrome de secreción inadecuada (SIADH), congestión sinusal, cefalea sinusal, aborto espontáneo, síndrome de Stevens-Johnson, tendencia suicida, intento de suicidio, síncope, taquicardia, discinesia tardía, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica (idopática), trombosis, acúfenos, taquiarritmia helicoidal, necrosis de orina, infección de vías urinarias, urticaria, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, vértigo, trastorno visual,



debilidad, pérdida o aumento de peso, síndrome de supresión.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**[Advertencia en la caja de EU]: los antidepresivos incrementan el riesgo de ideación y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos:** considere el riesgo antes de prescribir. Los estudios a corto plazo no muestran aumento del riesgo en pacientes > 24 años de edad y mostraron una disminución del riesgo en pacientes  $\geq$  65 años. Vigilar de manera cercana a pacientes en caso de empeoramiento clínico, tendencia al suicidio o cambios poco habituales del comportamiento, en particular durante los 2 primeros meses de tratamiento o en períodos de ajuste de la dosis (incrementos y decrementos); los familiares del paciente o cuidador deben ser instruidos para observar de cerca al paciente y comunicarlo al médico tratante. Se debe entregar una guía de medicación para uso de antidepresivos con cada prescripción relacionada con el uso de antidepresivos. **Escitalopram no está aprobado por la FDA para uso en niños > 12 años de edad.**

La posibilidad de intento de suicidio es inherente en la depresión mayor puede persistir hasta que haya remisión. Ser cauteloso con

pacientes de riesgo elevado. El empeoramiento de la depresión y la tendencia súbita al suicidio que no son parte de los síntomas característicos pueden requerir interrumpir o modificar el tratamiento farmacológico. Debe alterarse a la familia del paciente o al cuidador para vigilar al paciente en caso de tendencia al suicidio y conductas asociadas (como agitación, irritabilidad, hostilidad, impulsividad e hipomanía) y llamar al médico tratante.

En algunos pacientes puede empeorar la psicosis o precipitar a un cambio de manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar. Evitar la monoterapia en pacientes con trastorno bipolar. El escitalopram no está aprobado por la FDA para el tratamiento por depresión bipolar.

El síndrome serotoninérgico y reacciones tipo síndrome maligno neuroleptico (NMS) han ocurrido con inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) cuando se usan solos, y en particular cuando se utilizan en combinación de agentes serotoninérgicos (p. ej., triptanos) o antidopaminérgicos (p. ej., antipsicóticos). El uso simultáneo o en un período de 2 semanas de un inhibidor de la MAO está contraindicado. Pueden aumentar los riesgos asociados con la terapia electroconvulsiva. Tiene bajo potencial para trastornar el desempeño cognitivo o motor; tener cuidado al operar maquinaria pesada peligrosa o conducir.



Usar con cautela con trastornos convulsivos previos o que predisponen a convulsiones como daño cerebral, alcoholismo o terapia simultánea con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo. Puede ocasionar hiponatremia/SIADH (ancianos con elevado riesgo); puede ocurrir disminución de volumen (los diuréticos pueden incrementar el riesgo). Puede ocasionar o exacerbar la disfunción sexual. Ser cauteloso en trastorno renal o hepático graves; depresores del SNC simultáneos; embarazo (las dosis elevadas de escitalopram se han asociado con teratogenicidad en animales). Emplear con precaución con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, AINE, warfarina u otros fármacos que afectan la coagulación; puede potenciarse el riesgo de sangrado. Después de suspender la terapia con escitalopram, disminuir la dosis de manera gradual. Si se presentan síntomas intolerables después de disminuir una dosis o después de interrumpir la terapia debe considerarse reiniciar la dosis previa con una disminución gradual. No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños < 12 años de edad con trastorno depresivo mayor o en niños < 18 años con trastorno de ansiedad generalizada.

**Parámetros de vigilancia:** Estado mental para depresión, ideación suicida (sobre todo al inicio del tratamiento o cuando se aumentan o disminuyen las dosis), ansiedad,

desempeño social, manía, ataques de pánico; actisia.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 473, 478.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 391.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## ESOMEPRAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Esomeprazol

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

#### Esomeprazol Magnésico

5-Metoxi-2-((5)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil}benzimidazol de magnesio (2:1).

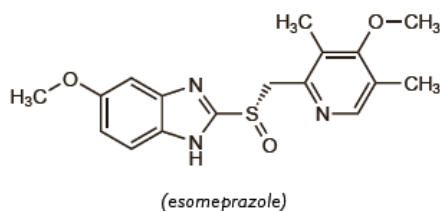
#### Esomeprazol Sódico

Esomeprazol sódico DCIrm).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Benzimidazol sustituido; inhibidor de la bomba de protones.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Oral: tratamiento de esofagitis erosiva a corto plazo (4 a 8 semanas); mantenimiento de la resolución sintomática y alivio de la esofagitis erosiva; tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD); como parte de un régimen multifármacos

para erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal (activa o con antecedente durante los 5 años anteriores); prevención de úlceras gástricas en pacientes en riesgo (edad  $\geq$  60 años y/o con antecedentes de úlcera gástrica) asociada con tratamiento continuo con AINE; tratamiento a largo plazo de enfermedades hipersecretoras patológicas, incluido el síndrome de Zollinger-Ellison.

Etiqueta canadiense: uso adicional (no en la etiqueta de EU): oral: tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosivo (NERD).

IV: tratamiento a corto plazo ( $\leq$ 10 días) de la enfermedad gastroesofágica por reflujo (GERD) cuando la terapia oral no es posible o adecuada.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El omeprazol es un benzimidazol sustituido que inhibe potentemente la secreción gástrica en animales y en humanos. En contraste con otros agentes antiseoretos gástricos disponibles en la actualidad, que inhiben la secreción ácida al antagonizar la fijación de la histamina, mediada por lo receptores, en la superficie basolateral de la célula parietal; el omeprazol bloquea irreversiblemente la actividad metabólica de la bomba protónica en la superficie luminal, lo cual resulta en una inhibición de la secreción ácida, dependiente de la dosis, potente y duradera.



El fármaco actúa por inhibición no competitiva de la actividad de  $H^+$ ,  $K^+$ -adenosintrifosfatasa en la membrana secretora de la célula parietal, bloqueando la producción de iones de hidrógeno.

El omeprazol inhibe la secreción ácida basal y la secundaria a estímulos. Otra de las acciones del fármaco es la inhibición de citocromo P-450 a nivel hepático y la función mixta del sistema oxidativo. La inhibición de la secreción ácida a nivel gástrico persiste aún después de que el fármaco desaparece del plasma. El omeprazol produce sólo una pequeña disminución del volumen de jugos gástricos y no altera la motilidad gástrica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El esomeprazol se absorbe rápidamente después de su administración oral y se alcanzan niveles plasmáticos máximos transcurridas de 1 a 2 h. se degrada en medio ácido y se ha elaborado un preparado con revestimiento entérico. La biodisponibilidad del esomeprazol aumenta, tanto con una dosis como con la administración repetida, hasta alrededor de un 68 a un 89% para dosis de 20 y 40 mg, respectivamente. Los alimentos retrasan y reducen la absorción del esomeprazol, pero esto no cambia significativamente su efecto sobre la acidez gástrica. El esomeprazol se une aproximadamente en un 97% a las proteínas plasmáticas. Es

metabolizado intensamente en el hígado por la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450 a sus metabolitos hidroxil y desmetil, que carecen de efecto sobre la secreción ácida gástrica. El resto es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 a esomeprazol sulfona. Con la administración repetida, se produce una disminución repetida, se produce una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico, probablemente provocado por la inhibición de la isoenzima CYP2C19. No obstante, no se produce la acumulación si se administra una vez al día. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 1.3 h. Casi el 80% de una dosis oral se elimina en forma de metabolitos por la orina, y el resto por las heces.

### DOSIS<sup>2</sup>:

**Niños 1 a 11 años: oral: Nota:** no se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de las dosis > 1 mg/kg/día o tratamiento más allá de 8 semanas.

- GERD sintomática: 10 mg una vez al día hasta por 8 semanas.
- Esofagitis: erosiva (alivio):  
< 29 kg: 10 mg 1 vez/día durante 8 semanas.  
≥ 20 kg: 10 a 20 mg 1 vez/día durante 8 semanas.
- Enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) (etiqueta canadiense): 10 mg 1 vez/día hasta por 8 semanas.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Adolescentes 12 a 17 años: oral:**

- GERD: 20 a 40 mg 1 vez/día por hasta 8 semanas.
- NERD: (etiqueta canadiense): 20 mg 1 vez/día durante 2 a 4 semanas; carencia de control sintomático después de 4 semanas justifica futura valoración.

**Adultos:**

**Oral:**

- Esofagitis erosiva (alivio): inicial: 20 a 40 mg q vez/día durante 4 a 8 semanas; si el alivio es incompleto, continuar por otras 4 a 8 semanas; mantenimiento; 20 mg 1 vez/día (los estudios controlados no exceden los 6 meses).
- NERD (etiqueta canadiense): inicial: 20 mg 1 vez/día durante 2 a 4 semanas; la carencia de control de síntomas después de 4 semanas justifica futura valoración; mantenimiento (en pacientes con tratamiento inicial exitoso): 20 mg 1 vez/día según sea necesario.
- GERD sintomática: 20 mg 1 vez/día durante 4 semanas; puede continuar con 4 semanas adicionales si persisten los síntomas.
- Erradicación de *H. pylori*:  
Etiqueta del fabricante: 40 mg 1 vez/día administrado con amoxicilina 1000 mg y claritromicina 500 mg 2 veces/día durante 10 días.  
Guías *American College of Gastroenterology*.  
Alergia no penicilínica: 40 mg 1 vez/día administrada con amoxicilina 1000 mg y

claritromicina 500 mg 2 veces/día durante 10 a 14 días.

Alergia a la penicilina: 40 mg 1 vez/día administrada con claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg 2 veces/día durante 10 a 14 días o 49 mg 1 vez/día administrada con subsalicilato de bismuto 525 mg y metronidazol 250 mg más tetraciclina 500 mg 4 veces/día durante 10 a 14 días.

Etiqueta canadiense: 20 mg 2 veces/día durante 7 días; requiere tratamiento combinado.

- Prevención de úlceras gástricas por AINE: 20 a 40 mg 1 vez/día hasta por 6 meses.
- Tratamiento de úlceras gástricas inducidas por AINE (etiqueta canadiense): 20 mg 1 vez/día durante 4 a 8 semanas.
- Enfermedades patológicas hipersecretoras (síndrome de Zollinger-Ellison): 40 mg 2 veces/día; ajustar el régimen a las necesidades individuales del paciente; se han administrado dosis hasta por 240 mg/día.

**IV:**

- Prevención de sangrado por úlcera péptica recurrente posendoscopia (uso no autorizado): IV: 80 mg en un lapso de 30 min, seguido de infusión de 8 mg/h durante 72 h, después 40 mg oral 1 vez/día durante 27 días adicionales.
- Tratamiento de GERD (corto plazo): 20 o 40 mg 1 vez/día durante  $\leq 10$  días; cambiar a tratamiento oral tan pronto como sea apropiado.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



**Ancianos:** No es necesario el ajuste de la dosis.

**Ajuste de la dosis en disfunción renal:** no es necesario el ajuste de la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños con trastorno hepático.

- Trastorno hepático leve a moderado: no es necesario el ajuste de la dosis.
- Trastorno hepático grave: la dosis no debe exceder 20 mg/día.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al esomeprazol, bencimidazoles sustituidos (p. ej., lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol), o a cualquier componente de la formulación

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

##### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de esomeprazol con cualquiera de los siguientes: delavirdina, erlotinib; nelfinavir, posaconazol.

##### Aumento del efecto/toxicidad

Esomeprazol puede incrementar las concentraciones/efectos de: benzodiazepinas (metabolizado por oxidación); sustratos de CYP2C19; metotrexato; raltegravir; saquinavir; tacrolimus (sistémico);

antagonistas de vitamina K; voriconazol.

Las concentraciones/efectos de esomeprazol pueden estar aumentados por: fluconazol; ketoconazol; ketoconazol (sistémico).

##### Disminución del efecto

Esomeprazol puede disminuir las concentraciones/efectos de: atazanavir, clopidogrel, etexilato dabigatrán; dasatinib; delavirdina; erlotinib; indinavir; sales de hierro; itraconazol; ketoconazol; ketoconazol (sistémico); mesalamina; micofenolato; nelfinavir; posaconazol.

Las concentraciones/efectos de esomeprazol pueden estar disminuidos por: inductores de CYP2C19 (fuerte); tipranavir.

##### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimentos: la absorción está disminuida 43% a 53% cuando se toma con alimentos.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

A menos que se especifique otra cosa, los porcentajes representan las reacciones adversas en ensayos clínicos que evalúan la formulación oral.

##### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (IV 11%; oral ≤ 8%).

##### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipertensión (≤ 3%), dolor torácico (> 1%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Sistema nervioso central: dolor (4%), mareo (oral > 1%; IV 3%), ansiedad (2%), insomnio (2%), pirexia (2%), fatiga (> 1%).

Dermatológicas: exantema (> 1%), prurito (IV ≤ 1%).

Endocrinas y metabólicas: hipercolesterolemia (2%).

Gastrointestinales: flatulencia (oral ≤ 5%; IV 10%), diarrea (oral ≤ 7%; IV 4%), dolor abdominal (oral ≤ 6%; IV 6%), náusea (oral ≤ 5%; IV 6%), dispepsia (oral > 1%; IV 6%), gastritis (≤ 6%), estreñimiento (oral 3%; IV 3%), vómito (≤ 3%), neoplasia GI benigna (> 1%), dolor epigástrico (> 1%), trastorno esofágico (> 1%), gastroenteritis (> 1%), decoloración de las mucosas Gastrointestinales (> 1%), gastrina sérica aumentada (> 1%), trastornos dentales (> 1%), xerostomía (> 1%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (4%).

Hematológicas: anemia (>1%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas (> 1%).

Locales: reacción en sitio de inyección (IV 2%).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgia (3%), dolor de espalda (> 1%), fractura (> 1%), artropatía (1%), mialgia (1%).

Respiratorias: infección de vías respiratorias (oral ≤ 9%; IV 1%), bronquitis (4%), sinusitis (oral ≤ 4%; IV 2%), tos (> 1%), rinitis (> 1%), disnea (1%).

Misceláneo: accidente/lesión (≤ 8%), infección viral (4%), alergia (2%), infección ótica (2%), hernia (> 1%), síndrome tipo influenza (1%).

**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

Rigidez abdominal, agresión, agitación, agranulocitosis, albuminuria, fosfatasa alcalina aumentada, alopecia, reacción/choque anafiláctico, angioedema, anorexia, exacerbación de la artritis, exacerbación del asma, pólipos/nódulos benignos, bilirrubinemia, visión borrosa, broncoespasmo, candidiasis (GI y genital), tumor carcinoide de estómago, linfadenopatía cervical, conjuntivitis, calambres, creatinina aumentada, cistitis, deshidratación, depresión, dermatitis, dismenorrea, disfagia, disuria, edema (incluyendo facial, periférico y lengua), dolor epigástrico, epistaxis, eritema multiforme, varices esofágicas, fibromialgia, bochorno, infección fúngica, retención gástrica, displasia GI, glucosuria, gota, ginecomastia, alucinaciones, hematuria, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, hepatitis, hiperhidrosis, hiperparatiroidismo, hipertonía, hiperuricemia, hipomagnecemia, hipoestesia, hipopotasemia, hiponatremia, impotencia, reacción en sitio de infusión (p. ej., eritema, edema), nefritis intersticial, ictericia, edema laríngeo, leucocitosis, leucopenia, malestar general, micción aumentada, migraña, debilidad muscular, nerviosismo, osteoporosis, otitis media, pancreatitis, pancitopenia, parestesia, dolor faringolaríngeo, faringitis, flebitis, fotosensibilidad, polimialgia reumática, poliuria, proteinuria, prurito anal, rinorrea,



rigidez, trastorno del sueño, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, taquicardia, trastornos del gusto, trombocitopenia, tromboflebitis, hormona estimulante de la tiroides aumentada, acúfenos, bilirrubina total aumentada, necrólisis epidérmica tóxica, temblor, urticaria, vaginitis, vértigo, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, cambios de peso.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

##### **Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

El uso de inhibidores de la bomba de protones incrementa el riesgo de infecciones gastrointestinales (p. ej., *Salmonella*, *Campulobacter*). El alivio de los síntomas no excluye la presencia de neoplasia gástrica. Se ha observado gastritis atrófica (por biopsia) con el tratamiento de omeprazol a largo plazo; esto también puede ocurrir con el esomeprazol. No hay reportes de células carcinoides tipo enterocromafines (ECL), displasia o neoplasia. La disfunción hepática grave puede requerir reducciones en la dosificación. No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del tratamiento IV > 10 días; la transición de tratamiento IV a oral debe realizarse tan pronto como sea posible. Se han observado índices de erradicación de *H. pylori* con terapia combinada a corto plazo ( $\leq 7$  días). El *American College of gastroenterology* recomienda tratamiento de 10 a 14 días (triple o cuádruple) para la erradicación de *H. pylori*.

**Parámetros de vigilancia** se recomiendan pruebas de susceptibilidad en pacientes en quienes el régimen no erradica el *H. pylori* (esomeprazol, claritromicina y amoxicilina). Vigilar por nuevo sangrado en pacientes con sangrado de úlcera péptica.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1658-1659.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ESPIRAMICINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Espiramicina

gérmenes sensibles. Se utiliza también en las infecciones protozoarias como la criptosporidiosis y la toxoplasmosis.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(4R,5S,6S,7R,9R,10R,16R)-  
 (11E,13E)-6-[(O-2,6-dideoxy-3-C-  
 methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-  
 (1 $\rightarrow$ 4)-(3,6-dideoxy-3-  
 dimethylamino- $\beta$ -D-  
 glucopyranosyl)oxy]-7-formylmethyl-  
 4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-  
 10-[(2,3,4,6-tetradeoxy-4-  
 dimetilamino-D-eritro-  
 hexopiranosil)oxi]oxaciclohexadeca-  
 11,13-dien-2-ona (Espiramicina I).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La espiramicina pertenece al grupo de antibióticos macrólidos y actúa a nivel del ribosoma bacteriano impidiendo la lectura de ARN mensajero.

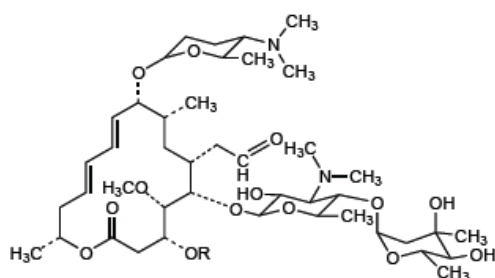
El espectro para la espiramicina es el siguiente:

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antibiótico macrólido

- Especies habitualmente sensibles (CMI 1 mg/l): Más del 90 % de las cepas de las siguientes especies son sensibles: *Streptococos*, *estafilococos* sensibles a meticilina, *Rhodococcus equi*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*, *moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *coxiella*, *chlamydia*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *leptoespiras*, *actinomices*, *eubacterias*, *porfiromonas*, *Mycoplasma hominis*.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>4</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Se utiliza de forma similar a la eritromicina en el tratamiento de las infecciones bacterianas por

- Especies moderadamente sensibles: El antibiótico es moderadamente sensible in vitro y se producirán resultados clínicos satisfactorios cuando las concentraciones de espiramicina en el lugar de infección sean superiores a la CMI. *Neisseria gonorrhoeae*, *vibrio*, *Ureaplasma*

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



*urealyticum*, *Legionella pneumophila*.

- Especies resistentes (CMI > 4 mg/l): Al menos un 50 % de las cepas son resistentes. *Estafilococos* resistentes a *meticilina*, *enterobacterias*, *pseudomonas*, *acinetobacter*, *nocardia*, *fusobacterias*, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae* y *parainfluenzae*.
- Especies sensibles inconstantemente: El porcentaje de resistencias es variable; en ausencia de antibiograma la sensibilidad es imprevisible. *Streptococcus pneumoniae*, *enterococos*, *Campylobacter coli*, *Clostridium perfringens*.

La espiramicina presenta actividad in vitro e in vivo en *Toxoplasma gondii*.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La espiramicina se absorbe de forma incompleta en el tubo digestivo y se distribuye ampliamente en los tejidos. Una dosis oral de 6 millones de U produce una concentración sanguínea máxima de 3.3 µg/mL al cabo de 1.5 a 3 h; tiene una semivida de eliminación alrededor de 5 a 8 h. Se alcanzan concentraciones elevadas en los tejidos que persisten durante un tiempo después de que la concentración plasmática haya disminuido a valores bajos, pero no difunde al LCR de forma apreciable. La espiramicina se metaboliza en el hígado a metabolitos activos;

cantidades sustanciales se excretan por la bilis y cerca del 10% por la orina. Se distribuye en la leche materna.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Se administra por vía oral como base y por vía rectal o intravenosa como adipato.

La dosis habitual en adultos es de 6 a 9 millones de U/día, por vía oral, en 2 o 3 tomas. Dosis de hasta 15 millones de U/día se administran en dosis fraccionadas en las infecciones graves. Una dosis de 1.5 millones de U de espiramicina puede administrarse en perfusión intravenosa lenta cada 8 h; en las infecciones graves, la dosis puede duplicarse. En niños se administran 150,000 a 300,000 U/kg/día, en dosis fraccionadas, pro vía oral.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Hipersensibilidad a la espiramicina, cualquier antibiótico macrólido o a cualquier componente de la formulación. Uso concomitante con pimozida o cisaprida.<sup>2</sup>

Debe evitarse el consumo de espiramicina y sus derivados en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco o en pacientes que han desarrollado previamente ictericia. Todas las formas de espiramicina deben utilizarse con precaución en





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



pacientes con enfermedades o insuficiencia hepáticas; en estos pacientes es mejor evitar el consumo de estolato. Los tratamientos repetidos con estolato o la administración durante períodos superiores a 19 días aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. La espiramicina puede agravar la debilidad muscular que se presenta en pacientes con miastenia grave. La espiramicina debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o prolongación del intervalo QT.<sup>1</sup>

La espiramicina puede dificultar algunas pruebas diagnósticas, entre ellas la determinación de catecolaminas y de 17-hidroxycorticosteroides en orina. También se ha asociado con resultados falsos positivos en la determinación de la aspartato aminotransferasa sérica cuando se determina por colorimetría, aunque también se produce una elevación real de esta enzima debida a la hepatotoxicidad, especialmente con estolato.<sup>1</sup>

La espiramicina es irritante; las soluciones administradas por vía parenteral deben diluirse convenientemente y administrarse en perfusión intravenosa durante 20 a 60 min para disminuir la incidencia de tromboflebitis. También es más probable que la perfusión rápida se asocie a arritmias o hipotensión.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

**Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de espiramicina con cualquiera de los

siguientes: arteméter; BCG; cisaprida; etexilato de dabigatrán; disopiramida; dronedarona; everolimus; antibióticos lincosamida; lumefantrina; nilotinib; pimozida; quinina; silodosina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; ziprasidona.

**Aumento efecto/toxicidad**

La espiramicina puede incrementar las concentraciones/efectos de: alfentanilo; agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicas); agentes antineoplásicos (alcaloides de la vinca); benzodiazepinas (metabolizada por oxidación); buspirona; antagonistas de los canales de calcio; carbamazepina; glucósidos cardíacos; cilostazol; cisaprida; clozapina; colchicina; corticosteroides (sistémicos); sustratos e CYP3A4: etexilato de dabigatrán; disopiramida; dronedarona; eletriptán; eplerenona; derivados de la ergotamina; everolimus; fentanilo; fexofenadina; inhibidores de la reductasa HMG-CoA; sustratos de P-glucoproteína; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; pimecrolimus; pimozida; agentes que prolongan la QT<sub>c</sub>; quinidina; quinina; repaglinida; derivados de la rifamicina; rivaroxaban; salmeterol; saxagliptina; inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina; silodosina; sirolimus; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); tacrolimus (tópico); temsirolimus; tetrabenazina; derivados de la teofilina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona; zopiclona.

Las concentraciones/efectos de espiramicina pueden estar aumentados por: altuzosina, agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); gadobutrol; lumefantrina; nilotinib; inhibidores de P-glucoproteína; quinina.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



### Disminución del efecto

Espiramicina puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; clopidogrel; vacuna antitiroidea; zafirlukast.

Las concentraciones/efectos de espiramicina pueden estar disminuidas por: inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; atavirina; hierbas (inductores de CYP3A4); antibióticos de lincosamida; inductores de P-glucoproteína.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol (puede disminuir la absorción de espiramicina o aumentar los efectos de etanol).

Alimentos: concentraciones séricas de espiramicina pueden estar alteradas si se toman con alimentos (dependiente de formulación).

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones de espiramicina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

Frecuencia no definida. La incidencia puede variar con la formulación.

- Cardiovasculares: prolongación de QT<sub>c</sub>, taquiarritmia helicoidal, ventricular arritmia, taquicardia ventricular.
- Sistema nervioso central: convulsión.
- Dermatitis: prurito, exantema.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, estenosis pilórica hipertrófica infantil, náusea, candidosis oral, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, vómito.
- Hepáticas: ictericia colestática (más común con estolato), hepatitis, pruebas de función hepática anormales.

- Locales: flebitis en el sitio de la inyección, tromboflebitis.
- Neuromusculares y esqueléticas: debilidad.
- Óticas: pérdida de la audición.
- Misceláneo: reacciones alérgicas, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad, urticaria.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 373.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ESPIRONOLACTONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Espironolactona

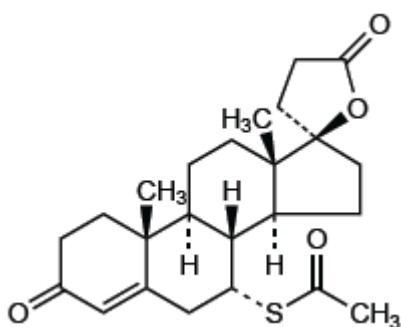
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

$\gamma$ -Lactona del ácido 3-(7-acotiltio-17 $\beta$ -hidroxi-3-oxo-4-androsten-17 $\alpha$ -il)propiónico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Bloqueador selectivo de la aldosterona; Diurético bloqueador de potasio.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Manejo del edema asociado con excreción excesiva de aldosterona; hipertensión, hiperaldosteronismo primario, hipopotasemia, cirrosis hepática acompañada de edema y

ascitis; síndrome nefrítico, falla cardíaca grave para aumentar la sobriedad y reducir la hospitalización cuando se añade a la terapia estándar.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La espironolactona inhibe los efectos de la aldosterona sobre los túbulos renales distales. A diferencia del triamtereno y de la amilorida, la espironolactona ejerce sus efectos sólo en presencia de la aldosterona, siendo sus efectos más pronunciados en casos de hiperaldosteronismo. El antagonismo a la aldosterona estimula la secreción de sodio, cloro y agua y reduce la secreción de potasio. La espironolactona no altera los mecanismos de transporte renal ni la actividad de la anhidrasa carbónica. La espironolactona tiene una modesta actividad antihipertensiva cuyo mecanismo se desconoce. Es posible que este efecto sea debido a la capacidad del fármaco para inhibir los efectos de la aldosterona en el músculo liso arteriolar, alterando el gradiente de sodio a través de la membrana celular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La espironolactona se absorbe bien en el tubo digestivo, con una biodisponibilidad de alrededor del 90%. Se une aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas.



La espironolactona se metaboliza extensamente a una serie de metabolitos, como la canrenona y la tiometilespironolactona  $7\alpha$ ; ambos son activos desde el punto de vista farmacológico. El principal

metabolito es la tiometilespironolactona  $7\alpha$ , aunque no está claro hasta qué punto las acciones de este diurético dependen de la sustancia original o de sus metabolitos.

La espironolactona se excreta principalmente por la orina y también por las heces, en forma de metabolitos. Todos atraviesan la barrera placentaria y la canrenona se distribuye en la leche materna.

## DOSIS<sup>2</sup>:

### Niños:

Diurético, hipertensión (uso no autorizado): niños 1 a 17 años: inicial: 1 mg/kg/día divididos cada 12-24 horas (dosis máxima: 3.3 mg/kg/día, hasta 100 mg/día).

Diagnóstico de aldosteronismo primario (uso no autorizado): 125 a 375 mg/m<sup>2</sup>/día divididos en dosis.

### Adultos:

Edema: 25 a 200 mg/día divididos en 1 a 2 dosis.

Hipopotasemia: 25 a 100 mg diarios.

Hipertensión: 25 a 50 mg/día divididos en 1 a 2 dosis.

Diagnóstico de aldosteronismo primario: prueba larga: 400 mg diarios durante 3 a 4 semanas; prueba corta: 400 mg diarios durante 4 días; se mantiene hasta la

corrección quirúrgica: 100 a 400 mg/día divididos en 1 a 2 dosis.

Falla cardíaca grave (clase III-IV de NYHA; con inhibidor de ECA y un diurético de asa  $\pm$  digoxina): 12.5 a 25 mg/&día, dosis diaria máxima: 50 mg. Si la dosis de 25 mg una vez al día no se tolera, reducir a 25 mg cada tercer día.

**Nota:** si el potasio > 5 mEq/L o creatinina sérica > 4 mg/dL, suspender o interrumpir la terapia.

Acné en mujeres (uso no autorizado): 25 a 200 mg una vez al día.

Hirsutismo en mujeres (uso no autorizado): 50 a 200 mg/día divididos en 1 a 2 dosis.

### Adultos mayores:

Indicación específica: inicial: 12.5 a 50 mg/día divididos en 1 a 2 dosis, aumentar de 25 a 50 mg cada 5 días según sea necesario; ajustar por la disfunción renal.

### Intervalo de la dosificación en disfunción renal.

Falla cardíaca:  $Cl_{cr}$  31 a 50 mL/min: disminuir la dosis inicial a 12.5 mg una vez al día.

$Cl_{cr}$  < 30 mL/min: no se recomienda.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

No debe utilizarse espironolactona en enfermos con hiperpotasemia o insuficiencia renal grave. Se utilizará con precaución en pacientes con mayor riesgo de hiperpotasemia; éstos incluyen los de edad avanzada, los que presentan diabetes y los que tienen algún grado de insuficiencia renal o



hepática. También se utilizará con precaución en los enfermos con probabilidades de presentar acidosis. Se determinarán periódicamente los valores séricos de electrolitos y de nitrógeno ureico en sangre.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

La espironolactona puede aumentar los niveles/efectos de inhibidores de la ECA, amifostina, cloruro de amonio, antihipertensivos, glucósidos cardíacos, digoxina, agentes hipotensores, agentes de bloqueo neuromuscular (no despolarizantes); rituximab.

Los niveles/efectos de la espironolactona pueden aumentarse por: bloqueadores de los receptores de angiotensina II; diazóxido, drospirenona, eplerenona, hierbas (propiedades hipotensivas); inhibidores de la MAO, agentes antiinflamatorios no esteroideos, pentoxifilina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, sales de potasio, análogos de prostaciclina, tolvaptán.

#### **Disminución del efecto**

La espironolactona puede disminuir los niveles/efectos de: agonistas alfa/beta, glucósidos cardíacos, mitotano, quinidina.

Los niveles/efectos de espironolactona pueden disminuirse por: hierbas (propiedades hipertensivas); metilfenidato, agentes antiinflamatorios no esteroideos; yohimbina.

#### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: aumenta el riesgo de ortostasis.

Alimento: el alimento aumenta la absorción.

Herbolaria/nutraceuticos: evitar el regaliz natural (debido a su actividad mineralocorticoide).

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

No siempre se define la frecuencia.

Cardiovasculares: vasculitis.

Sistema nervioso central: ataxia, confusión, somnolencia, fiebre por medicamentos, fatiga, cefalea, letargo.

Dermatológicas: eosinofilia, erupciones cutáneas maculopapulares o eritematosas.

Endocrinas y metabólicas: ginecomastia (hombres 9%), dolor mamario (2%), hiperpotasemia (serias; 2%), deshidratación, acidosis metabólica hiperclorémica en cirrosis hepática descompensada, cirrosis, hiponatremia, impotencia, menstruaciones irregulares, amenorrea, sangrado postmenopáusico.

Gastrointestinales: anorexia, retortijones, diarrea, gastritis, náusea, ulceración, vómito, xerostomía.

Hematológicas: agranulocitosis.

Hepáticas: toxicidad colestásica/hepatocelular.

Renal: aumento del BUN, disfunción renal, falla renal.

Misceláneo: reacción anafiláctica, cáncer de mama, agravamiento de la voz.



## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

### **Factor de riesgo durante el embarazo: C.**

Vigilar el potasio sérico de cerca en los pacientes que reciben tratamiento por falla cardíaca. Evitar los suplementos de potasio, sustituidos de la sal que contiene potasio, una dieta rica en potasio u otros medicamentos que pueden producir hiperpotasemia. Las cantidades excesivas pueden llevar a diuresis profunda con pérdida de líquidos y electrolitos; se requiere una supervisión médica y la evaluación de la dosis, corregir las alteraciones electrolíticas; ajustar la dosis para evitar deshidratación. En cirrosis, evitar desequilibrios ácido-base que pueden llevar a encefalopatía hepática. La ginecomastia está relacionada con la dosis y duración de la terapia. Suspender su uso antes del cateterismo de la vena adrenal. Cuando se evalúa a un paciente con falla cardíaca con respecto al tratamiento con espironolactona, la creatinina debe ser  $\leq 2.5$  mg/dL en hombres y  $\leq 2$  mg/dL en mujeres y potasio  $< 5$  mEq/L. Suspender o interrumpir la terapia si el potasio sérico es  $> 5$  mEq/L o creatinina sérica  $> 4$  mg/dL. **[Advertencia en la caja de EU]: ha mostrado ser tumorigénico en estudios animales de toxicidad crónica. Evitar su uso innecesario.**

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1416-1419..
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 604-606.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 391.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ESTAVUDINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Estavudina

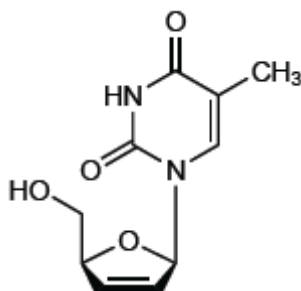
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

1-(2,3-Didesoxi-β-D-glicero-pent-2-enofuranosil)timina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>4</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

La estavudina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa relacionado con la timidina con actividad frente a los retrovirus, como el VIH. Se utiliza en el tratamiento de la infección por VIH, frecuentemente con otros antirretrovíricos. De todos modos, no se recomienda su administración con zidovudina.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La estavudina inhibe la replicación del VIH en células humanas in-vitro. La estavudina es fosforilada por quinasas celulares al compuesto activo, la estavudina-trifosfato. La estavudina-trifosfato inhibe la replicación del VIH por dos mecanismos conocidos:

1. inhibición de la transcripción reversa del HIV por competición con el sustrato natural, la deoxitimidina trifosfato
2. inhibe la síntesis de ADN viral mediante la terminación de la cadena debido a la falta de grupo 3- hidroxil necesario para la elongación de la cadena. La estavudina trifosfato es además un inhibidor débil de la ADN polimerasa  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de los mamíferos y reduce marcadamente la síntesis de ADN mitocondrial.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La estavudina se absorbe rápidamente después de su administración oral y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 1 h; su biodisponibilidad es del 86%. Su administración con alimentos retrasa, pero no reduce, su absorción. La estavudina atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo una relación LCR: plasma en torno a 0.4 después de 4 h. la unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. La estavudina se metaboliza en el interior de las células para dar una



molécula antivírica trifosforilada. La semivida de eliminación intracelular del trifosfato de estavudina se ha estimado en 3.5 h in vitro. Cerca del 40% de la dosis se excreta por la orina mediante secreción tubular activa y filtración glomerular. La estavudina se elimina por hemodiálisis.

## DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

**Neonatos (nacimiento hasta los 13 días):** 0.5 mg/kg cada 12 h.

**Niños:**

≥ 14 días y < 30 kg: 1 mg/kg cada 12 h.

≥ 30 kg: revisar la dosificación para adultos.

**Adultos:**

< 60 kg: 30 mg cada 12 h.

≥ 60 kg: 40 mg cada 12 h.

**Ajuste de la dosis por toxicidad:** Si se presentan síntomas de neuropatía periférica suspender hasta que se resuelvan los síntomas. El tratamiento se puede reanudar al 50% de la dosis recomendada. Si los síntomas recurren con la dosis más baja, se debe considerar la suspensión permanente.

**Ajuste de la dosis en disfunción renal:**

Niños: no se cuenta con recomendaciones específicas. Se debe considerar la reducción en la dosis o el aumento del intervalo de la dosificación.

Adultos:

$Cl_{cr} > 50$  mL/min:

< 60 kg: 30 mg cada 12 h.

≥ 60 kg: 40 mg cada 12 h.

$Cl_{cr} > 26-50$  mL/min:

< 60 kg: 15 mg cada 12 h.

≥ 60 kg: 20 mg cada 12 h.

$Cl_{cr} 10-25$  mL/min.; hemodiálisis (administrar la dosis después de la hemodiálisis en el día de diálisis):

< 60 kg: 15 mg cada 24 h.

≥ 60 kg: 20 mg cada 24 h.

Adultos mayores: los adultos mayores deben vigilarse de cerca por la aparición de signos y síntomas molestos de neuropatía periférica; la dosis se debe ajustar cuidadosamente a la función renal.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

La estavudina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de neuropatía periférica y suspender el tratamiento si ésta se desarrolla; si los síntomas desaparecen con la suspensión, la dosis de estavudina debe reducirse a la mitad. El tratamiento con estavudina se asocia en ocasiones a acidosis láctica y debe interrumpirse si se produce un aumento rápido de la concentración de aminotransferasa, hepatomegalia progresiva o esteatosis, o acidosis metabólica o láctica de etiología desconocida. La estavudina debe administrarse con precaución en los enfermos con hepatomegalia u otros factores de riesgo de hepatopatía. Los pacientes con hepatitis B o C crónica que son tratados con un tratamiento antirretrovírico combinado tiene riesgo elevado de presentar efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Los pacientes con antecedentes de pancreatitis han de ser controlados estrictamente por si aparecen síntomas de pancreatitis durante el





tratamiento con estavudina. Debe evitarse en lo posible el tratamiento simultáneo con otros fármacos capaces de causar pancreatitis o neuropatía periférica. La estavudina debe utilizarse con precaución y disminuirse la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.<sup>1</sup>

Vigilar las pruebas de funcionamiento hepático y las pruebas de funcionamiento renal; signos y síntomas de neuropatía periférica; vigilar la carga viral y la cuenta de CD4.<sup>2</sup>

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

La activación intracelular de la estavudina y, en consecuencia, su efecto antivírico, pueden ser inhibidos por la zidovudina, la doxorubicina, y la ribavirina.

La administración de estavudina con otros fármacos que causan pancreatitis o neuropatía periférica debe evitarse en la medida de lo posible. La combinación de hidoxicarbamida y didanosina, si se administra con estavudina, puede conllevar un alto riesgo de efectos adversos, que incluyen hepatotoxicidad, neuropatía periférica y pancreatitis (mortal y no mortal).

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

La estavudina produce neuropatía periférica dependiente de la dosis. Puede producir un aumento de la concentración de las enzimas hepáticas y, en raras ocasiones, hepatitis o insuficiencia hepática. Se han notificado pancreatitis y puede producirse la muerte, sobre todo cuando la estavudina se ha

administrado con hidoxicarbamida y didanosina.

Otros efectos adversos descritos en pacientes que tomaban estavudina son astenia, dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad y síndrome similar a la gripe; mareos, cefalea e insomnio; dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos; neutropenia y trombocitopenia; artralgias y mialgias; cambios del estado de ánimo; disnea; prurito y erupciones cutáneas, y linfadenopatías y neoplasias.

Se ha relacionado la acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis y hepatomegalia aguda, con el tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Han subido informes sobre debilidad motriz, particularmente acompañando a acidosis láctica, asociada al tratamiento con estavudina.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo: C.**

Usar con precaución en pacientes que han presentado hipersensibilidad previa a la zidovudina, didanosina, zalcitabina, supresión preexistente de médula ósea, insuficiencia renal (se recomienda ajustar la dosis), disfunción hepática o neuropatía periférica. La neuropatía periférica puede ser el efecto adverso limitante de la dosis; si la neuropatía recurre después de interrumpir y reiniciar la terapia (con una dosis menor), se debe considerar suspenderlo permanentemente. La zidovudina no debe combinarse con la estavudina.

**[Advertencia en la caja de EU]: se han reportado casos de acidosis**



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**láctica y hepatomegalia grave en combinación con esteatosis por el uso de estavudina, incluyendo casos fatales;** la terapia combinada con didanosina puede aumentar el riesgo; se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo para enfermedad hepática (aunque se ha presentado acidosis en pacientes sin factores de riesgo para enfermedad hepática, el riesgo aumenta en el género femenino, obesidad, embarazo o exposición prolongada). Suspender el tratamiento en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio de acidosis láctica o hepatotoxicidad. Se ha reportado debilidad motora grave (similar al síndrome de Guillain-Barré) (incluyendo casos fatales, usualmente en asociación con acidosis láctica); el fabricante recomienda suspenderlo si se presenta debilidad motora (con o sin acidosis láctica). Puede producir la redistribución de la grasa (p. ej. joroba de búfalo, desgaste periférico con aumento de la circunferencia de la cintura, apariencia cushingoide). Los pacientes pueden desarrollar síndrome de reconstitución inmunológica lo que resulta en una respuesta inflamatoria a una infección oportunista indolente o residual; se requiere una evaluación y tratamiento más detallados. **[Advertencia en la caja de EU]: se ha presentado pancreatitis (incluyendo algunos casos fatales) durante la terapia combinada con didanosina.** Suspender la terapia de estavudina y didanosina, y cualquier otro agente tóxico para el páncreas en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, se debe tener mucho

cuidado si se reinicia la estavudina; vigilar de cerca y no usar el esquema de didanosina. Se debe usar con precaución y en combinación con interferón alfa con o sin ribavirina en pacientes coinfectados por VHB/VHC; vigilar de cerca a los pacientes con descompensación hepática, anemia o neutropenia; puede llegar a ser necesaria la reducción de la dosis o la suspensión del interferón y/o ribavirina. La terapia combinada con didanosina e hidroxiurea puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, pancreatitis o neuropatía periférica grave; evitar la combinación de estavudina e hidroxiurea.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1007.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 606-607.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 907-908.
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ESTRADIOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Estradiol.

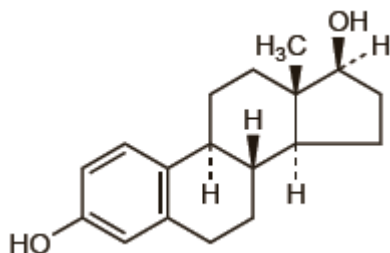
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Estratri-1,3,5(10)-trieno-3-17 $\beta$ -diol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Derivado de estrógenos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>4</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a intensos asociados con menopausia; tratamiento de atrofia vulvar y vaginal; hiposterogenismo (debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria); cáncer de próstata (paliación), cáncer mamario (paliación), osteoporosis (profilaxis); sangrado uterino anormal debido a desequilibrio hormonal; síntomas urogenitales posmenopáusicos de

vías urinarias bajas (urgencia urinaria, disuria).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El estradiol es clasificado como un estrógeno humano. El estradiol es el estrógeno por excelencia, además de ser la hormona más activa producida por los ovarios. Los estrógenos endógenos están involucrados en ciertas funciones del útero y órganos relacionados, incluyendo la proliferación del endometrio y los cambios cíclicos en el cuello del útero y en la vagina. Se sabe que los estrógenos juegan un importante rol en la mantención de la masa ósea y en el metabolismo de las grasas. Además, los estrógenos pueden afectar también el sistema nervioso autónomo y pueden tener acciones psicotrópicas positivas indirectas. La didrogesterona es un progestágeno activo por vía oral, que presenta una actividad comparable a la progesterona administrada por vía parenteral. En el contexto de la terapia de reemplazo hormonal, la didrogesterona produce un endometrio secretor maduro en un útero preparado por estrógenos. De esta manera, protege contra el riesgo aumentado de hiperplasia endometrial y/o carcinogénesis de origen estrogénico, sin efectos adversos androgénicos.



## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

En general, el estradiol y otros estrógenos se absorben rápidamente en el tubo digestivo y a través de la piel o las membranas mucosas. Sin embargo, los estrógenos naturales no conjugados, como el estradiol, sufren un intenso metabolismo de primer paso en el tubo digestivo y en el hígado tras una dosis oral. En consecuencia, por lo general, no son activos por vía oral, aunque un preparado micronizado de estradiol tiene suficiente biodisponibilidad (3 a 5%) para ser activo por vía oral. El estradiol se metaboliza en parte a estrógenos menos activos como el estriol y la estrona. Los estrógenos sintéticos producidos por alquilación de la posición C17, como el etinilestradiol, se metabolizan más lentamente y son, en consecuencia, activos por vía oral. Los estrógenos conjugados, que son esencialmente metabolitos de los estrógenos, también son activos por vía oral ya que son hidrolizados por enzimas de la parte inferior del tubo digestivo, lo que permite la absorción del estrógeno activo. La utilización por vía vaginal, transdérmica, intranasal, o parenteral de los estrógenos también evita el metabolismo hepático de primer paso. Las concentraciones plasmáticas de estradiol alcanzan el valor máximo entre 1.5 y 2 h después de una dosis oral y, de nuevo, aproximadamente al cabo de 8 h, a causa de la recirculación enterohepática. Los ésteres del

estradiol se hidrolizan rápidamente a estradiol libre cuando se administran por vía oral. Tras una inyección intramuscular de los ésteres, se prolonga la absorción. Los estrógenos se unen ampliamente a proteínas plasmáticas. Los estrógenos se unen principalmente a la globulina fijadora de hormonas sexuales. Por el contrario, el etinilestradiol se une mayoritariamente a la albúmina. Los estrógenos se metabolizan en el hígado. Se forman diversos conjugados de sulfato y glucurónido, que se excretan por la orina y la bilis. Los excretados por la bilis experimentan recirculación enterohepática o se excretan por las heces.

## DOSIS<sup>2</sup>:

Todas las dosis necesitan ajuste con base en la respuesta del paciente.

Oral:

- Cáncer de próstata (dependiente de andrógeno, inoperable, progresivo): 10 mg 3 veces/día durante por lo menos 3 meses.
- Cáncer mamario (inoperable, progresivo en pacientes seleccionados de manera adecuada): 10 mg 3 veces/día durante por lo menos 3 meses.
- Profilaxis de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: 0.5 mg/día en régimen cíclico (3 semanas sí y 1 semana no).
- Hipoestrogenismo femenino (debido a hipogonadismo,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



castración o insuficiencia ovárica primaria): 1 a 2 mg/día; titular según sea necesario para controlar síntomas usando la dosis mínima para el tratamiento de mantenimiento.

- Síntomas vasomotores moderados a intensos asociados con menopausia: 1 a 2 mg/día, ajustar según sea necesario para limitar síntomas; la administración debe ser cíclica (3 semanas sí, 1 semana no). reevaluar a los pacientes con intervalos de 3 a 6 meses para determinar si el tratamiento es aún necesario

IM:

- Cáncer de próstata: valerato:  $\geq$  30 mg o más cada 1 a 2 semanas.
- Síntomas vasomotores moderados a intensos asociados con menopausia:  
Cipionato: 1 a 5 mg cada 3 a 4 semanas.  
Valerato: 10 a 20 mg cada 4 semanas.
- Hipoestrogenismo femenino (debido a hipogonadismo):  
Cipionato: 1.5 a 2 mg mensual.  
Valerato: 10 a 20 mg cada 4 semanas.

Parche, uno por semana:

- Síntomas vasomotores intensos asociados con menopausia, atrofia vulvar y vaginal asociada con menopausia, hipoestrogenismo femenino (Clamara®): Aplicar parche de 0.025 mg/día, uno por semana. Ajustar las dosis según sea necesario para controlar los

síntomas. Reevaluar a las pacientes con intervalos de 3 a 6 meses para determinar si el tratamiento es aún necesario.

- Profilaxis de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:  
Clamara®: aplicar parche una vez por semana; dosis mínima efectiva 0.025 mg/día; ajustar respuesta al tratamiento con marcadores bioquímicos y densidad mineral ósea.  
Menostar®: aplicar parche una vez por semana. En mujeres con útero, también administrar una progestina durante 14 días cada 6 a 12 meses.

Parche, dos veces por semana:

- Síntomas vasomotores moderados a intensos asociados con menopausia, atrofia vulvar/vaginal, hipogonadismo femenino: ajustar la dosis más baja posible para controlar los síntomas, ajustar la dosis después del primer mes de tratamiento con intervalos de 3 a 6 meses para disminuir o suspender el medicamento.  
Alora®, Estraderm®, Vivelle-Dot®: aplicar parche de 0.05 mg 2 veces por semana.  
Vivelle®: aplicar parche de 0.0375 mg 2 veces por semana.
- Prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas:  
Alora®, Vivelle®, Vivelle-Dot®: aplicar parche de 0.025 mg 2 veces por semana, incrementar dosis según sea necesario.  
Estraderm®: aplicar parche de 0.05 mg 2 veces por semana.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Anillo vaginal (Femring®): síntomas vasomotores de moderados a intensos asociados con menopausia; atrofia vulvar/vaginal: 0.05 mg intravaginalmente, después de la inserción, el anillo debe permanecer en el sitio durante 3 meses; la dosis se puede aumentar a 0.1 mg si es necesario.

#### Ajuste de dosis en disfunción hepática:

- Trastorno hepático leve a moderado: se recomienda reducir dosis de estrógenos.
- Trastorno hepático grave: no se recomienda.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a estradiol o a cualquier componente de la formulación; sangrado vaginal anormal no diagnosticado; antecedentes de tromboflebitis actual o trastornos venosos tromboembólicos (incluidos DVT, PE); enfermedad arterial tromboembólica activa o reciente (en un período de 1 año) (p. ej., evento vascular cerebral, IM); carcinoma mamario, excepto en pacientes seleccionados tratados por enfermedad metastásica; tumor dependiente de estrógeno; disfunción o enfermedad hepática; porfiria; embarazo.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

##### Aumento del efecto/toxicidad

Estradiol (sistémico) puede incrementar las

concentraciones/efectos de: corticosteroides (sistémicos); ropinirol; tripanavir.

Las concentraciones/efectos de estradiol (sistémico) pueden aumentarse por: hierbas (propiedades estrogénicas; inhibidores de la P-glicoproteína).

##### Disminución del efecto

El estradiol (sistémico) puede disminuir las concentraciones/efectos de: anastrozol, saxagliptina; somatropina; productos tiroideos.

Las concentraciones/efectos de estradiol (sistémico) pueden estar disminuidos por: inductores de CYP1A2 (fuerte); inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); peginterferón alfa/2v; inductores de P-glicoproteína; tripanavir.

##### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol (el uso rutinario incrementa la concentración de estrógeno y riesgo de cáncer mamario).

El etanol también puede aumentar el riesgo de osteoporosis.

Alimentos: la absorción de ácido fólico puede estar disminuida.

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones. Las hierbas con propiedades estrogénicas pueden aumentar el efecto adverso/tóxico de los derivados de estrógeno; los ejemplos incluyen alfalfa, cohosh negro, sanguinariato, lúpulo, kudzu, regaliz, trébol rojo, palma enana americana, frijol de soya, tomillo, camote silvestre, yuca.



### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Los efectos adversos del estradiol y otros estrógenos están relacionados, en parte, con la dosis y la duración del tratamiento, y con el sexo y la edad del paciente. Además los efectos adversos pueden modificarse por la administración de un progestágeno en los anticonceptivos orales combinados o el THR de la menopausia. Lo que no está tan claro es si los efectos adversos de los estrógenos naturales y los de los sintéticos difieren, y si están influidos por la vía de administración.

El uso de estrógenos en niñas puede causar el cierre prematuro de las epífisis, lo que se traduce en una menor altura en la edad adulta.

Las grandes dosis de estrógenos utilizadas en el tratamiento paliativo del cáncer también se han asociado a náuseas, retención de líquidos, trombosis venosa y arterial, e ictericia colestática. En los hombres, provocan impotencia y efectos feminizantes como ginecomastia. En las mujeres, pueden causar hemorragia por privación y, cuando se utilizan para el cáncer de mama, han causado hipercalcemia y dolor óseo.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

Consideraciones cardiovasculares relacionadas: **[Advertencia en la**

**caja de EU]: no deben usarse estrógenos con o sin progestina para prevenir coronariopatía.**

Usar con cautela con enfermedad o disfunción cardiovascular. Puede incrementar los riesgos de hipertensión, infarto de miocardio (MI), evento vascular cerebral, embolia pulmonar (PE) y trombosis venosa profunda; la incidencia de estos efectos demostró estar significativamente aumentada en mujeres postmenopáusicas que tomaban estrógenos equinos conjugados (CEE) en combinación con acetato de medroxiprogesterona (MPA). También se ha reportado MI no fatal, PE y tromboflebitis en varones que tomaban elevadas dosis de CEE (p. ej., para cáncer de próstata). Los compuestos de estrógenos se asocian por lo general con efectos lipídicos como aumento de colesterol HDL y disminución de colesterol LDL. También se pueden elevar los triglicéridos; usar con cautela en pacientes con defectos familiares del metabolismo lipoproteico. Cuando sea posible, discontinuar los estrógenos por lo menos 4 semanas antes de y durante 2 semanas después de cirugía electiva asociada con aumento del riesgo de tromboembolia o durante períodos de inmovilización prolongada.

Consideraciones neurológicas **[Advertencia en la caja de EU]: el riesgo de demencia puede aumentar en mujeres postmenopáusicas;** se observó aumento de la incidencia en mujeres  $\geq 65$  años de edad que



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



tomaban CEE sólo o en combinación con MPA. Consideraciones relacionadas con cáncer: **[Advertencia en la caja de EU]: los estrógenos sin oposición pueden incrementar el riesgo de carcinoma del endometrio en mujeres posmenopáusicas con útero intacto. Deben efectuarse medidas diagnósticas adecuadas, incluidas las muestras de endometrio si están indicadas, para descartar neoplasias en todos los casos de sangrado vaginal anormal no diagnosticado. El uso de progestina debe considerarse cuando se administren estrógenos a mujeres posmenopáusicas con útero intacto.** Los estrógenos pueden exacerbar la endometriosis. La transformación maligna de implantes residuales del endometrio se ha reportado después de histerectomía con tratamiento de estrógenos solos. Considerar agregar una progestina a mujeres con endometriosis residual después de histerectomía. Los estrógenos pueden incrementar el riesgo de cáncer mamario. Se nota un aumento de cáncer mamario en mujeres posmenopáusicas que tomaban CEE en combinación con MPA. Se observó un pequeño aumento del riesgo en el tratamiento con estrógenos solos en estudios de observación. También se reportó incremento de mamogramas anormales durante el tratamiento con estrógenos y progestina. El estrógeno puede dar lugar a hipercalcemia. Los estrógenos pueden ocasionar trombosis

vascular de la retina, interrumpir de forma permanente si se observan lesiones vasculares retinianas o papiledema a la exploración. Usar con cautela en pacientes con enfermedades que pueden exacerbarse con retención de líquidos, incluyendo asma, epilepsia, migraña, diabetes o disfunción renal. Emplear con precaución en pacientes con antecedentes de hipocalcemia, SLE, emangiomas hepáticos, porfiria (su uso está contraindicado con ciertos productos), endometriosis y enfermedad de vías biliares. Utilizar con cautela con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso previo de estrógenos o embarazo. Cuando solo se usa para prevenir la osteoporosis en mujeres con riesgo significativo, debe considerarse el tratamiento no estrogénico. En ancianos su uso puede no ser adecuado debido al potencial de aumentar el riesgo de cáncer mamario y cánceres de endometrio, además de la carencia de cardioprotección demostrada (criterios de Beers). No se han establecido en pacientes pediátricos su seguridad y eficacia. Antes de la pubertad, los estrógenos pueden ocasionar cierre prematuro de la epífisis, desarrollo prematuro de glándulas mamarias en niñas y ginecomastia en varones. También se puede inducir el sangrado vaginal y la cornificación de la vagina en niñas.

**[Advertencia en la caja de EU]: usar estrógenos con o sin progestina con la duración más breve posible con la menor dosis efectiva acorde con las metas del**





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**tratamiento.** Antes de prescribir estrógenos a mujeres posmenopáusicas deben sopesarse los riesgos y beneficios para cada paciente. Informar a las mujeres sobre los riesgos y beneficios, así como los posibles efectos de la progestina cuando se agrega tratamiento con estrógeno. Efectuar valoraciones periódicas de riesgo/beneficio.

El parche transdérmico puede contener metal conductor (p. ej., aluminio); remover el parche antes de MRI.

Anillo vaginal: El uso del anillo vaginal puede no ser adecuado en mujeres con vagina estrecha, estenosis de la vagina, infecciones vaginales, prolapso cervical, rectoceles, cistoceles u otras enfermedades que puedan incrementar el riesgo de irritación vaginal, ulceración o incremento de riesgo de expulsión. Retirar el anillo en caso de ulceración, erosión o adherencia a la pared vagina; no reinsertar hasta que haya alivio completo. Asegurar la colocación correcta del anillo para evitar la inserción inadvertida en la vejiga.

3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 2097-2100.
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1861-1865.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 608-611.



## ESTREPTOQUINASA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Estreptoquinasa.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Estreptoquinasa (DClr).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Fármaco trombolítico derivado de diversos estreptococos.

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

La estreptoquinasa se utiliza en caso de infarto agudo del miocardio, embolia pulmonar múltiple que no requiera intervención quirúrgica, trombosis venosa central profunda.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La estreptoquinasa convierte el plasminógeno en plasmina; esta enzima produce la lisis del trombo, del fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La estreptoquinasa se elimina rápidamente de la circulación tras su administración intravenosa. El aclaramiento es bifásico con una fase inicial más rápida debida a anticuerpos específicos. Para el

complejo estreptoquinasa-activador se ha descrito una semivida de eliminación de 23 min.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Estreptoquinasa: bulbo 1 000 000 U. Se administra por infusión venosa con una dosis de carga de 250 000 unidades, seguida de 100 000 Unidades/h durante 24-72 h.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

La estreptoquinasa debe administrarse con suma precaución, de utilizarse, en pacientes con elevado riesgo de hemorragia, o en aquellos en quienes probablemente una hemorragia sería particularmente peligrosa. Por tanto, se evitará su uso en pacientes con hemorragia interna activa o antecedente reciente de úlcera péptica, varices esofágicas, colitis ulcerosa u otras lesiones gastrointestinales hemorrágicas, en pacientes con pancreatitis, endocarditis bacteriana subaguda, defectos de la coagulación, como los provocados por hepatopatías o nefropatías, o tras una intervención quirúrgica reciente, parto o traumatismo. No debe administrarse a los pacientes con riesgo elevado de hemorragia o *ictus* reciente, o a pacientes con neoplasia cerebral. No se administrará durante el embarazo,



en especial durante las 18 primeras semanas debido al riesgo de desprendimiento de placenta, y se ha sugerido que no debería utilizarse durante las hemorragias vaginales profusas.

Durante e inmediatamente antes y después del tratamiento con estreptoquinasa, es preciso evitar los procedimientos invasivos, incluidas las inyecciones intramusculares, ya que aumentan el riesgo de hemorragia; se debe tener cuidado al manipular físicamente a los pacientes. La estreptoquinasa debe también utilizarse con precaución en pacientes ancianos. Los enfermos con estenosis mitral asociada a fibrilación auricular tienen más probabilidades de presentar un trombo cardíaco izquierdo que puede provocar una embolia cerebral tras recibir tratamiento trombolítico. Aunque existe el riesgo teórico de hemorragia retiniana en pacientes con retinopatía diabética, los efectos beneficiosos del tratamiento generalmente superan a tales riesgos.

Tras la administración de estreptoquinasa, se forman anticuerpos antiestreptoquinasa, aumentando súbitamente los títulos de anticuerpos después de aproximadamente 5 días. Estos anticuerpos pueden originar resistencia o hipersensibilidad a dosis posteriores del fármaco. Por esta razón, en el período comprendido entre 5 días y 12 meses después de la dosis inicial no han de administrarse dosis adicionales de estreptoquinasa

(incluso se ha sugerido períodos más prolongados); si se requiere tratamiento trombolítico en ese período, deberá utilizarse un fármaco alternativo no antigénico. También se pueden encontrar títulos elevados de anticuerpos antiestreptoquinasa en pacientes que han contraído algunas infecciones estreptocócicas como la faringitis estreptocócica; estos pacientes pueden presentar resistencia a la estreptoquinasa o bien ese fármaco puede tener un menor efecto.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Con frecuencia, con la estreptoquinasa se administran anticoagulantes orales, heparina y fármacos antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico, pero estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia. Éste aumenta también con los dextrans, y otros fármacos que afectan la coagulación o la función plaquetaria.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Al igual que otros trombolíticos, la estreptoquinasa puede producir hemorragias, en especial en el lugar de inyección; se ha descrito hemorragia interna grave, que puede ser difícil de controlar. La estreptoquinasa es antigénica y se han descrito reacciones alérgicas que van desde el exantema hasta síntomas más raros de tipo anafilactoide y similares a la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



enfermedad del suero. Son frecuentes la fiebre, en ocasiones alta, y síntomas asociados como escalofríos y lumbalgia o abdominal. Pueden presentarse náuseas y vómitos. Se han publicado unos pocos informes de síndrome de Guillain-Barré.

La perfusión de estreptoquinasa se ha asociado a hipotensión, directa o como consecuencia de la reperfusión; también se pueden presentar bradicardias y arritmias debido a la repercusión. En ocasiones la lisis de coágulos existentes produce embolias en otros lugares; se ha descrito embolia pulmonar e insuficiencia renal aguda debido a embolización por colesterol.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1419-1423.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1402-1406.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## ETANERCEPT

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Etanercept.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Un dímero de 1-235 receptor de factor de necrosis tumoral (humano) proteína de fusión con 236-467-inmunoglobulina G1 ( $\gamma$ 1 cadena-humana fragmento Fc).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPEÚTICA<sup>2</sup>:

Agente bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF); Antirreumático modificador de enfermedad.

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la artritis reumatoide (RA) moderada a gravemente activa (JIA); artritis psoriásica; espondilitis anquilosante (AS) activa; psoriasis crónica en placas de moderada a grave.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) bloqueando su interacción con los receptores al TNF de la superficie de la célula. El TNF es una citokina natural implicada en numerosas respuestas inflamatorias e inmunológicas. Juega un papel muy

importante en los procesos inflamatorios en la artritis reumatoide, la artritis juvenil y en la espondilitis anquilosante. También juega un papel importante en el desarrollo de la psoriasis en placas.

Se conocen dos receptores de membrana para el TNF, el TNF-R1 que existe unido a la membrana celular (mem-TNF-R1) o libre en solución (s-TNF-R1) y el TNF-R2, preferentemente unido a la membrana celular. La actividad biológica del TNF depende de su capacidad para unirse a estos receptores de superficie.

El etanercept es capaz de unirse a dos moléculas de TNF inhibiendo in vitro la actividad de este factor. Además, este fármaco es activo en una serie de modelos animales representantes de la inflamación como el modelo de artritis murina inducida por colágeno o en el ratón "TNF-knockout". El etanercept inhibe la unión de ambos tipos de TNF a y b, con lo que inactiva las funciones biológicas del TNF. Adicionalmente, el etanercept modula las respuestas que son inducidas o reguladas por el TNF como son las proteínas de adhesión, varias citokinas y la metaloproteínasa-3.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Después de la administración de una dosis subcutánea de 25 mg a pacientes con artritis reumatoide se observó una semivida de eliminación de  $102 \pm 30$  h, con un aclaramiento de  $160 \pm 80$  mL/h. Las máximas concentraciones de  $1.1 \pm 0.6$  mg/mL se observaron a las  $69 \pm 34$  horas. A



los 6 meses de un tratamiento con 2 inyecciones semanales de etanercept las máximas concentraciones plasmáticas fueron de  $2.4 \pm 1.0$  mg/ml. Estos sujetos mostraron un aumento en las áreas bajo las curvas del orden del cuádruple con las dosis repetidas en comparación con las dosis únicas. Unos resultados similares fueron obtenidos en pacientes con psoriasis en placas.

No se modifican sustancialmente los perfiles de las concentraciones séricas cuando se administra una dosis subcutánea única de 50 mg a la semana o dos dosis de 25 mg a la semana. Los parámetros farmacocinéticos tampoco varían entre hombres y mujeres ni con la edad. No se han realizado estudios farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

En pacientes con artritis juvenil (4-17 años) se han administrado dosis de etanercept de 0.4 mg/kg dos veces por semana durante 28 semanas. Las concentraciones plasmáticas medias fueron de 1.2 mg/ml, aumentando ligeramente cuando se administraron 0.8 mg/kg una vez a la semana. Aunque los datos son limitados, parece ser que el aclaramiento del etanercept es algo menor en los niños de 4 a 8 años.

## DOSIS<sup>2</sup>:

### Subcutánea:

- **Niños 2 a 17 años:** artritis idiopática juvenil:  
Dosis 1 vez/semana: 0.8 mg/kg (máximo: 59 mg/dosis) 1 vez/semana.  
Dosis 2 veces/semana: 0.4 mg/kg (máximo: 25 mg/dosis) 2

veces/semana (las dosis individuales deben separarse por un lapso de 72 a 96 h).

- **Psoriasis en placa:**

Inicial: 50 mg 2 veces/semana, 3 a 4 días aparte (las dosis de inicio de 25 o 50 mg también se han usado con éxito 1 vez/semana); mantener dosis inicial durante 3 meses.

Dosis de mantenimiento: 50 mg 1 vez/semana.

- **Ancianos:** referirse a dosis para adultos. Aun cuando la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos no puede descartarse, no se observaron diferencias en seguridad o efectividad.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente de la formulación; pacientes con septicemia (la mortalidad puede estar aumentada); infecciones activas (incluyendo infección crónica o local).

Parámetros de vigilancia

Signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento); investigación de TB latente antes de iniciar el tratamiento.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de etanercept con cualquiera de los



siguientes: abatacept, anakinra, BCG; canakiumab, certolizumab pegol, naralizumab; pimecrolimus; rilonacept; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Etanercept puede incrementar las concentraciones/efectos de: abatacept; anakinra; nakinumab; certolizumab pegol; ciclofosfamida; leflunomida; natalizumab; rilonacept; vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de etanercept pueden aumentar por: pimecrolimus; tacrolimus (tópico); tratuzumab.

#### **Disminución del efecto**

Etanercept puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de etanercept pueden disminuir por: equinácea.

#### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria:**

Herbolaria/nutraceuticos: la equinácea puede disminuir los efectos terapéuticos del etanercept (evitar el uso concurrente).

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Porcentajes reportados para adultos excepto cuando se especifique.

#### **Mayor al 10%:**

- Sistema nervioso central: cefalea (17%; niños 19%).

- Gastrointestinales: dolor abdominal (5%; niños 19%), vómito (3%; niños 13%).
- Locales: reacción en sitio de inyección (14% a 37%; eritema, prurito, dolor o inflamación).
- Respiratorias: infección de vías respiratorias (superiores; 12 a 29%), rinitis (12 a 16%).
- Misceláneo: infección (35%; niños 63%), ANA positiva (11%), antiDNA de doble cadena del anticuerpo positiva (15% por RIA, 3% con ensayo *Crithidia luciliae*).

#### **Menor o igual al 3 a 10%:**

- Cardiovasculares: edema (2 a 8%).
- Sistema nervioso central: mareo (7%).
- Dermatológicas: exantema (5%).
- Gastrointestinales: dispepsia (4%), náusea (niños 9%).
- Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (5%).
- Respiratorias: faringitis (7%), trastorno respiratorio (5%), sinusitis (3%), tos (6%).

#### **Menor al 3%, postcomercialización o informes de casos:**

Absceso, adenopatía, reacciones alérgicas, alopecia, anemia, angioedema, anorexia, anemia aplásica, apendicitis, meningitis aséptica, bursitis, isquemia cerebral, dolor torácico, colecistitis, coagulopatía; trastornos desmielinizantes del SNC (sugere de esclerosis múltiple, mielitis transversa o neuritis óptica); trombosis de venas profundas, depresión, diarrea, disnea, eritema



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



multiforme, fatiga, fiebre, bochorno, síndrome tipo influenza, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca, hepatitis (autoinmune), hidrocefalo (con presión normal), hiper/hipotensión; infecciones (bacterianas, micóticas, protozoicas, virales); enfermedad intersticial pulmonar, perforación intestinal, dolor articular, leucemias, leucopenia, síndrome tipo lupus, linfadenopatía, linfomas, neoplasias, glomerulopatía membranosa, MI, úlcera en la boca, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica, neutropenia, inflamación ocular, neuritis óptica, pancitopenia, pancreatitis, parestesia, polimiositis, prurito, psoriasis (incluyendo nuevo inicio, palmoplantar, pustular, o exacerbación), enfermedad pulmonar, cálculo renal, sarcoidosis, crisis convulsiva, evento vascular cerebral, síndrome de Stevens-Johnson, nódulos subcutáneos, trastornos del gusto, trombocitopenia, tromboflebitis, necrosis epidérmica tóxica, transaminasas aumentadas, tuberculosis, artritis tuberculosa, infección de vías urinarias, urticaria, vasculitis (cutánea), aumento de peso, xeroftalmia, xerostomía.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

**[Advertencia en la caja de EU]: se han reportado infecciones serias y potencialmente letales, incluidas septicemia bacteriana y tuberculosis.** También se han

reportado casos de infecciones micóticas invasoras no reconocibles (p. ej., histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis) con el uso de agente anti-TNF. Descontinuar la administración si el paciente desarrolla infección seria o septicemia. Utilizar con cautela cuando se considere usar en pacientes con infección crónica, antecedentes de infección recurrente o predisposición a infección (p. ej., diabetes mal controlada o áreas de residencia o desde áreas de micosis endémica). No administrar a pacientes con infección crónica o localizada. Enseñar a los pacientes acerca de los síntomas de infección y vigilar de cerca los signos y síntomas mientras se encuentra en tratamiento. **[Advertencia en la caja de EU]: se ha reportado tuberculosis (diseminada o extrapulmonar) en pacientes que toman etanercept; se han reportado tanto por reactivación de infección latente como por nuevas infecciones.** Se debe evaluar a los pacientes por tuberculosis latente con prueba de tuberculina antes de iniciar el tratamiento de tuberculosis antes de comenzar la terapia. Algunos pacientes con resultado negativo antes del tratamiento desarrollaron infección activa; vigilar los signos y síntomas de tuberculosis en todos los pacientes. Ha ocurrido reactivación de hepatitis B en portadores crónicos del virus (raro); valorar antes de iniciar y durante el tratamiento en pacientes con riesgo de infección por hepatitis B. los pacientes expuestos de manera





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



significativa al virus de la varicela deben interrumpir el tratamiento de manera temporal. Considerar el tratamiento de varicela zoster con inmunoglobulina.

No se comprende en su totalidad la repercusión del desarrollo y evolución de neoplasias. Comparado con la población general, se ha observado aumento de linfoma en ensayos clínicos; sin embargo, la artritis reumatoide se ha asociado con el aumento de la tasa de linfoma. No se recomienda etanercept para pacientes con granulomatosis de Wegener en tratamiento inmunosupresor. El tratamiento puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes; no se han descrito casos de enfermedad autoinmune. También pueden forzarse anticuerpos no neutralizantes a etanercept. Rara vez ha ocurrido síndrome reversible parecido al lupus. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños < 2 años de edad.

Usar con cautela en pacientes con trastornos preexistentes o actuales desmielinizantes del SNC; han ocurrido raros casos de trastornos desmielinizantes del SNC de nuevo inicio o reactivados; pueden presentarse con cambios en el estado mental y algunos pueden estar asociados con discapacidad. Se han reportado neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis múltiple y nuevo inicio o exacerbación de convulsiones. Emplear con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o disminución de la función ventricular izquierda; se ha

reportado empeoramiento y nuevo inicio de insuficiencia cardíaca. Usar con cautela en pacientes con antecedentes de anomalías hematológicas significativas; se ha asociado con pancitopenia y anemia aplásica (rara). Interrumpir si se confirman anomalías hematológicas significativas.

Debido a la elevada incidencia de infecciones serias, no se debe usar en combinación con anakinra a menos que no existan alternativas satisfactorias, y entonces sólo con extrema cautela. Algunas formas de dosificación contienen alcohol bencílico, que se ha asociado con el "síndrome de jadeo" en recién nacidos.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 373.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 50-51.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ETOPÓSIDO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Etopósido.

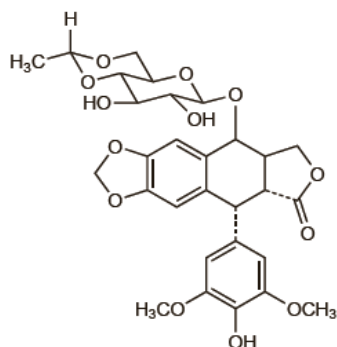
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(5S,5aR,8aS,9R)-9-(4,6-O-Etilidene-β-D-glucopiranosiloxi)-5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-isobenzofuro[5,6-f][1,3]benzodioxol-6(5aH)-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico derivado de podofilotoxina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de tumores testiculares refractarios; tratamiento de cáncer de células pequeñas pulmonares.

### FARMACODINAMIA:

Inhibe la síntesis ADN, parece producirse en la fase G2 del ciclo celular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Luego de la administración IV de una dosis de etopósido, la disponibilidad de la droga está descrita como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1.5 horas y una vida media terminal de eliminación de aproximadamente 4 a 11 horas. Los valores del aclaramiento corporal total oscilan entre 33 a 48 mL/min o de 16 a 36 mL/min y la vida media terminal de eliminación son independientes de la dosis cuando esta oscila en un rango superior a los 100 –600 mg/m<sup>2</sup>.

Sobre el mismo rango de dosis las áreas bajo las concentraciones plasmáticas vs. las curvas de tiempo (AUC) y los valores de las concentraciones plasmáticas máximas se incrementan linealmente con la dosis. El etopósido no se acumula en el plasma cuando se administran dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> durante 4 a 5 días. Los volúmenes de distribución en estado estable caen en un rango de 18 a 29 litros o 7 a 17 L/m<sup>2</sup>.



## DOSIS<sup>2</sup>:

Referirse a protocolos individuales:

**Niños (uso no autorizado):** IV: 60 a 120 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 a 5 días cada 3 a 6 semanas.

- AML:  
Inducción de remisión: 150 mg/m<sup>2</sup>/día por 2 a 3 días durante 2 a 3 ciclos.  
Intensificación o consolidación: 250 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días, 2 a 5 cursos.
- Tumor cerebral: 150 mg/m<sup>2</sup>/día en días 2 y 3 del curso del tratamiento.
- Neuroblastoma: 100 mg/m<sup>2</sup>/día en un lapso de 1 h en días 1 a 5 del ciclo; repetir ciclo cada 4 semanas.
- Régimen de acondicionamiento BTM usado en pacientes con rhabdomyosarcoma o neuroblastoma: infusión continua IV: 160 mg/kg/dosis durante 4 días.
- Régimen de acondicionamiento para BTM alogénico: 60 mg/kg/dosis como dosis única.

### Adultos:

- Cáncer pulmonar de células pequeñas (en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados):  
Oral: debido a pobre biodisponibilidad, la dosis oral debe ser el doble de la dosis IV, redondeada a los 50 mg más cercanos administrada 1 vez/día.  
IV: 35 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días o 50 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 3 a 4 semanas.

IVPB: 60 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3 días (con cisplatino).  
CIV: 500 mg/m<sup>2</sup>/día durante 24 h cada 3 semanas.

- **Cáncer testicular (en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados):**

IVPB: 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días repetidos cada 3 a 4 semanas.

IV: 100 mg/m<sup>2</sup>/día cada tercer día durante 3 dosis repetidas cada 3 a 4 semanas.

**BMT/leucemia recidivante (uso no autorizado):** IV: 2.4 a 3.5 g/m<sup>2</sup> o 25 a 70 mg/kg administrados en un lapso de 4 a 36 h.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

La etiqueta aprobada por la FDA recomienda los siguientes ajustes:

Cl<sub>cr</sub> 15 a 50 mL/min: administrar 75% de la dosis.

Cl<sub>cr</sub> < 15 mL/min: información no disponible; considerar futuras reducciones de las dosis.

Las siguientes guías las utilizan algunos críticos:

Cl<sub>cr</sub> 15 a 50 mL/min: niños y adultos: administrar 75% de la dosis.

Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min: niños y adultos: administrar el 50% de la dosis.

- Hemodiálisis:  
Niños: administrar 50% de la dosis.  
Adultos: la dosis suplementaria no es necesaria.
- Diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD):



Niños: administrar 50% de la dosis.

Adultos: no es necesaria la dosis suplementaria.

- Tratamiento de remplazo renal continuo (CRRT): niños y adultos: administrar 75% de la dosis.
- Kintzel, 1995:  
Cl<sub>cr</sub> 46 a 70 mL/min: administrar 85% de la dosis.  
Cl<sub>cr</sub> 31 a 45 mL/min: administrar 80% de la dosis.  
Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/min: administrar 75% de la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** la etiqueta aprobada por la FDA no contiene las guías de ajuste de dosis. Los siguientes ajustes han sido utilizados por algunos clínicos:

- Donelli, 1998: la disfunción renal puede reducir el metabolismo e incrementar la toxicidad del etopósido. Administrar una dosis normal IV de etopósido a pacientes con disfunción hepática (las reducciones de las dosis pueden resultar en concentraciones subterapéuticas); sin embargo, ser cauteloso con disfunción hepática concomitante (grave) y disfunción renal ya que la depuración metabólica disminuida no puede ser compensada por el incremento de la depuración renal.
- Floyd, 2006: bilirrubina 1.5 a 3 mg/dL o AST > 3 veces ULN: administrar 50% de la dosis.
- King, 2001: bilirrubina 1.5 a 3 mg/dL o AST > 180 unidades/L: administrar 50% de la dosis.

- Koren, 1992: bilirrubina 1.5 a 3 mg/dL o AST > 180 unidades/L: administrar 50% de la dosis.
- Perry, 1982:  
Bilirrubina 1.5 a 3 mg/dL o AST 60 a 180 unidades/L: administrar 50% de la dosis.  
Bilirrubina > 3 mg/dL o AST > 180 unidades/L: evitar su uso.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

Hipersensibilidad al etopósido o a cualquier componente de la formulación; embarazo.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de etopósido con cualquiera de los siguientes: BCG, natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

Etopósido puede incrementar las concentraciones/efectos de: leflunomida; naralizumab; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de etopósido pueden estar aumentados por: atovacuna, ciclosporina, ciclosporina (sistémica); inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); dasatinab; inhibidores de P-glucoproteína; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); tratzumab.



### Disminución del efecto

El etopósido puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; vacunas (inactivas); vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de etopósido pueden estar disminuidos por: barbitúricos; inductores CYP3A4 (fuerte); deferasirox; equinácea, hierbas (inductoras de CYP3A4); inductores de P-glicoproteína; fenitoína.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar etanol (puede incrementar irritación gastrointestinal).

Herbolaria/nutraceuticos: evitar uso simultáneo de hierba de San Juan; puede disminuir las concentraciones de etopósido.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

#### Mayor al 10%:

Dermatológicas: alopecia (8 a 66%).

Endocrinas y metabólicas: insuficiencia ovárica (38%), amenorrea.

Gastrointestinales: náusea/vómito (31 a 43%), anorexia (10 a 13%), diarrea (1 a 13%), mucositis/esofagitis (con dosis elevadas).

Hematológicas: leucopenia (60 a 91%; grado 4: 3 a 17%; inicio: 5 a 7 días; nadir: 9 a 16 días; recuperación: 21 a 28 días), trombocitopenia (22 a 41%; grado  $\frac{3}{4}$ : 1 a 20%; nadir: 9 a 16 días), anemia (hasta 33%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión (1 a 2%: debido a infusión rápida).

Gastrointestinales: estomatitis (1 a 6%), dolor abdominal (hasta 2%).

Hepáticas: toxicidad hepática (hasta 3%).

Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica (1 a 2%).

Misceláneo: reacción tipo anafiláctico (infusión IV: 1 a 2%; incluye escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea).

#### Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

ciclos anovulatorios, dolor de espalda; ceguera (transitoria cortical), CHF, estreñimiento, tos, cianosis, diaforesis, disfagia, eritema, extravasación (induración, necrosis, inflamación); hinchazón facial, fatiga, fiebre, cefalea, toxicidad hepática, hepatitis, hiperpigmentación, hipomenorrea, hipersensibilidad, apnea por hipersensibilidad, neumonitis intersticial, laringoespasmo, exantema maculopapular, malestar general, acidosis metabólica, MI, neuritis óptica, perivasculitis, prurito, fibrosis pulmonar, dermatitis por radioterapia, exantema, crisis convulsivas, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, alteración del gusto, tromboflebitis, inflamación de la lengua, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, debilidad.

#### BMT:

Cardiovasculares: hipotensión (relacionada con infusión).



Dermatológicas: lesiones dérmicas que se parecen al síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.

Endocrinas y metabólicas: acidosis metabólica.

Gastrointestinales: náusea y vómito graves, mucositis.

Hepáticas: hepatitis.

Misceláneo: neoplasia secundaria, intoxicación por etanol.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

Agente peligroso –tomar precauciones adecuadas para su manejo y desecho–.

**[Advertencia en la caja de EU]: puede ocurrir mielosupresión grave con infección resultante.**

Se debe interrumpir el tratamiento para recuento de plaquetas  $< 50,000/\text{mm}^3$  o cuenta absoluta de neutrófilos (ANC)  $< 500/\text{mm}^3$ . Puede causar reacción anafiláctica manifestada por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. En niños, el uso de concentraciones más elevadas que las recomendadas se asoció con elevados índices de reacciones tipo anafilácticas. La infusión se debe interrumpir y tener disponibles medicamentos de uso inmediato para tratar la anafilaxis. Debe diluirse; no administrar bolo IV rápido, infundir en por lo menos 30 a 60 min; la hipotensión está asociada con la infusión rápida. La dosis se debe ajustar en pacientes con trastorno hepático o renal.

**[Advertencia en la caja de EU]: administrar bajo la supervisión de**

**un médico experimentado en quimioterapia contra cáncer.** La fórmula inyectable contiene polisorbato 80; no usar en lactantes prematuros. Puede contener alcohol bencílico; no usar en lactantes recién nacidos.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 373.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 647-649.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 718-719.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ETORICOXIB

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Etoricoxib.

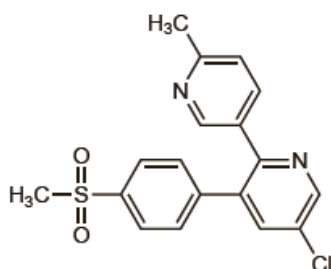
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

5-Cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3'-bipiridilo.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

AINE inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Se utiliza para aliviar los síntomas de la artritis reumatoide, la artrosis y la artritis gotosa aguda.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), habiéndose observado en estudios in vitro que es el fármaco más selectivo de este grupo, siendo

unas 14 veces más selectivo sobre la COX-2 que el celecoxib y unas 3 veces más que el rofecoxib.

La COX-2 no se detecta normalmente en la mayor parte de los tejidos humanos, pero se va a inducir localmente en aquellos sitios en los que se produce una lesión tisular por estímulos inflamatorios y citoquinas.

Así pues, las prostaglandinas producidas por la COX-2 se asocian a los signos característicos de la inflamación, tales como la aparición de eritema, edema, dolor y destrucción de cartilago. Por otro lado, al inhibirse selectivamente la COX-2, sigue funcionando la ruta biosintética de la COX-1, lo cual permite la producción de otras prostaglandinas que mantienen la homeostasia en otros sistemas orgánicos, por ejemplo, en el mantenimiento y protección de la mucosa gástrica, la regulación de la hemodinamia renal o una adecuada agregación plaquetaria.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El etoricoxib se absorbe bien en el tubo digestivo después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente al cabo de 1 h y se une a las proteínas plasmáticas en alrededor del 92%. En estado de equilibrio estacionario, la semivida de eliminación del etoricoxib es de alrededor de 22 h. El etoricoxib se metaboliza ampliamente y en la



orina se recupera menos del 2% en forma de fármaco precursor. La principal vía metabólica

### DOSIS<sup>1</sup>:

El etoricoxib se administra por vía oral a una dosis de 60 mg una vez al día. La dosis recomendada en la artritis reumatoide es de 90 mg una vez al día; se utilizan dosis superiores a 120 mg una vez al día en la artritis gotosa, aunque estas dosis sólo deben utilizarse durante el período sintomático agudo y como máximo durante 8 días.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

El etoricoxib no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento debe retirarse si persisten los valores anormales de las enzimas hepáticas.

El etoricoxib debe evitarse en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral. Debe administrarse con precaución en pacientes con factores de riesgo significativo de enfermedad cardiovascular o arteriopatía periférica. El etoricoxib especialmente a dosis elevadas, puede estar asociado con un aumento de la frecuencia y la gravedad de la hipertensión en comparación con otros AINE e inhibidores selectivos de la COX-2; se recomienda vigilar la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. No debe administrarse a

pacientes con hipertensión no controlada.

El etoricoxib también está contraindicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca moderada o grave, insuficiencia renal asociada a un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. Se recomienda actuar con precaución si se utiliza etoricoxib en pacientes deshidratados; puede ser aconsejable rehidratar a los pacientes antes de administrarlo.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

El metabolismo del etoricoxib está mediado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. La administración con otros fármacos inhiben o inducen esta isoenzima puede producir cambios en la concentración plasmática del etoricoxib. Además, los resultados de los estudios *in vitro* indican que la vía metabólica del etoricoxib también puede estar mediada por otras enzimas. La rifampicina, un potente inductor de las isoenzimas CYP, disminuye las concentraciones plasmáticas del etoricoxib.

El etoricoxib es un inhibidor de la actividad sulfotransferasa humana y se ha observado que aumenta la concentración plasmática del etinilestradiol. Puede interactuar con otros fármacos, como el minoxidil y el salbutamol por vía oral, también metabolizados por esta enzima.





### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tales como anafilaxis y angioedema, en pacientes tratados con etoricoxib; debe interrumpirse a los primeros signos de hipersensibilidad.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Insuficiencia Hepática (IH); Insuficiencia Renal (IR); ancianos; antecedentes de úlceras o hemorragia gastrointestinal; deshidratación (rehidratar antes de comenzar el tratamiento); antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda.; antecedentes de HTA, IAM, ACV (aumentan con la dosis y duración de tratamiento). Riesgo de acontecimientos cardiovasculares (HTA, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo). Riesgo de retención de líquidos, edema, insuficiencia cardíaca. Puede enmascarar la fiebre y signos de inflamación. Utilizar la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Monitorización renal, hepática y cardíaca. Control de tensión arterial periódicamente. Precaución uso concomitante con warfarina u otros anticoagulantes orales. No recomendado en mujeres que intenten concebir. No recomendado concomitancia con

dosis de AAS > a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINE.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 53.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 53-54.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ETRAVIRINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Etravirina.

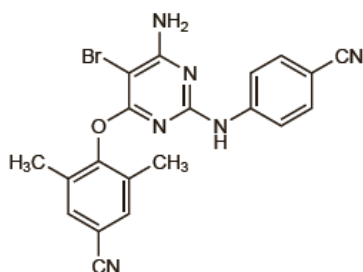
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

4-[6-Amino-5-bromo-2-(4-cianoanilino)pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (no nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la infección VIH-1 en combinación con por lo menos 2 agentes antirretrovirales en el tratamiento de pacientes previamente tratados que muestran replicación viral con resistencia documentada del inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Se une directamente a transcriptasa inversa y bloquea actividad de polimerasa del ADN dependiente de ARN y ADN por el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La etravirina es rápidamente absorbida después de dosis orales y las concentraciones plasmáticas máximas se producen alrededor de 2.5 a 4 h después, la absorción aumenta con los alimentos. Se une un 99.9% a las proteínas plasmáticas. La etravirina se metaboliza por las enzimas microsomales hepáticas, principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y sus familias, a los metabolitos activos sustancialmente menor. La vida media plasmática después de la dosis habitual es de alrededor de 41 h y los rangos de 21 a 61 h. Acerca de 93.7% de la dosis aparece en las heces (81.2% a 86.4% como fármaco inalterado), y el 1.2% en la orina (fármaco inalterado no se detectó en la orina).

### DOSIS<sup>2</sup>:

#### Oral:

**Adultos:** 200 mg 2 veces/día después de los alimentos.



**Ajuste de dosis en disfunción renal:** debido a la mínima depuración renal, el ajuste de la dosis es probablemente innecesario en trastorno renal.

**Ajuste de la dosis en disfunción hepática:** no se requiere ajuste para trastorno leve a moderado; no existe información sobre trastorno grave.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

La etravirina se debe suspender si aparece una erupción cutánea grave. Los pacientes co-infectados con hepatitis crónica B o C han experimentado un empeoramiento de los síntomas relacionados con la hepatitis cuando son tratados con etravirina. Los pacientes que tienen insuficiencia virológica en un régimen que contenga inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (NNRTI) no debe ser administrada etravirina en un régimen que contiene sólo inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI).

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

La etravirina se metaboliza principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Es un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, puede competir con otros medicamentos metabolizados por estos sistemas, potencialmente

resultando en concentraciones plasmáticas mutuamente alteradas y la toxicidad posiblemente. Los inductores de enzimas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. La etravirina no se debe administrar con otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR). Tampoco debe usarse en los regímenes con inhibidores de la proteasa del VIH dado sin ritonavir, sino impulsar su uso con tipranavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir, atazanavir, o debe ser evitado.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Los efectos adversos más comunes asociados con los tratamientos antirretrovirales que contienen la etravirina son las náuseas y erupciones en la piel (generalmente de leve a moderada) y por lo general aparece en la segunda semana de tratamiento y la resolución de un plazo de 1 a 2 semanas. Reacciones cutáneas graves se han producido, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Otras reacciones adversas de intensidad moderada a grave se han reportado, por lo menos el 2% de los pacientes tratados con etravirina en los estudios clínicos, incluyen entre las reacciones molestias gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos), fatiga, dolor de cabeza, hipertensión, y neuropatía periférica. Se han reportado valores elevados de las enzimas hepáticas, de glucosa y



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



colesterol en suero las concentraciones de triglicéridos. Síndrome de reconstitución inmune (una respuesta inflamatoria inmune que resulta en el deterioro clínico) se ha reportado durante la fase inicial del tratamiento con la terapia antirretroviral combinada, incluyendo etravirina en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave. Constitución o la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de las mamas, y el aspecto cushingoide se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo etravirina.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico. Insuficiencia hepática (IH) moderada. No recomendado en niños y adolescentes (escasos datos de seguridad/eficacia), ni con IH grave (no hay estudios). Ancianos (experiencia limitada). Antecedente de reacción cutánea grave asociada a inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa o a otros fármacos. Suspender si aparece reacción cutánea grave (mayor incidencia en mujeres), erupción grave o reacciones de hipersensibilidad (no reiniciar). Co-infección VHB o VHC,

datos limitados, posible mayor riesgo de aumentar enzimas hepáticas. Riesgo de: lipodistrofia (evaluar signos físicos de redistribución de la grasa), síndrome de reconstitución inmune con inmunodeficiencia grave (evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer tratamiento. si es preciso), osteonecrosis (vigilar aparición de dolor o rigidez en articulaciones o dificultad de movimiento). No recomendada asociación con tipranavir/ritonavir.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 373.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 651.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 875-876.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## EVEROLIMUS

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Everolimus.

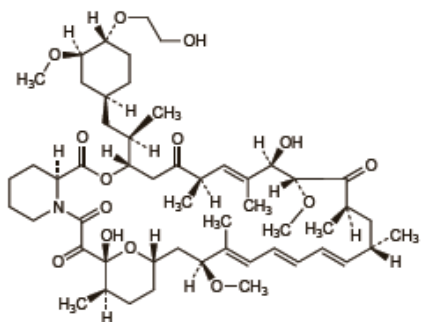
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,-  
17E,19E,21S,23S,26R,27R,34S)-  
9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,-  
26,27,32,33,34,34a Hexadecahidro-  
9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-  
4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxiciclohexil]-  
1-metiletil]-10,21-dimetoxi-  
6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-  
epoxi-3H-  
pirido[2,1c][1,4]oxazaciclohentriaconti-  
ne-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentone.

### CATEGORÍA FARMACOTERA- PÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico inhibidor de la  
cinasa de tirosina; Agente  
inmunosupresor.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de carcinoma de células  
renales (RCC) avanzado, después de  
falla con sunitinib o sorafenib.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Los estudios *in vitro* han demostrado  
el potente efecto inmunodepresor de  
everolimus, que también inhibe el  
cultivo mixto de linfocitos de origen  
murino o humano *in vitro*.

El rechazo crónico se asocia con la  
remodelación vascular que provoca  
un engrosamiento de la túnica íntima  
de los vasos sanguíneos del injerto.  
Este engrosamiento de la túnica  
íntima se relaciona con el daño  
mediado por mecanismos inmunes y  
factores no inmunológicos, como el  
daño por isquemia/reperfusión, la  
hiperlipidemia y el estado del injerto.

Los estudios experimentales indican  
que everolimus puede prevenir la  
remodelación vascular, que es un  
componente clave de la disfunción  
progresiva del injerto.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Las concentraciones plasmáticas  
máximas de everolimus se producen  
alrededor de 1 a 2 h después de una  
dosis oral. El everolimus se une en  
un 74% a proteínas plasmáticas.  
El everolimus se metaboliza en el  
hígado y en cierta medida en la pared  
gastrointestinal, la mayoría de los  
metabolitos se excretan en las heces,  
y en pequeñas cantidades en la orina.



## DOSIS<sup>2</sup>:

Oral: adultos: RCC: 10 mg 1 vez/día.

### Ajuste de dosis por toxicidad:

- Reacciones adversas graves/intolerables: reducir de manera temporal la dosis a 5 mg 1 vez/día y/o interrumpir de manera temporal el tratamiento.
- Neumonitis no infecciosa: Leve o asintomática (cambios radiológicos sugerentes de neumonitis): continuar tratamiento.

Síntomas moderados: considerar interrumpir el tratamiento hasta que mejoren los síntomas puede requerir corticosteroides); puede reiniciar con dosis reducidas a 5 mg 1 vez/día.

Síntomas graves: suspender el tratamiento y considerar corticosteroides hasta que mejoren los síntomas clínicos; si es adecuado (dependiendo de circunstancias individuales) puede reiniciar con dosis reducidas a 5 mg 1 vez/día.

### Ajuste de dosis para inhibidores/inductores de CYP3A4 concomitantes:

- Inductores CYP3A4: evitar administración concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital) si es posible; si no se puede evitar la coadministración considerar ajustar la dosis de everolimus en sentido ascendente con incrementos de 5 mg hasta 20 mg diariamente, con vigilancia estrecha (si se interrumpe el

inductor fuerte CYP3A4, reducir la dosis de everolimus antes de iniciar el inductor CYP3A4).

- Inhibidores CYP3A4: evitar administración concomitante con inhibidores P-gp o inhibidores moderados o fuertes CYP3A4 (p. ej., aprepitant, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, atazanavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, delavirdina, fosamprenavir, fluconazol, jugo de toronja, verapamilo, diltiazem).

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** el ajuste no es necesario.

### Ajuste de dosis en disfunción hepática:

- Trastorno hepático moderado: reducir dosis a 5 mg 1 vez/día.
- Trastorno hepático grave: no se recomienda el consumo (no se ha estudiado en trastorno hepático grave).

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al everolimus, con otros derivados de la rapamicina, o a cualquier componente de la formulación.

**Parámetros de vigilancia CBC** con diferencial (valor inicial y periódico), función hepática, creatinina sérica y BUN (valor inicial y periódico), glucosa sérica en ayunas y perfil de lípidos (valor inicial y periódico).



## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de everolimus con cualquiera de los siguientes: BCG; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); inductores de CYP3A4 (fuerte); inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas); verapamilo.

### Aumento del efecto/toxicidad

Everolimus puede incrementar las concentraciones/efectos de: leflunomida, natalizumab, vacunas (vivas); verapamilo.

Las concentraciones/efectos de everolimus pueden estar aumentados por: ciclosporina; ciclosporina (sistémica); inductores de CYP3A4 (moderado); inductores de CYP3A4 (fuerte); dasatinib; inhibidores de P-glucoproteína, pimecrolimus; tacrolimus (tópico); trastuzumab; verapamilo.

### Disminución del efecto

Everolimus puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG, vacunas (inactivas); vacunas (vivas). Las concentraciones/efectos de everolimus pueden estar disminuidas por: inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; equinácea, hierbas (inductores de CYP3A4), inductores de P-glucoproteína.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimentos: evitar el jugo de toronja (puede incrementar concentraciones de everolimus).

Herbolaria/nutraceuticos: evitar hierba de San Juan.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### Mayor al 10%:

Cardiovasculares: edema periférico (25%).

Sistema nervioso central: fiebre (20%), cefalea (19%), fatiga (20%).

Dermatológicas: exantema (29%), prurito (14%), piel seca (13%).

Endocrinas y metabólicas: hipercolesterolemia (77%; grado 3: 4%), hipertrigliceridemia (73%; grado 3: < 1%), hiperglucemia (57%; grado 3: 15%; grado 4: < 1%), hipofosfemia (37%; grado 3: 6%), hipocalcemia (17%).

Gastrointestinales: estomatitis (44%; grado 3: 4%; grado 4: < 1%), diarrea (30%; grado 3: 1%), náusea (26%; grado 3: %), anorexia (25%), vómito (20%; grado 3: 2%), inflamación de la mucosa (19%; grado 3: 1%).

Hematológicas: anemia (92%; grado 3: 12%; grado 4: 1%), linfocitopenia (51%; grado 3: 16%; grado 4: 2%), leucopenia (26%), trombocitopenia (23%; grado 3: 1%), neutropenia (14%; grado 4: < 1%).

Hepáticas: fosfatasa alcalina aumentada (37%), AST aumentado (25%; grado 3: < 1%; grado 4: < 1%), ALT aumentado (21%; grado 3: 1%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (33%).

Renales: creatinina aumentada (50%; grado 3: 1%).

Respiratorias: tos (30%), disnea (24%; grado 3: 6%; grado 4: 1%), epistaxis (18%), neumonitis (incluye alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltrado pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar: 14%; grado 3: 4%).



Misceláneo: infección (todas las infecciones: 37%; grado 3: 7%; grado 4: 3%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: dolor torácico (5%), hipertensión (4%), taquicardia (3%), insuficiencia cardíaca (1%).

Sistema nervioso central: insomnio (9%), mareo (7%), escalofríos (4%).

Dermatológicas: trastorno de las uñas (5%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar ([síndrome mano-pie] 5%), eritema (4%), onicoclasia (4%), lesiones dérmicas (4%), dermatitis acneiforme (3%).

Endocrinas y metabólicas: diabetes mellitus (exacerbación: 3%; nuevo inicio: < 1%).

Gastrointestinales: alteración del gusto (10%), dolor abdominal (9%), pérdida de peso (9%), xerostomía (8%), hemorroides (5%), disfagia (4%).

Genitourinarias: infección de las vías urinarias (5%).

Hematológicas: hemorragia (3%).

Hepáticas: bilirrubina aumentada (3%; grado 3: < 1%; grado 4: < 1%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de miembros (10%), parestesia (5%), dolor mandibular (3%).

Oculares: edema palpebral (4%), conjuntivitis (2%).

Renales: insuficiencia renal (3%).

Respiratorias: derrame pleural (7%), nasofaringitis (6%), neumonía (6%), bronquitis (4%), dolor faringolaríngeo (4%), rinorrea (3%), sinusitis (3%).

**Menor al 1 % (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** aspergilosis, candidosis, hipersensibilidad, (anafilaxia, disnea, bochorno, dolor torácico, angioedema), pancitopenia, septicemia.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Agente peligroso –tomar precauciones apropiadas para su manejo y desecho. Se ha observado neumonitis no infecciosa (algunas veces letal) con inhibidores de mTO incluyendo everolimus; los síntomas incluyen disnea, tos, hipoxia y/o derrame pleural; valorar con prontitud el empeoramiento de los síntomas respiratorios; puede requerir modificación de la dosis o tratamiento con corticosteroides; ante síntomas graves puede ser necesaria la discontinuación. El everolimus tiene propiedades inmunosupresoras, aumento del riesgo de infecciones locales, oportunistas generalizadas y/o septicemia. Resolver las infecciones fúngicas preexistentes antes de iniciar el tratamiento. Suspender si se diagnostica infección fúngica generalizada (y tratar con terapia antifúngica adecuada). Evitar el uso concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital) e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (p. ej., aprepitant, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, ritonavir, amprenavir, indinavir, delavirdina, fosamprenavir, fluconazol, jugo de toronja, verapamilo, diltiazem); tal vez se necesite modificar la dosis si el uso concomitante con inhibidores de





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



CYP3A4 no puede evitarse; evitar el uso concomitante con inhibidores de P-glucoporteína (P-gp). Su uso se asocia con úlceras bucales, mucositis y estomatitis; evitar el consumo de alcohol o lavados bucales con base de peróxido (debido al elevado potencial de interacciones medicamentosas, evitar el uso de antifúngicos sistémicos a menos que se haya diagnosticado una infección micótica).

La exposición a everolimus está aumentada en pacientes con trastorno hepático moderado; se recomiendan las reducciones de las dosis. No se aconseja su uso en pacientes con trastorno grave (no ha sido estudiado). Se han observado elevaciones en creatinina sérica (casi siempre leves), vigilar función renal. Usar precaución en pacientes con hiperlipidemia; puede incrementar los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos). Se han reportado disminuciones en hemoglobina, neutrófilos, plaquetas y neutrófilos con el consumo. Son comunes los incrementos de la glucosa en suero; puede alterar la insulina y/o los requerimientos de terapia hipoglucemiante en sujetos diabéticos. No se debe inmunizar a los pacientes con vacunas vivas durante o poco después del tratamiento, y debe evitarse contacto cercano con individuos recién vacunados (vacunas vivas). Continuar el tratamiento mientras se demuestre el beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1833-1834.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 651-653.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## EXEMESTANO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Exemestano.

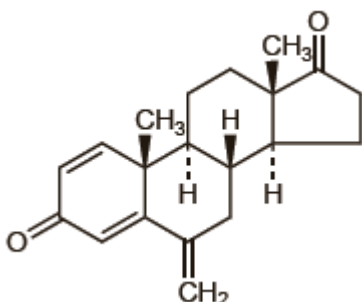
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

6-Metileneandrosta-1,4-diene-3,17-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico inactivador de la aromatasa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de cáncer mamario avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad ha progresado después de tratamiento con tamoxifeno; tratamiento auxiliar de cáncer mamario temprano postmenopáusico positivo al receptor de estrógeno después de 2 a 3 años con amoxifeno (para un total de 5 años de tratamiento auxiliar).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Exemestano es un inactivador irreversible de la aromatasa, relacionado estructuralmente con el sustrato natural de la androstendiona. Imitando al sustrato natural, se une a la enzima aromatasa y es procesado por ésta para unirse irreversiblemente a su centro activo, causando su inactivación. La enzima, por tanto, no está nunca disponible para el sustrato natural. Es necesaria una nueva síntesis de la enzima aromatasa para la recuperación de la actividad enzimática. Debido a la inactivación irreversible de la aromatasa de exemestano, se da:

- Una concentración de estrógenos circulantes significativamente menor en mujeres posmenopáusicas.
- Efectos no detectables sobre la biosíntesis adrenal de cortisol o aldosterona.
- Ausencia de efecto sobre otras enzimas involucradas en la vía esteroidogénica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El exemestano se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad se ve limitada por metabolismo de primer paso, pero aumenta cuando se toma con alimentos. El exemestano se distribuye ampliamente, y se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza a través de la oxidación por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y por medio de la reducción por



aldoketoreductasa. Los metabolitos se excretan en la orina y las heces, y menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios por la orina. El exemestano tiene una vida media de eliminación terminal cerca de 24 h.

#### DOSIS<sup>2</sup>:

**Adultos:** Oral: 25 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis con inductores de CYP3A4:** 50 mg 1 vez/día cuando se usa con inductores potentes (p. ej., rifampicina, fenitoína).

**Ajuste de dosis en disfunción renal/hepática:** no se ha estudiado la seguridad de la dosificación prolongada.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al exemestano o a cualquier componente de la formulación.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

##### Disminución del efecto

Exemestano puede disminuir las concentraciones/efecto de: saxagliptina.

Las concentraciones/efectos del exemestano pueden estar disminuidas por: inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); rifampicina.

##### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimentos: concentraciones plasmáticas aumentadas en 40%

cuando se consumió exemestano con alimento graso.

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones de exemestano. Evitar cohosh negro, dong quai en tumos dependiente de estrógenos.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

##### Mayor al 10%:

Cardiovasculares: hipertensión (5 a 15%).

Sistema nervioso central: fatiga (8 a 22%), insomnio (11 a 14%), dolor (13%), cefalea (7 a 13%), depresión (6 a 13%).

Dermatológicas: hiperhidrosis (4 a 18%), alopecia (15%).

Endocrinas y metabólicas: rubefacción (13 a 21%).

Gastrointestinales: náusea (9 a 18%), dolor abdominal (6 a 11%).

Hepáticas: fosfatasa alcalina aumentada (14 a 15%).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgia (15 a 29%).

##### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema (6 a 7%); eventos cardíacos isquémicos (2% infarto al miocardio, angina, isquemia miocárdica); dolor torácico.

Sistema nervioso central: mareo (8 a 10%), ansiedad (4 a 10%), fiebre (5%), confusión, hipoestesia.

Dermatológicas: dermatitis (8%), escoror, exantema.

Endocrinas y metabólicas: aumento de peso (8%).

Gastrointestinales: diarrea (4 a 10%), vómito (7%), anorexia (6%), estreñimiento (5%), apetito aumentado (3%), dispepsia.

Genitourinarias: infección de vías urinarias.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Hepáticas: bilirrubina aumentada (5 a 7%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda (9%), dolor de miembros (9%), osteoartritis (6%), debilidad (6%), osteoporosis (5%), fractura patológica (4%), parestesia (3%), síndrome del túnel carpiano (2%), calambres (2%).

Oculares: trastornos visuales (5%).

Renales: creatinina aumentada (6%).

Respiratorias: disnea (10%), tos (6%), bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias altas.

Misceláneo: síntomas tipo influenza (6%), diaforesis (6%), linfedema, infección.

**Menor al 1% (limitado a importantes o potencialmente mortales):**

Insuficiencia cardíaca, hiperplasia de endometrio, GGT aumentado, neuropatía, osteocondrosis, tromboembolismo, transaminasas aumentadas, dedo de gatillo, pólipos uterinos.

Se ha observado una disminución de la dosis dependiente de la globulina fijadora de hormona ligada al sexo con dosis diarias de 25 mg o más. Con este medicamento se incrementan la hormona luteinizante en suero y las concentraciones de la hormona foliculoestimulante.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Agente peligroso –tomar precauciones para su manejo y desecho. No está indicado en

mujeres posmenopáusicas; no administrar con agentes que contengan estrógeno.

**REFERENCIAS:**

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 373.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 719-720.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## EXENATIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Exenatida.

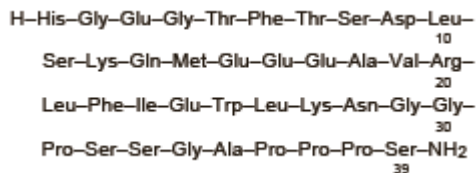
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

AC-2993; AC-002993; AC-2993A; Exenatida; LY-2148568; Synthetic Exendin-4.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antidiabético, receptor agonista de péptido glucagón-1 (GLP-1).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina, NIDDM) para mejorar el control glucémico.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Exenatida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que presenta varias acciones antihyperglucémicas

del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). La secuencia de aminoácidos de exenatida se solapa parcialmente con la del GLP-1 humano. Se ha demostrado que exenatida se une y activa el conocido receptor de GLP-1 humano in vitro, estando su mecanismo de acción mediado por el AMP cíclico y/u otras vías de señalización intracelular.

Exenatida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina se normaliza.

Exenatida suprime la secreción de glucagón, el cual se sabe que está anormalmente elevado en la diabetes tipo 2. Bajas concentraciones de glucagón conllevan un descenso de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, exenatida no afecta a la respuesta normal de glucagón ni de otras hormonas a la hipoglucemia.

Exenatida enlentece el vaciado gástrico y por ello reduce la velocidad a la cual la glucosa derivada de las comidas aparece en la circulación.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Después de la inyección subcutánea, las concentraciones máximas en el plasma de exenatida



se alcanza en aproximadamente 2 h. Se elimina a través de los riñones por filtración glomerular seguido por la degradación proteolítica, con una vida media terminal de alrededor de 2.4 h. El aclaramiento se reduce en pacientes que reciben diálisis para la enfermedad renal en etapa terminal.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Subcutánea: adultos: inicial: 5µg 2 veces/día en un lapso de 60 min antes de un alimento; después de un mes puede aumentarse hasta 10µg 2 veces/día (con base en respuesta).

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

Cl<sub>cr</sub> ≥ 50 mL/min: el ajuste no es necesario.

Cl<sub>cr</sub> 30 a 50 mL/min: usar con cautela cuando se inicia o se incrementa la dosis.

Cl<sub>cr</sub> < 30 L/min: no se recomienda.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la exanetida o a cualquier componente de la formulación.

### Parámetros de vigilancia

Glucosa en suero, hemoglobina A1c, y función renal.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Exenatida puede incrementar las concentraciones/efectos de: sulfonilureas; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de exenatida pueden estar aumentados por: pegvisomant.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de exenatida pueden estar disminuidas por: corticosteroides; análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; somatropina; diuréticos tiasídicos.

### Interacciones con etanol/nutrición herbolaria

Etanol: cautela con el etanol (puede causar hipoglucemia).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

Porcentajes reportados para terapia combinada (sulfonilurea y/o metformina; tiazolinediona y/o metformina) a menos que se especifique otra cosa:

#### Mayor al 10%:

Endocrinas y metabólicas: hipoglucemia (monoterapia 4 a 5%; terapia combinada: sulfonilurea 14 a 36%; metformina-similar placebo; tiazolidindiona 11%).

Gastrointestinales: náusea (monoterapia 8%; terapia combinada 40 a 44%; dependiente de la dosis), vómito (monoterapia 4%; terapia combinada 13%),



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



diarrea (monoterapia < 2%; terapia combinada 6 a 13%).

Misceláneo: anticuerpos anti-exenatida (títulos bajos 38%, títulos elevados 6%).

**1 a 10%:**

Sistema nervioso central: mareo (monoterapia < 2%; terapia combinada 6 a 7%), enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) (3%).

Dermatológicas: hiperhidrosis (3%).

Endocrinas y metabólicas: disminución del apetito (< 2%).

Gastrointestinales: dispepsia (monoterapia 3%, terapia combinada 6 a 7%); GERD (3%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (4%).

Misceláneo: sentirse nervioso (9%).

**Poscomercialización y/o reportes**

**de casos:** distensión abdominal, dolor abdominal, pancreatitis aguda (incluso hemorrágica y necrosante), reacción anafiláctica, angioedema, dolor torácico, escalofríos, estreñimiento, deshidratación, disgeusia, eructación, flatulencia, neumonitis por hipersensibilidad, influenza, reacción en el sitio de inyección, exantema macular o papular, nasofaringitis, dolor (incluidos dolor de espalda, de extremidad y cuello), prurito, insuficiencia renal, creatinina sérica aumentada, somnolencia, infección de vías respiratorias altas, urticaria.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios

disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

El mecanismo requiere la presencia de insulina, por tanto no se recomienda el uso en diabetes tipo 1 (dependiente de insulina, IDMM) o cetoacidosis diabética; no es un sustituto de insulina en pacientes que requieren insulina. No se ha evaluado el uso simultáneo del tratamiento con insulina. Puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes que reciben secretagogos de insulina de manera simultánea (p.ej., sulfonilureas, meglitinidas); puede requerirse la reducción de la dosis de sulfonilureas. Los clínicos deben estar atentos de que el riesgo de hipoglucemia no se incrementa cuando se agrega exenatida a la monoterapia con metformina.

La exenatida casi siempre se asocia con efectos adversos gastrointestinales y su uso no se recomienda en pacientes con gastroparesis o enfermedades gastrointestinales pueden estar relacionadas con la dosis y pueden disminuir en frecuencia y severidad con la titulación gradual y el consumo continuo. Debido a sus efectos sobre el vaciamiento gástrico, la exenatida reduce la velocidad y grado de absorción de los fármacos administrados por vía oral: usar con cautela en pacientes que reciben medicamentos con un panorama terapéutico limitado o que requieren absorción rápida en el tracto GI. Administrar los medicamentos 1 h antes de consumir exenatida cuando la absorción óptima y las



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



concentraciones máximas son importantes para el efecto terapéutico general (p.ej., antibióticos, anticonceptivos orales). Se han reportado casos de pancreatitis aguda (incluyendo casos letales hemorrágicos y necrosantes); vigilar por dolor abdominal intenso inexplicable, y si se sospecha pancreatitis suspender su uso. No reiniciar a menos que se confirme la causa de pancreatitis. Considerar tratamiento antidiabético alternativo en pacientes con antecedentes de pancreatitis. El consumo puede estar asociado con anticuerpos antiexenatida. Los títulos bajos no se asocian con pérdida de la eficacia; sin embargo, los títulos elevados (observados en 6% de pacientes en estudios clínicos) pueden resultar en atenuación de la respuesta. Puede estar asociado con pérdida de peso (debido a ingesta reducida) independiente del cambio en la hemoglobina A<sub>1c</sub>. No se recomienda en trastorno renal terminal grave (ESRD). Los pacientes con ESRD que se someten a diálisis pueden ser más susceptibles a padecer efectos gastrointestinales (p.ej., náusea, vómito) lo cual puede dar lugar a hipovolemia y a reducciones de la función renal. Usar con cautela en pacientes con trasplante renal y cuando inician o se aumenta las dosis en pacientes con trastorno renal moderado (Cl<sub>cr</sub> 30 a 50 mL/min).

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 439.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 654-656.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## EZETIMIBA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Ezetimiba.

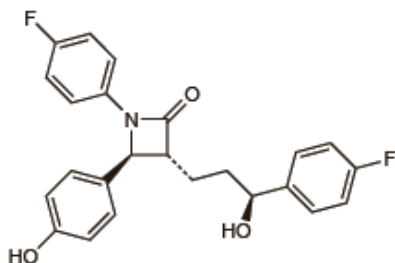
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(3R,4S)-1-(p-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(p-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(p-hydroxyphenyl)-2-azetidinone.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente hipolipemiante tipo acetidinona-2.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Utilizar en combinación con terapia dietética para el tratamiento de hipercolesterolemia primaria (como monoterapia o en combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa); sitosterolemia homocigota; hipercolesterolemia familiar homocigota (en combinación con atorvastatina o

simvastatina); hiperlipidemia mixta (en combinación con fenofibrato).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

Ezetimiba es activo y potente por vía oral con un mecanismo de acción único, diferente de otras clases de compuestos reductores de colesterol. Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, llevando a una reducción en el aporte de colesterol al hígado. Esto produce una reducción en el depósito de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. Ezetimiba no incrementa la excreción de ácido biliar (como los secuestradores de ácido biliar) y tampoco inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La ezetimiba se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral y sufre una conjugación extensa en el intestino delgado y el hígado a un metabolito activo glucurónido, que es la forma principal de circulación. Tanto la ezetimiba y el glucurónido son absorbidos en un 90% a las proteínas plasmáticas. La ezetimiba se excreta principalmente en las heces a través de la bilis y experimenta reciclado enterohepático, después de una dosis oral, alrededor del 78% se



excreta en las heces, principalmente como ezetimiba, y aproximadamente el 11% se excreta en la orina, principalmente como glucurónido. La vida media de eliminación, tanto para ezetimiba y el glucurónido es de 22 h. Ezetimiba se distribuye a la leche materna en ratas.

#### DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

**Niños  $\geq$  10 años y adultos:** 10 mg/día.

**Ancianos:** refiérase a dosis para adultos.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** AUC aumentado con trastorno grave ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min); no se recomienda ajuste de la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** AUC aumentado con trastorno hepático.

- Trastorno leve: el ajuste de la dosis no es necesario.
- Trastornos moderados a intensos: no se recomienda el uso de ezetimiba.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la ezetimiba o a cualquier componente de la formulación, el uso concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en pacientes con enfermedad hepática activa, elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas

séricas: embarazo; alimentación al seno materno.

#### Parámetros de vigilancia

Perfil de colesterol total antes del tratamiento, y cuando esté indicado el punto de vista clínico y/o después de manera periódica. Cuando se usa en combinación con febofibrato, vigilar LFT y signos y síntomas de coleditiasis.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

##### Aumento del efecto/toxicidad

Ezetimiba puede incrementar las concentraciones/efectos de: ciclosporina, ciclosporina (sistémica).

Las concentraciones/efectos de ezetimiba pueden estar aumentados por: ciclosporina, ciclosporina (sistémica); eltrombopag; derivados del ácido fólico.

##### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de ezetimiba pueden estar disminuidas por: secuestradores de ácido biliar.

##### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimentos: la ezetimiba no ocasionó reducciones significativas de las concentraciones de vitamina soluble en grasa durante el ensayo clínico de 2 semanas. No se han evaluado los efectos a largo plazo.



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga (2%).

Gastrointestinales: diarrea (4%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas (con inhibidores HMG-CoA reductasa) ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , 1%).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgia (3%), dolor en extremidades (3%).

Respiratorias: infección de vías respiratorias altas (4%), sinusitis (3%).

Misceláneo: influenza (2%).

**Poscomercialización y/o reportes de casos:** dolor abdominal, anafilaxis, angioedema, hepatitis autoinmune, colecistitis, celulitis, hepatitis colestásica, creatina fosfoquinasa (CPK) aumentado, depresión, mareo, eritema multiforme, cefalea, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad, mialgia, miopatía, náusea, pancreatitis, parestesia, exantema, rabiomólisis, trombocitopenia, urticaria.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

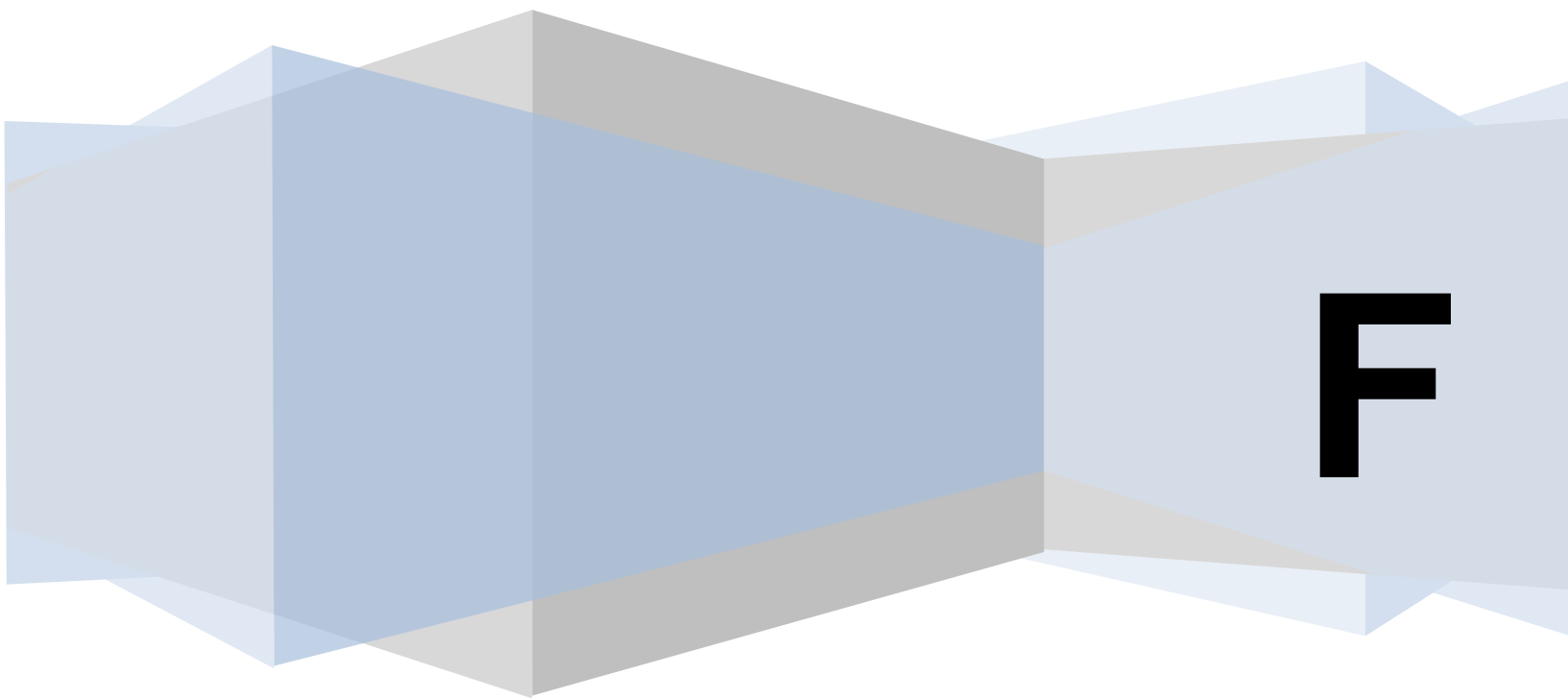
### Factor de riesgo durante el embarazo: C.

Antes del tratamiento deben descartarse las causas secundarias de hiperlipidemia. Usar con cautela con trastorno renal grave ( $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$ ) o hepático leve; no se recomienda para uso con trastorno hepático moderado o grave. El uso simultáneo con ezetimiba y

derivados del ácido fibríco puede incrementar el riesgo de coelitis. No se han establecido la seguridad o la eficacia en pacientes  $< 10$  años de edad.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1284-1285.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 656-657.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.





## FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FVIII)

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Factor antihemofílico (humano)

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antihemofílico;  
hemoderivado.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica); manejo perioperatorio de hemofilia A.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Proteína (factor VIII) que en plasma normal es necesaria para la formación de coágulos y mantenimiento de la hemostasia; activa el factor X en conjunción con el factor IX activado; el factor X activado convierte protombina en trombina, que convierte fibrinógeno en fibrina y con el factor XIII forma un coágulo estable.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Vida media, eliminación promedio: 8 a 27 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños y adultos: IV: la dosis debe individualizarse con base en estudios de coagulación realizados antes de tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. En general, la administración de 1 UI/kg de peso de factor VIII incrementará las concentraciones de factor VIII circulante en ~ 2 UI/dL. (Se presentan los lineamientos generales; consultar la etiqueta de cada producto para más detalles sobre las recomendaciones específicas de dosificación).

### Dosificación con base en el incremento deseado del factor VIII (%):

Para calcular la dosis necesaria con base en el incremento deseado del factor VIII (%):

$\text{Peso corporal (kg)} \times 0.5 \text{ UI/kg} \times \text{incremento deseado del factor VIII (\%)} = \text{UI de factor VIII requeridas.}$

Por ejemplo:

$50 \text{ kg} \times 0.5 \text{ UI/kg} \times 30 \text{ (\% de incremento)} = 750 \text{ UI de factor VIII.}$

### Dosificación con base en incremento esperado de factor VIII (%):

También es posible calcular el porcentaje de incremento esperado de factor VIII:

$(\# \text{ UI administradas} \times 2\%/\text{UI/kg}) \text{ divididos por el peso corporal (kg)} = \text{\% esperado de incremento de factor VIII.}$

Por ejemplo:

$(1400 \text{ UI} \times 2\%/\text{UI/kg}) \text{ divididos por } 70 \text{ kg} = 40\%.$



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Lineamientos generales:

Hemorragia menor: 10 a 20 UI/kg de peso como dosis única para obtener una concentración plasmática de FVIII ~ 20 a 40% de la normal. Las hemorragias superficiales leves o tempranas pueden responder a la dosis única; la dosis puede repetirse cada 12 a 24 h durante 1 a 3 días hasta que se resuelva el sangrado o sane.

Hemorragia moderada/cirugía menor: 15 a 25 UI/kg para obtener una concentración plasmática de FVIII 30 a 50% de la normal. Si es necesario, puede continuarse con una dosis de mantenimiento de 10 a 15 UI/kg cada 8 a 12 h.

Cirugía mayor: 50 UI/kg de peso administrados durante el periodo preoperatorio para incrementar la concentración de factor VIII a 100% antes de iniciar la cirugía. Puede repetirse como sea necesario después de 6 a 12 h al inicio y por un total de 10 a 14 días hasta que sane por completo. La intensidad del tratamiento puede depender del tipo de cirugía y del esquema posoperatorio.

Profilaxis para sangrado: puede administrarse con regularidad como profilaxis para sangrado. Se han informado dosis de 24 a 40 UI/kg de peso 3 veces/semana en pacientes con hemofilia grave para evitar el sangrado articular.

Si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, evaluar en busca de un inhibidor. Puede no ser posible o práctico controlar el sangrado si las cifras del inhibidor son  $\geq 10$  unidades Bethesda/mL.

Ancianos: no se espera que la respuesta en personas de edad

avanzada difiera de aquella en pacientes de menor edad; la dosis debe individualizarse.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

**Precauciones:**

El riesgo de transmisión viral no se ha erradicado por completo. Debido a que el factor antihemofílico se prepara de plasma acumulado, puede contener los microorganismos causales de la hepatitis viral y de otras enfermedades virales. La vacunación contra hepatitis B se recomienda en todos los pacientes. La vacunación contra hepatitis A también se recomienda en pacientes seronegativos. El factor antihemofílico contiene cantidades trazas de isohemaglutininas de los grupos sanguíneos A y B, y cuando se administran dosis grandes o repetidas a individuos con grupos sanguíneos A, B y AB, éstos deben vigilarse en busca de signos de anemia progresiva y debe considerarse la posibilidad de hemólisis intravascular. El requerimiento de la dosificación varía en pacientes con inhibidores del factor VIII; el tratamiento óptimo debe determinarse por la respuesta clínica. El látex de goma natural es un componente del empaque de Hemofil M, Monarc-M<sup>TM</sup> y Monoclante-P® por lo que contienen cantidades trazas de proteína murina. Los productos varían por el



método de preparación; las formulaciones finales contienen albúmina humana.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

**Aumento del efecto/toxicidad** No hay interacciones significativas conocidas que impliquen un incremento de su efecto.

**Disminución del efecto** No hay interacciones significativas conocidas que impliquen una disminución de su efecto.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales): anemia hemolítica aguda, desarrollo de inhibidor del factor antihemofílico A (AHF), reacciones alérgicas (en raras ocasiones), anafilaxia (en raras ocasiones), incremento de la tendencia al sangrado, visión borrosa, sensación de opresión torácica, escalofríos, fiebre, cefalea, hiperfibrinogenemia, sensación de nerviosismo, letargo, náusea, somnolencia, escozor en el sitio de infusión, malestar estomacal, hormigueo, urticaria, racciones vasomotoras con la infusión rápida, vómito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C

**Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna/usar con precaución.

**Estabilidad:** almacenar en refrigeración, 2 a 8 °C; evitar el congelamiento. Si se refrigeran, el concentrado seco y el diluyente deben calentarse a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Mezclar con gentileza o rotar el frasco después de agregar el diluyente; no agitar de manera vigorosa. Debe utilizarse durante las primeras 3 h a partir de la reconstitución. No refrigerar después de la reconstitución, puede ocurrir precipitación.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.665-



## FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Factor antihemofílico recombinante.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente anihemofílico.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica o deficiencia congénita de factor VIII); manejo perioperatorio de hemofilia A; profilaxis de sangrado articular y para disminuir el riesgo de daño articular en niños con hemofilia A sin lesión articular preexistente; puede tener valor terapéutico significativo en pacientes con inhibidores de factor VIII adquiridos  $\leq 10$  unidades Bethesda/mL.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Reemplazo del factor VIII, necesario para la formación de coágulos y el mantenimiento de la hemostasia. Activa el factor X en conjunción con el factor IX activado; el factor X activado convierte protombina en trombina, que convierte fibrinógeno en fibrina, y con el factor XIII forma un coágulo estable.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Distribución: Vss: 0.36 a 0.57 dL/kg.  
Vida media, eliminación: promedio: 8 a 19 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

IV:

Hemofilia: niños y adultos: la dosis debe individualizarse con base en estudios de coagulación realizados antes del tratamiento y a intervalos de regulares durante el mismo. En general, la administración de 1 UI/kg de peso de factor VIII incrementará las concentraciones de factor VIII circulante en  $\sim 2$  UI/dL. (Se presentan los lineamientos generales; consultar la etiqueta de cada producto para más detalles sobre las recomendaciones específicas de dosificación).

### Dosificación con base en incremento deseado del factor VIII (%):

Para calcular la dosis necesaria con base en el incremento deseado del factor VIII (%):

$$[\text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado del factor VIII (\%)}] \text{ divididos por } 2\%/UI/kg = UI \text{ de factor VIII requeridas.}$$

Por ejemplo:

$$50 \text{ kg} \times 30 \text{ (\% de incremento)} \text{ dividido por } 2\%/UI/kg = 750 \text{ UI de factor VIII.}$$





### **Dosificación con base en incremento esperado de factor VIII (%):**

También es posible calcular el % de incremento esperado de factor VIII:  
(# UI administradas x 2%/UI/kg) divididos por el peso corporal (kg) = % esperado de incremento de factor VIII.

Por ejemplo:

(1400 UI x 2%/UI/kg) divididos por 70 kg = 40%.

### **Lineamientos generales:**

Hemorragia menor: 10 a 20 UI/kg de peso como dosis única para obtener una concentración plasmática de FVIII ~ 20 a 40% de la normal. Las hemorragias superficiales leves o tempranas pueden responder a la dosis única; la dosis puede repetirse cada 12 a 24 h durante 1 a 3 días hasta que se resuelva el sangrado o sane.

Hemorragia moderada/cirugía menor: 15 a 30 UI/kg de peso para obtener una concentración plasmática de FVIII 30 a 60% de la normal. Puede repetirse una dosis a las 12 a 24 h si es necesario. Algunos productos sugieren continuar durante  $\geq 3$  días hasta resolverse el dolor y la discapacidad.

Hemorragia mayor o que pone en riesgo la vida: dosis de inicio 40 a 50 UI/kg de peso seguida de una dosis de mantenimiento de 20 a 25 UI/kg de peso cada 8 a 24 h hasta resolverse la amenaza, para obtener una concentración plasmática de FVIII 60 a 100% de la normal.

Cirugía mayor: 50 UI/kg de peso administradas durante el periodo preoperatorio para incrementar la

concentración de factor VIII a 100% antes de comenzar la cirugía. Puede repetirse como sea necesario después de 6 a 12 h inicialmente y por un total de 10 a 14 días hasta que sane por completo. La intensidad del tratamiento puede depender del tipo de cirugía y del esquema posoperatorio.

Profilaxis para sangrado: puede administrarse con regularidad como profilaxis para sangrado. Se han informado dosis de 24 a 40 UI/kg de peso 3 veces /semana en pacientes con hemofilia grave para evitar el sangrado articular.

Si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, evaluar en busca de un inhibidor. Puede no ser posible o práctico controlar el sangrado si las cifras del inhibidor son  $\geq 10$  unidades Bethesda/mL.

### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

#### **Precauciones:**

Vigilar en busca de signos de formación de anticuerpos contra el factor VIII; puede ocurrir en cualquier momento, pero es más frecuente en niños pequeños con hemofilia grave. El requerimiento de la dosis varía en pacientes con inhibidores del factor VIII; el tratamiento óptimo debe determinarse por la respuesta clínica. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad alérgica (que incluyen anafilaxia); vigilar. Los



productos varían por el método de preparación. El recombinado se estabiliza mediante el uso de albúmina humana. El recombinado puede contener proteína bovina, murina o de hámster. Los productos pueden contener factor de von Willebrand para estabilización; sin embargo, su eficacia no se ha establecido para el tratamiento de enfermedad de von Willebrand.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

**Aumento del efecto/toxicidad** No hay interacciones significativas conocidas que impliquen un incremento de su efecto.

**Disminución del efecto** No hay interacciones significativas conocidas que impliquen una disminución de su efecto.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

La frecuencia real puede variar por producto.

**1%:**

Sistema nervioso central: escalofríos, mareo, fiebre, cefalea, dolor.

Dermatológicas: prurito, exantema, urticaria.

Gastrointestinales: diarrea, náusea, alteración del gusto, vómito.

Hematológicas: hemorragia.

Locales: dolor en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de infusión.

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias, debilidad.

Respiratorias: tos, disnea, nasofaringitis, dolor faringolaríngeo.  
Misceláneo: trombosis en el catéter, formación del inhibidor del factor VIII.

**Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** dolor abdominal, adenopatía, reacciones alérgicas, anafilaxia, anemia, anorexia, artralgias, incremento de AST, disminución de la presión arterial, malestar torácico, dolor torácico, estreñimiento, despersonalización, diaforesis, edema, epistaxis, edema facial, rubor facial, disminución del factor VIII, fatiga, fiebre, hemorragia GI, urticaria, bochornos, reacción de hipersensibilidad, hiper/hipotensión (ligera), infecciones, inflamación articular, letargo, otitis media, palidez, parestesias, agitación, rinitis, temblor, somnolencia, taquicardia, infecciones de vías urinarias, vasodilatación, complicaciones del acceso del catéter venoso.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** Se desconoce si se excreta en la leche materna/usar con cautela.

**Estabilidad:** almacenar en refrigeración, 2 a 8 °C; evitar el congelamiento. Si se refrigeran, el concentrado seco y el diluyente deben calentarse a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Mezclar con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



gentileza o rotar el frasco después de agregar el diluyente; no agitar de manera vigorosa. Debe utilizarse durante las primeras 3 h a partir de la reconstitución. No refrigerar después de la reconstitución, puede ocurrir precipitación.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.



## FACTOR IX

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Factor IX

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antihemofílico; hemoderivado.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Control de hemorragia en pacientes con deficiencia de factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Reemplaza el factor IX de coagulación deficiente. La hemofilia B, o enfermedad de Christmas, es un trastorno hereditario ligado a X caracterizado por coagulación sanguínea por síntesis insuficiente o anormal de la proteína del factor IX de coagulación. El factor IX es un factor de coagulación dependiente de vitamina K que se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por el factor XI a en la vía de coagulación intrínseca. El factor activado IX (IXa), en combinación con el factor VII:C activa al factor X a Xa, lo que resulta finalmente en la conversión de protombina a trombina y la formación de un coágulo de fibrina. La infusión de factores IX exógenos para reemplazar la deficiencia presente en la hemofilia B restaura de manera temporal la hemostasia.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Vida media, eliminación:** componente IX: adultos: 21 a 31 h; niños: 14 a 28 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis se expresa en unidades internacionales de actividad de factor IX; la dosis debe ser individual con base en la severidad de la deficiencia del factor IX, grado de extensión y ubicación de la hemorragia, además del estado clínico del paciente.

**Lineamientos:** como regla general, el nivel de factor IX requerido para tratamiento de diferentes trastornos se presenta como sigue:

#### Hemorragia espontánea menor, profilaxis:

Concentraciones de factor IX deseadas para hemostasia: 15 a 25%.

Fórmula para calcular la dosis necesaria con base en el incremento deseado del factor IX (%):

$$[\text{Peso corporal (Kg)} \times \text{incremento deseado del factor IX (\%)}] \text{ divididos por } 2\%/\text{UI/Kg} = \text{UI de factor IX requeridas.}$$

Dosis inicial de carga para lograr el nivel deseado: 20 a 30 UI/kg.

Frecuencia de la dosis: cada 12 a 24 h si es necesario.

Duración del tratamiento: 1 a 2 días, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.

#### Hemorragia moderada:

Concentraciones de factor IX deseadas para hemostasia: 25 a 50%.

Dosis inicial de carga para lograr el nivel deseado: 25 a 50 UI/kg.

Frecuencia de la dosis: cada 12 a 24 h. Duración del tratamiento: 2 a 7 días.

#### Hemorragia mayor:

Concentraciones de factor IX deseadas para hemostasia:  $\geq 50\%$ .



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Dosis inicial de carga para lograr el nivel deseado: 30 a 50 UI/kg de peso.  
Frecuencia de la dosis: cada 12 a 24 h, dependiendo de la vida media y determinación de los niveles de factor IX (después de 3 a 5 días, mantener por lo menos 20% de actividad).  
Duración del tratamiento: durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.

#### **Cirugía o trauma mayor:**

Concentraciones deseadas de factor IX para hemostasia: 50 a 100%.  
Dosis inicial de carga para lograr el nivel deseado: 50 a 100 UI/kg.  
Frecuencia de la dosis: cada 12 a 24 h o cada 18 a 30 h hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30% a 60% (UI/dl).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

##### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la proteína de ratón o proteína de hámster.

##### **Precauciones:**

Se ha reportado hipersensibilidad y reacciones anafilácticas con el uso. También pueden ocurrir reacciones retrasadas (hasta por 20 días después de infusión) en pacientes que no han sido tratados antes. Debido a las potenciales reacciones alérgicas, efectuar administraciones iniciales de ~ 10 a 20 bajo adecuada supervisión médica. Se ha reportado desarrollo de anticuerpos factor IX (o inhibidores) con la hipersensibilidad pueden ser mayores en estos pacientes. Evaluar a los individuos que presentan reacciones que presentan reacciones alérgicas por inhibidores del factor IX.

Observar atentamente por signos o síntomas de coagulación intravascular o trombosis. Debido al riesgo de tromboembolias usar con cautela cuando se administre a pacientes con enfermedad hepática, en el posoperatorio, en recién nacidos o pacientes en riesgo, coagulación intravascular diseminada o aquellos con signos de fibrinólisis debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas.

El factor IX **NO ESTÁ INDICADO** para el tratamiento de anticoagulación reversible inducida por cumarina, pacientes con hemofilia A con inhibidores del factor VIII, o pacientes en estado hemorrágico ocasionado por producción de factores de coagulación dependientes de hígado.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

Las concentraciones/efectos de factor IX pueden estar aumentados por: ácido aminocaproico.

**Disminución del efecto** No se conocen interacciones significativas que involucren la disminución del efecto.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: angioedema, cianosis, bochorno, hipotensión, opresión torácica, trombosis.

Sistema nervioso central: escalofríos, mareo, somnolencia, fiebre (incluida la fiebre transitoria, después de administración rápida), cefalea, letargo, mareo, somnolencia.

Dermatológicas: angioedema, reacción de fotosensibilidad, exantema, urticaria.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Gastrointestinales: gusto anormal, diarrea, náusea, vómito.

Hematológicas: coagulación intravascular diseminada (DIC).

Hepáticas: fosfatasa alcalina aumentada, ALT aumentado, AST aumentado.

Locales: reacciones en sitio de inyección; celulitis, incomodidad, dolor, flebitis, picazón.

Neuromusculares y esqueléticas: rigidez en cuello, parestesia, temblor.

Respiratorias: rinitis alérgica, asma, tos, disnea, hipoxia, edema laríngeo, trastorno pulmonar.

Misceláneo: reacción alérgica, anafilaxia, sensación de ardor en mandíbula/cráneo, factor IX inhibidor de desarrollo, reacción de hipersensibilidad.

Poscomercialización y/o reportes de casos: seroconversión HAV, respuesta inadecuada/recuperación, síndrome nefrótico (asociada con inducción de la tolerancia inmune), seroconversión del parvovirus B19, infarto renal.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C

**Estabilidad:** cuando se almacena a temperatura de refrigeración, 2 a 8 °C, el factor de coagulación IX es estable durante el periodo indicado en la fecha de caducidad en la etiqueta. Evitar congelar, pues puede dañar el recipiente con el diluyente.

**Reconstitución:** referirse a las instrucciones de productos individuales. El diluyente y el complejo de factor X deben estar a temperatura ambiente antes de combinarlos.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et. Al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). Recuperado el 19 de mayo de 2013, de:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65916&formato=pdf&formulario=FICHAS>.



## FACTOR VIIA RECOMBINANTE

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Factor VIIa recombinante.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antihemofílico.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de episodios hemorrágicos y prevención de sangrado en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores para el factor VIII o factor IX, hemofilia adquirida, o deficiencia congénita del factor VII.

**Uso no autorizado/ de investigación:** Reducción de desarrollo de hematoma en pacientes con hemorragia intracerebral aguda, hemorragia intracerebral relacionada con warfarina.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Factor recombinante VIIa, una glucoproteína dependiente de vitamina K, promueve la hemostasia por activación de la vía intrínseca de la secuencia de la coagulación. Reemplaza la activación del factor VII de coagulación, el cual forma complejos con el factor tisular y puede activar el factor X de la coagulación a Xa y factor IX a IXa.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** Vd: 103 mL/kg (promedio: 78 a 139).

**Vida media, eliminación:** 2.3 h (promedio: 1.7 a 2.7).

**Excreción:** depuración: 33 mL/kg/h (promedio: 27 a 49).

### DOSIS:

Niños y adultos: sólo administración IV:

Hemofilia A o B con inhibidores:

Episodios hemorrágicos: 90 µg/kg cada 2 h hasta lograr hemostasia o el tratamiento sea declarado como inefectivo. Se han usado con éxito dosis entre 35 a 120 µg/kg en ensayos clínicos. La dosis, el intervalo y la duración del tratamiento pueden ajustarse según la intensidad del sangrado y el grado de hemostasia lograda. Para pacientes que sufren sangrados excesivos, continuar la dosis con intervalos de 3 a 6 h después de haber logrado hemostasia o el trat

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et. Al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.

## FAMCICLOVIR

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Famciclovir

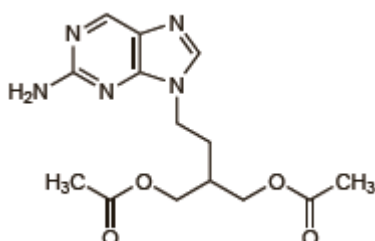
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2[2-(2-Amino-9H-purin-9-yl)etil] trimetilen diacetato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antivíricos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de herpes simple en pacientes con VIH.

Tratamiento de herpes genital y labial recurrente en pacientes inmunocompetentes.

Tratamiento del herpes zóster agudo.

También tiene actividad frente al virus de Epstein-Barr y de la hepatitis B.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Tiene una actividad antivírica similar a la del aciclovir. Es activo tanto in vitro como in vivo frente a los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple y frente al de la varicela zoster. Esta actividad se debe a su conversión intracelular mediante la timidincinasa inducida por el virus en trifosfato de penciclovir, que inhibe la replicación del ADN vírico y persiste en las células infectadas durante más de 12 h.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El famciclovir se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral. Cuando se toma con las comidas, la absorción se retrasa, pero no se ve reducida. Se convierte rápidamente en penciclovir, los picos de concentración plasmática alcanzan dentro de la hora posterior a la toma, y el famciclovir prácticamente no se detecta en el plasma ni en la orina. La biodisponibilidad del penciclovir es del 77%. El famciclovir se excreta, en su mayor parte, a través de la orina (en parte, por secreción tubular renal) en forma de penciclovir y de su precursor 6-desoxi; la eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia renal.





### DOSIS<sup>3</sup>:

#### Adultos oral:

Herpes zoster agudo: 500 mg cada 8 h durante 7 días (**Nota:** iniciar tratamiento en un lapso de 72 h del inicio del exantema).

Herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes:

Inicial: 1000 mg 2 veces/día durante 1 día (**Nota:** iniciar tratamiento en un lapso de 6 h de síntomas/lesiones) o 125 mg 2 veces al día por 5 días.

Terapia de supresión: 250 mg 2 veces/día hasta por 1 año.

Herpes labial recurrente (aftas): 1500 mg como dosis única; iniciar tratamiento al primer signo o síntoma, como hormigueo, ardor o comezón (iniciar en un lapso de 1 h en estudios clínicos).

Herpes simple mucocutánea/genital recurrente en pacientes con VIH: 500 mg 2 veces/día durante 7 días.

#### Intervalo de dosis en disfunción renal:

Herpes zóster:

Clcr 40 a 59 mL/min: administrar 500 mg cada 12 h.

Clcr 20 a 39 mL/min: administrar 500 mg cada 24 h.

Clcr  $\leq$  20 mL/min: administrar 250 mg como dosis única.

Hemodiálisis: administrar 250 mg después de cada sesión de diálisis.

Herpes genital recurrente: tratamiento (régimen de un solo día):

Clcr 40 a 59 mL/min: administrar 500 mg cada 12 h durante 1 día.

Clcr 20 a 39 mL/min: administrar 500 mg como dosis única.

Clcr  $\leq$  20 mL/min: administrar 250 mg como dosis única.

Hemodiálisis: administrar 250 mg como dosis única después de cada sesión de diálisis.

Herpes genital recurrente: supresión:

Clcr 20 a 39 mL/min: administrar 125 mg cada 12 h.

Clcr  $\leq$  20 mL/min: administrar 125 mg cada 24 h.

Hemodiálisis: administrar 125 mg después de cada sesión de diálisis.

Herpes labial recurrente: tratamiento (régimen de dosis única):

Clcr 40 a 59 mL/min: administrar 750 mg como dosis única.

Clcr 20 a 39 mL/min: administrar 500 mg como dosis única.

Clcr  $\leq$  20 mL/min: administrar 250 mg como dosis única.

Hemodiálisis: administrar 250 mg como dosis única después de sesión de diálisis.

Herpes orolabial o genital recurrente en pacientes infectados por VIH:

Clcr 20 a 39 mL/min: administrar 500 mg cada 24 h.

Clcr  $\leq$  20 mL/min: administrar 250 mg cada 24 h.

Hemodiálisis: administrar 250 mg después de cada sesión de diálisis.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al famciclovir, penciclovir, o a cualquier componente de la formulación.

#### Precauciones:

No se ha estudiado en pacientes inmunocomprometidos o en pacientes con zoster diseminada



oftálmica, o con episodio inicial de herpes genital. Se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal. Las tabletas confieren lactosa; no usar en intolerancia a la lactosa, deficiencia de galactosa severa, o síndromes de malabsorción glucosa-galactosa. No se han establecido la seguridad o la eficacia en niños  $\leq 18$  años de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

#### Evitar el uso concomitante

Con vacunas zoster.

**Aumento del efecto/toxicidad:** No se conocen interacciones significativas que involucren incremento del efecto.

**Disminución del efecto:** Famciclovir puede disminuir las concentraciones/efectos de: vacuna zoster.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

**Nota:** las frecuencias varían con las dosis y la duración. El tratamiento con dosis única (herpes labial) sólo se asoció con cefalea (10%), diarrea (2%), fatiga (1%) y dismenorrea (1%).

#### Mayores o iguales a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (14 a 39%);  
Gastrointestinales: náusea (3 a 13%).  
1 a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga (1 a 5%), migraña (1 a 3%).

Dermatológicas: prurito ( $\leq 4\%$ ), exantema ( $\leq 3\%$ ).

Endocrinas y metabólicas: dismenorrea ( $\leq 8\%$ ).

Gastrointestinales: diarrea (5 a 9%), dolor abdominal ( $\leq 8\%$ ), flatulencia (1 a 5%), vómito (1 a 5%).

Hematológicas: neutropenia (3%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas (2 a 3%), bilirrubina aumentada (2%).

Neuromusculares y esqueléticas: parestesia ( $\leq 3\%$ ).

#### Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

anemia, ictericia colestásica, confusión, delirium, desorientación, mareo, eritema multiforme, alucinaciones, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, necrosis epidérmica tóxica, urticaria.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B

**Lactancia:** excreción en leche materna desconocida/no se recomienda.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

### Tratamiento de la sobredosis:

Desintoxicación: administrar Ipecacuana antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingesta o lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta).

Terapia de soporte: la toxicidad renal y la cristaluria pueden ser manejados con hidratación mediante la administración de fluidos por vía intravenosa.

Mejora de la eliminación: pueden ser efectivas múltiples dosis de carbón activado; mientras no existan estudios, la hemodiálisis parece ser una modalidad eficaz para la eliminación del fármaco; puede eliminar un 76% del fármaco en 4 horas.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1008-1009.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 876.
3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 668-669.
4. Leikin, J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 301.

## FAMOTIDINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Famotidina

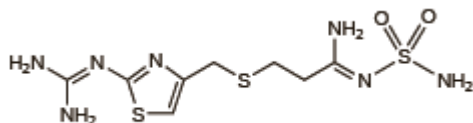
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

3-[2-(Diaminometilnamino)-tiazol-4-ilmetilitio]-N-sulfamoylpropionamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonistas de histaminas.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>3</sup>:

Terapia de mantenimiento y tratamiento de úlcera duodenal; tratamiento de reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica benigna activa, y enfermedades hipersecretoras patológicas. Etiqueta OTC: alivio de pirosis, indigestión ácida y estómago agrio.

**Uso no autorizado/de investigación:** Parte de un régimen multifármaco para la erradicación de *H. pylori* para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal; profilaxis de la úlcera por estrés en

pacientes muy enfermos; alivio sintomático de gastritis.

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

Inhibición competitiva de histamina en receptores H<sub>2</sub> de las células parietales gástricas, las cuales inhiben la secreción de ácido gástrico.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

**Inicio de acción:** GI: oral: en un lapso de 1 a 3 h; IV: 30 min.

**Duración:** 10 a 12 h.

**Unión a proteínas:** 15 a 20%.

**Biodisponibilidad:** oral: 40 a 45%.

**Vida media, eliminación:** inyección, suspensión oral, tableta: 2.5 a 3.5 h; prolongada con disfunción renal; oliguria: ≥ 20 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** oral: ~ 1 a 3 h.

**Excreción:** orina (25 a 30% [oral], 65 a 70% [IV] como fármaco sin cambio).

### DOSIS<sup>3</sup>:

**Niños:** individualizar la duración del tratamiento y la dosis.

Úlcera péptica: 1 a 16 años:

Oral: dosis de 0.5 mg/kg/día a la hora de acostarse o divida 2 veces/día (dosis máxima: 40 mg/día); en ensayos clínicos se han usado dosis hasta por 1 mg/kg/día.

IV: dosis de 0.25 mg/kg cada 12 h (dosis máxima: 40 mg/día); se han



usado en ensayos clínicos dosis hasta por 0.5 mg/kg.

ERGE: oral:

≤ 3 meses: 0.5 mg/kg 1 vez/día.

3 a 12 meses: 0.5 mg/kg 2 veces al día.

1 a 16: dosis de 1 mg/kg/día divida 2 veces/día.

(Dosis máxima: 40 mg 2 veces/día); en ensayos clínicos se han usado dosis hasta por 2 mg/kg/día.

**Niños ≥ 12 años y adultos:** pirosis, indigestión, estómago agrio: etiquetado OTC: oral: 10 a 20 mg cada 12 h; la dosis puede ser tomada 15 a 60 min antes de comer alimentos que ocasionen pirosis.

#### **Adultos:**

Úlcera duodenal: oral: tratamiento agudo: 40 mg/día a la hora de acostarse durante 4 a 8 semanas; terapia de mantenimiento: 20 mg/día a la hora de acostarse.

Erradicación de *Helicobacter pylori* (uso no autorizado): 40 mg 1 vez/día; requiere combinación con antibióticos.

Úlcera gástrica: oral: tratamiento agudo: 40 mg/día a la hora de acostarse.

Enfermedades hipersecretoras: oral: inicial: 20 mg cada 6 h, puede aumentarse en incrementos de hasta 160 mg cada 6 h.

GERD: oral: 20 mg 2 veces/día durante 6 semanas.

Esofagitis y síntomas acompañantes debido a GERD: oral: 20 a 40 mg 2 veces/día hasta por 12 semanas.

Pacientes incapaces de tomar medicación oral: IV: 20 mg cada 12 h.

#### **Ajuste de dosis en disfunción**

**renal:** Clcr ≤ 50 mL/min: administrar el 50% de la dosis o incrementar los intervalos de la dosis cada 36 a 48 h (para limitar el potencial de efectos adversos al SNC).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:**

##### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la famotidina, otros antagonistas H<sub>2</sub>, o a cualquier componente de la formulación.

##### **Precauciones:**

Modificar dosis en pacientes con trastornos renales moderados a intensos. El alivio de los síntomas no excluye la presencia de neoplasia. Se han vinculado con el uso de famotidina estados de confusión reversibles que casi siempre desaparecen en un lapso de 3 a 4 días después de suspender el tratamiento. Se piensa que se asocian la edad avanzada (≥ 50 años) y el trastorno renal o hepático. Los frascos multidosis para inyección contienen alcohol bencílico.

Etiqueta OTC: cuando se utiliza como automedicación, instruir a los pacientes a no usarlo si tienen dificultad para deglutir, vomitan sangre, o defecan heces sanguinolientas o negras. No usar con otros reductores de ácido.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>3</sup>:**

##### **Evitar el uso concomitante**

Con delavirdina; erlotinib.



### **Aumento del efecto/toxicidad**

Famotidina puede incrementar las concentraciones/efectos de: saquinavir.

### **Disminución del efecto**

Famotidina puede disminuir las concentraciones/efectos de: agentes antifúngicos (derivados azoles, sistémicos); atazanavir; cefpodoxima; cefuroxima; desatinib; delavirdina; erlotinib; fosamprenavir; indinavir; sales de hierro; mesalamina; nelfinavir.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:**

**Nota:** se han reportado agitación y vómito en hasta 14% de pacientes pediátricos  $\leq 1$  año de edad.

#### **1 a 10%:**

Sistema nervioso central: cefalea (5%), mareo (1%).  
Gastrointestinales: diarrea (2%), estreñimiento (1%).

#### **Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

molestia abdominal, acné, agitación, agranulocitosis, reacción alérgica, alopecia, anafilaxia, angioedema, anorexia, ansiedad, arritmia, artralgia, bloqueo AV, bradicardia, broncoespasmo, BUN/creatinina aumentada, ictericia colestásica, confusión, depresión, mareo, edema facial, fatiga, fiebre, bochorno, alucinaciones, reacciones en los sitios de inyección, insomnio, neumonía intersticial, ictericia, leucopenia, libido disminuida, pruebas de función hepática

aumentadas, calambres musculares, náusea, palpitación, pancitopenia, parestesia, proteinuria, prurito, exantema, convulsión, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, acúfenos, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, vómito, debilidad, xerostomía.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>3</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B

**Lactancia:** Pasa a la leche materna/no se recomienda utilizarlo.

**Etanol:** puede causar irritación de la mucosa gástrica.

**Administración:**

Oral: suspensión: agitar vigorosamente antes de usar. Puede tomarse sin relación con los alimentos. Tableta: puede tomarse sin relación con los alimentos.

IV: Bolo IV: inyectar en por lo menos 2 min. Solución para infusión: administrar en un lapso de 15 a 30 min.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>4</sup>:**

**Signos y síntomas de sobredosis:**

Dolor abdominal, bloqueo AV, depresión del SNC, confusión, piel seca, hipotensión, impotencia, insomnio, neutropenia, mareos, taquicardia, vómitos.

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Terapia de soporte: El tratamiento es principalmente sintomático.  
Mejora de la eliminación: La hemodiálisis puede ser útil (incremento del aclaramiento de 4 a 6 veces).

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 1659-1660.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1730.
3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.669-671.
4. Leikin, J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 302.

## FELODIPINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Felodipino

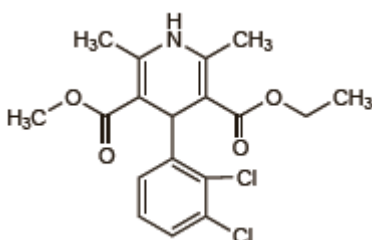
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Etil metil 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonista de los canales de calcio.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de hipertensión.

**Uso no autorizado/ de investigación:** hipertensión pediátrica.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la entrada de los iones de calcio a los “canales lentos” o a las áreas selectas sensibles al voltaje del músculo liso vascular y miocárdico durante la despolarización, lo que produce relajación del músculo liso vascular coronario y vasodilatación coronaria; incrementa la oxigenación del miocardio en pacientes con angina.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** antihipertensor: 2 a 5 h.

**Duración del efecto antihipertensor:** 24 h.

**Absorción:** 100%, absoluto: 20% debido a efecto de primer paso.

**Unión a proteínas:** ≥ 99%.

**Metabolismo:** hepático; sustrato de CYP3A4 (mayor); amplio efecto de primer paso.

**Vida media, eliminación:** liberación inmediata: 11 a 16 h.

**Excreción:** orina (70% como metabolitos); heces 10%.

### DOSIS<sup>1</sup>:

#### Oral: hipertensión:

Niños (uso no autorizado): inicial: 2.5 mg 1 vez/día; máximo: 10 mg/día.

Adultos: oral: 2.5 a 10 mg 1 vez/día; dosis inicial habitual: 5 mg;





incrementar 5 mg con intervalos de 2 semanas, según sea necesario, con un máximo de 20 mg/día.

Rango usual de dosificación (JNC 7) para hipertensión: 2.5 a 20 mg 1 vez/día.

Ancianos: iniciar con 2.5 mg/día.

**Ajuste/comentarios de dosis en disfunción hepática:** inicial: 2.5 mg/día; vigilar presión arterial.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al felodipino, a cualquier componente de la formulación u otro antagonista del canal de calcio.

#### Precauciones:

Ha ocurrido incremento de angina y/o MI al inicio o con la titulación del antagonista del canal de calcio dihidropiridina, puede ocurrir taquicardia que resulta en angina y/o MI en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, sobre todo en ausencia de bloqueo beta concurrente. Usar con cautela extrema en pacientes con estenosis aórtica severa. Emplear con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o cardiomiopatía hipertrófica con obstrucción del flujo de salida. Los ancianos y aquellos con trastorno hepático deben iniciar con una dosis más baja. El efecto colateral más común (dependiente de la dosis) es el edema periférico (ocurre entre las 2 a 3 semanas de haber iniciado el tratamiento). Rara vez ocurre hipotensión sintomática con o sin síncope; se debe disminuir

la presión arterial a una frecuencia adecuada para el trastorno clínico del paciente. La seguridad y la eficacia en niños no se han establecido. Valorar la dosis después de 14 días de una dosis administrada.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Felodipino puede incrementar las concentraciones/efectos de: amifostina; antihipertensivos; sustratos de CYP2C8 (riesgo elevado); agentes hipotensores; sales de magnesio; bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes); nitroprusiato; fenitoína; rituximab; tacrolimus; tacrolimus (sistémico).

Las concentraciones/efectos de felodipino pueden estar aumentados por: bloqueadores alfa 1; agentes antimicóticos (derivados azoles; sistémicos); antagonistas del canal de calcio (nondihidropiridina); cimetidina; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); inhibidores CYP3A4 (moderado); inhibidores CYP3A4 (fuerte); desatinib; diazóxido; fluconazol, jugo de toronja; hierbas (propiedades hipotensoras); antibióticos macrólidos; sales de magnesio; inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de fosfodiesterasa 5; análogos de la prostaciclina; inhibidores de la proteasa; quinupristina.



### Disminución del efecto

Felodipino puede disminuir las concentraciones/efectos de: clodipogrel.

Las concentraciones/efectos de felodipino pueden estar disminuidas por: barbitúricos; sales de calcio; carbamazepina; inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); hierbas (propiedades hipertensoras); metilfenidato; nafcilina; derivados de rifamicina; yohimbina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

**Mayores o iguales a 10%:** sistema nervioso central: cefalea (11 a 15%).

**2 a 10%:** cardiovasculares: edema periférico (2 a 17%), taquicardia (0.4 a 2.5%), bochorno (4 a 7%).

**Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** angina, angioedema, ansiedad, arritmia, CHF, CVA, libido disminuida, depresión, mareo, hiperplasia gingival, disnea, disuria, ginecomastia, hipotensión, impotencia, insomnio, irritabilidad, vasculitis leucocitoclástica, MI, nerviosismo, parestesia, somnolencia, síncope, urticaria, vómito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción en leche materna desconocida/no se recomienda.

**Etanol:** incrementa la absorción del felodipino; observar por efectos hipotensores importantes.

**Administración:** no triturar o masticar tabletas de liberación prolongada; deglutirlas completas. Administrar sin alimentos.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.672-673.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1285.

## FENILBUTAZONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fenilbutazona

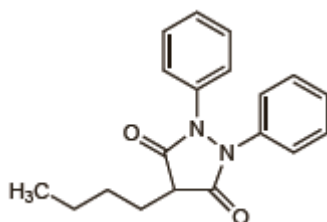
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4-Butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado de las pirazolonas.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

La fenilbutazona, un derivado de las pirazolonas, es un AINE. Sin embargo, debido a sus efectos adversos no se emplea como analgésico o antipirético general. Aunque la fenilbutazona es eficaz en casi todos los trastornos osteomusculares y articulares, como la espondilitis anquilosante, la gota aguda, la artrosis y la artritis reumatoide, sólo debe emplearse en proceso agudos en los que hayan

fracasado otros fármacos menos tóxicos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La fenilbutazona se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 2 h, aproximadamente, de una dosis oral. Cuando se administra por vía rectal también se absorbe con facilidad. La fenilbutazona se distribuye ampliamente por los líquidos y tejidos corporales. Se distribuye en el líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y llega al SNC y a la leche materna en pequeñas cantidades. El 98% se une a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente en el hígado por oxidación y por conjugación con el ácido glucurónico. La oxifenbutazona, la  $\gamma$ -dihidroxifenilbutazona y la  $p,\gamma$ -dihidroxifenilbutazona se forman por oxidación, pero sólo aparecen pequeñas cantidades en la orina; el resto se metaboliza. Se elimina fundamentalmente por la orina en forma de metabolitos, aunque aproximadamente una cuarta parte de la dosis puede excretarse por vía fecal. La semivida de eliminación plasmática es aproximadamente de 70 h, aunque existen grandes variaciones de un individuo a otro.

### DOSIS<sup>1</sup>:

En el tratamiento de trastornos reumáticos se han utilizado dosis



iniciales por vía oral de hasta 600 mg/día en dosis fraccionadas, aunque para el ataque agudo de gota pueden requerirse hasta 800 mg/día. Después de 1 a 3 días, la dosis debe reducirse hasta la mínima eficaz, que puede llegar a ser de 200 mg/día; el tratamiento debe mantenerse el menor tiempo posible, hasta un máximo habitual de 1 semana. En pacientes de edad avanzada se recomiendan dosis reducidas.

En algunos países, la fenilbutazona se ha empleado también en supositorios y por vía tópica para el dolor muscular y óseo, así como para las lesiones de las partes blandas. Se ha administrado también por vía intramuscular como sal sódica. Otras sales de fenilbutazona que se han empleado en los trastornos osteomusculares, articulares y de las partes blandas son la sal cálcica, el megalato y la sal piperazínica.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

La fenilbutazona está contraindicada en pacientes con alteraciones hematológicas o procesos digestivos activos, como la úlcera péptica o la enfermedad inflamatoria intestinal, y en los pacientes con antecedentes de tales trastornos. También está contraindicada en los pacientes con afecciones cardiovasculares, pulmonares o tiroideas, insuficiencia hepática o renal grave, o historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a otros AINE. Asimismo, está contraindicada en

pacientes con trastornos de las glándulas salivales o síndrome de Sjögren. Puede empeorar el lupus eritematoso sistémico.

Se recomienda realizar hemogramas regulares antes y durante el tratamiento en pacientes que reciben el fármaco durante más de una semana, pero no debe confiarse en ellos para predecir la displasia. También se recomienda vigilar las funciones hepática y renal. Hay que indicar a los pacientes o a sus cuidadores que interrumpan la administración del fármaco ante la aparición de efectos adversos y que comuniquen la presencia de síntomas como fiebre, odinofagia, estomatitis, exantemas, hematomas y aumento de peso o edemas. Debe suspenderse el tratamiento si aparece un síndrome pulmonar agudo, con disnea y fiebre.

El fármaco debe emplearse con precaución en los pacientes de edad avanzada, ya que puede ser necesario reducir la dosis.

Los ciclos de tratamiento deben ser lo más breves posible. La aparición de mareos o somnolencia puede afectar al rendimiento en tareas especializadas, como la conducción de vehículos.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Posee las mismas interacciones de los AINE. Al igual que la azapropazona, es probable que la fenilbutazona interactúe con los anticoagulantes orales, como la warfarina. La semivida de eliminación de la fenilbutazona se



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



encuentra disminuida en los pacientes tratados previamente con fármacos que incrementan la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas. La administración de metilfenidato o esteroides anabolizantes con fenilbutazona puede aumentar la concentración sérica del metabolito oxifenbutazona. La colestiramina reduce la absorción de fenilbutazona.

**Misoprostol.** Se produjeron efectos adversos que incluían cefaleas, mareos, inestabilidad en la marcha, hormigueos y diplopía transitoria, que sugerían que se había producido una potenciación de los efectos adversos neurológicos en 2 pacientes tras la administración de fenilbutazona con misoprostol.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Posee los mismos efectos de los AINE. La administración de fenilbutazona puede provocar: náuseas, vómitos, molestias epigástricas, diarrea, edemas por retención hidrosalina, exantemas, mareos, somnolencia, cefalea y visión borrosa. Otras reacciones más graves son irritación gástrica con ulceración y hemorragia digestiva, estomatitis ulcerosa, hepatitis, ictericia, hematuria, nefritis, insuficiencia renal, pancreatitis, alteraciones oculares y bocio. La fenilbutazona puede precipitar la aparición de insuficiencia cardíaca y causar también un síndrome pulmonar agudo con disnea y fiebre.

Asimismo se ha descrito el desarrollo de paroditis, reacciones de hipersensibilidad como el asma y reacciones generalizadas graves como linfadenopatías, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa.

Los efectos adversos más graves de la fenilbutazona están relacionados con la depresión de la médula ósea, entre ellos la agranulocitosis y la anemia aplásica. Puede producir también leucocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia. Estas reacciones hematológicas adversas han limitado las indicaciones de la fenilbutazona. Los trastornos hematológicos pueden aparecer poco después de comenzar el tratamiento, o bien de modo súbito en el curso de un tratamiento prolongado. Deben realizarse hemorragias regulares.

Efectos sobre la sangre. Tanto la fenilbutazona como la oxifenbutazona son bien conocidas por sus efectos adversos hematológicos, en especial por los casos mortales de agranulocitosis y anemia aplásica. El CSM del RU señaló que, entre julio de 1963 y enero de 1993, había recibido 74 informes de agranulocitosis (39 casos mortales) debidos a la fenilbutazona y 40 informes de neutropenia (4 casos mortales). No se aportaron cifras actualizadas referentes a la oxifenbutazona, pero se consideró que era más tóxica para la médula ósea que la fenilbutazona.



## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** Categoría D.

**Lactancia materna.** No se han observado efectos adversos en lactantes cuyas madres recibían fenilbutazona, y la American Academy of Pediatrics considera, por tanto, que habitualmente es compatible con la lactancia materna. Sin embargo, cuando se dispuso de fenilbutazona en el RU, en el BNF se advirtió que debía evitarse durante la lactancia materna, porque se distribuye en pequeñas cantidades en la leche materna.

**Porfiria.** La fenilbutazona se ha relacionado con ataques agudos de porfiria y su uso se considera peligroso en los pacientes con esta enfermedad.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 61.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 117.

## FENILEFRINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fenilefrina

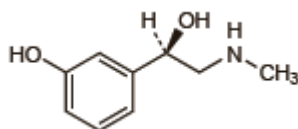
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(1*R*)-1-(3-Hidroxifenil)-2-metilaminoetanol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agonistas alfa/beta oftálmico, sistémico, simpaticomimético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipotensión, insuficiencia vascular en el choque; como vasoconstrictor en la analgesia regional; taquicardia supraventricular; como descongostivo nasal [OTC]; midriático; descongestionante conjuntival; hemorroides

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Estimulador adrenérgico alfa de acción directa potente, con débil

actividad adrenérgica beta; produce vasoconstricción arterial sistémica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** IM, subcutánea: 10 a 15 min; IV: inmediato.

**Duración:** IM: 0.5 a 2 h; IV: 15 a 30 min; subcutánea: 1 h.

**Metabolismo:** hepático e intestinal a través de la monoamino oxidasa intestinal hasta conjugados fenólicos.

**Excreción:** en orina (90%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Hipotensión/choque:

Niños de 1 a 12 años: 100 microgramos/kg de peso cada 1 a 2 horas, según sea necesario (hasta una dosis máxima de 5 mg).

Niños y adolescentes de 12 a 18 años: de 2 a 5 mg, seguido, si es necesario, de 1 a 10 mg (dosis máxima inicial de 5 mg).

Adultos:

De 2 a 5 mg como solución al 1% por vía subcutánea o por vía intramuscular, con dosis adicionales de 1 a 10 mg de ser necesario, de acuerdo a la respuesta. Una dosis de 100 a 500 microgramos por inyección intravenosa lenta como 0.1% de solución, de ser necesario puede repetirse la dosis después de al menos 15 minutos. Se ha utilizado en estados de hipotensión severa, diluyendo 10 mg de fenilefrina en 500 mL de glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



administrados en infusión por vía intravenosa a una velocidad inicial de hasta 180 microgramos por minuto; debe reducirse la velocidad según la respuesta del paciente, de 30 a 60 microgramos por minuto.

Descongestivo nasal: oral:

Niños:

4 a  $\leq$  6 años: 2.5 mg cada 4 h, según se requiera, durante  $\leq$  7 días.

6 a  $\leq$  12 años: 5 mg cada 4 h, según se requiera; durante  $\leq$  7 días.

Niños  $\geq$  12 años y adultos: 10 mg cada 4 h (máximo: 60 mg al día) ó hasta un máximo de 12 mg 4 veces al día, durante  $\leq$  7 días.

Nasal:

Niños de 2 a 6 años: 2 o 3 gotas de una solución de 0.125% o 0.16% en cada fosa nasal cada 4 horas según sea necesario.

Niños de 6 a 12 años: 2 o 3 gotas, o 1 o 2 pulverizaciones, de solución al 0.25% pueden ser administradas en cada fosa nasal cada 4 horas según sea necesario.

Adultos y niños de mayores de 12 años: aplicar 2 o 3 gotas en cada fosa nasal de solución al 0.25% o 1 o 2 pulverizaciones del spray. Aplicar cada 4 horas

Taquicardia supraventricular paroxística: IV:

Niños: 5 a 10  $\mu$ g/kg/dosis durante 20 a 30 s.

Adultos: 0.25 a 0.5 mg/dosis durante 20 a 30 s.

Midriático:

La fenilefrina en solución al 10% debe ser administrada con precaución debido al riesgo de absorción sistémica, en niños está prohibido su uso a esta concentración.

Niños menores de 1 año de edad: 1 gota de solución al 2.5% 15 a 30 minutos antes del procedimiento.

Niños mayores de 1 año: 1 o 2 gotas de solución al 2.5% en cada ojo antes del procedimiento. De ser necesaria, puede repetirse la dosis a los 10-60 minutos.

Adultos: 1 o 2 gotas de solución al 2.5% o al 10% en cada ojo antes del procedimiento. De ser necesaria, puede repetirse la dosis a los 10-60 minutos.

Descongestivo conjuntival:

Adultos: 1 o 2 gotas de solución al 0.125% o 0.25% aplicadas sobre la conjuntiva cada 3 o 4 horas.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenilefrina o cualquier componente de la formulación; hipertensión; taquicardia ventricular.

Oral: usar junto con el tratamiento con un inhibidor de la MAO o en los 14 días siguientes.

### Precauciones:

Algunos productos contienen sulfitos, que pueden causar reacciones alérgicas en individuos susceptibles. Usar con precaución extrema en pacientes que toman inhibidores de la MAO.

Intravenosa: usar con precaución en individuos de edad avanzada, pacientes con hipertiroidismo, bradicardia, bloqueo cardiaco parcial, enfermedad miocárdica o CAD grave. Asegurar un volumen circulatorio adecuado para disminuir





al mínimo la necesidad de uso de vasoconstrictores. Evitar la hipertensión; vigilar estrechamente la presión arterial y ajustar la velocidad de suministro. Evitar la extravasación; suministrar por una vena de gran calibre, de ser posible. Evitar su administración en las venas de las piernas. Vigilar de cerca el sitio de ingreso IV. Si ocurre extravasación, infiltrar por vía subcutánea la región con fentolamina diluida (5 a 10 mg en 10 a 15 mL de solución salina) con una aguja hipodérmica fina. **[Advertencia en la caja de EU]: la fentolamina debe administrarse tan pronto como sea posible después de notar una extravasación. [Advertencia en la caja de EU]: debe administrarse por individuos adecuadamente entrenados, conocedores de su utilización.**

Oral: tener precaución con el asma, obstrucción/estenosis intestinales, el hipertiroidismo, la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, aumento de la presión intraocular, hiperplasia prostática, o en ancianos. Notificar al proveedor de atención sanitaria si los síntomas no mejoran en 7 días o se acompañan de fiebre. Suspender y contactar con el proveedor de atención sanitaria si ocurre nerviosismo, somnolencia o insomnio.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de fenilefrina (sistémica) con cualquiera de los siguientes: iobengano I 123; inhibidores de la MAO.

### Aumento del efecto/toxicidad

La fenilefrina (sistémica) puede aumentar las concentraciones/efectos de: simpaticomiméticos. Las concentraciones/efectos de la fenilefrina (sistémica) pueden aumentar por: atomoxetina; cannabinoides; inhibidores de la MAO; antidepresivos tricíclicos.

### Disminución del efecto

*La fenilefrina (sistémica) puede disminuir las concentraciones/efectos de:* iobengano I 123.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

No se ha definido su frecuencia.

### Inyección:

Cardiovasculares: arritmias (raras), disminución del gasto cardíaco, hipertensión, palidez, dolor o malestar precordial, bradicardia refleja, vasoconstricción periférica y visceral grave.

Sistema nervioso central: ansiedad, somnolencia, excitabilidad, vértigo, cefalea, insomnio, nerviosismo, inquietud.

Endocrinas y metabólicas: acidosis metabólica.

Gastrointestinales: irritación gástrica, náusea.

Locales: IV: extravasación, que puede llevar a la necrosis y el



esfacelo de tejidos circundantes, blanqueo de la piel.

Neuromusculares y esqueléticas: parestesias, respuesta pilomotor, escalofríos c/temblor, debilidad.

Renales: disminución de la perfusión renal, disminución del gasto urinario.

Respiratorias: malestar respiratorio.

Misceláneo: reacciones de hipersensibilidad (incluidos exantema, urticaria, leucopenia, granulocitosis, trombocitopenia).

**Oral:** sistema nervioso central: ansiedad, somnolencia, excitabilidad, vértigo, cefalea, insomnio, nerviosismo, inquietud.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se desconoce su excreción en la leche materna/ usar con precaución.

**Estabilidad:**

Solución inyectable: conservar los frascos a temperatura ambiente controlada de 15 a 25 °C. Proteger de la luz. No usar la solución cuando sea de color pardo o contenga un precipitado.

Infusión IV: se pueden diluir 10 mg en 500 mL de NS o D<sub>5</sub>W.

Inyección: IV: diluir con SWF1 hasta concentración de 1 mg/mL.

Oral: conservar a temperatura ambiental controlada de 15 a 25 °C. Proteger de la luz.

**Tratamiento de la extravasación:** usar fentolamina como antídoto; mezclar 5 mg con 9 mL de NS. Inyectar una pequeña cantidad de esa solución pro vía subcutánea en

la región de extravasación. El blanqueo debe revertirse de inmediato. Vigilar el sitio. Si el blanqueo recurre, se pueden necesitar inyecciones adicionales de fentolamina.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 676-678.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1568.

## FENITOÍNA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fenitoína

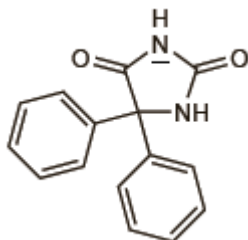
### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

5,5-Difenilhdantoína;  
5,5-Difenilimidazolidina-2,4-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiarrítmico, Clase Ib;  
Anticonvulsivante hidantoínico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (gran mal), convulsiones parciales complejas; prevención de convulsiones después de traumatismos cefálicos o neurocirugía; epilepsia; arritmias ventriculares; migraña.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Estabiliza las membranas neuronales y disminuye la actividad convulsiva por aumento de la salida o disminución del ingreso de iones de sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora durante la generación de impulsos nerviosos; prolonga el periodo refractario eficaz y suprime la automaticidad del marcapasos ventricular; abrevia el potencial de acción en el corazón.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** IV: ~ 0.5 a 1 h.

**Absorción:** oral: lenta.

**Distribución:** Vd:

Recién nacidos: prematuros: 1 a 1.2 L/kg; de término: 0.8 a 0.9 L/kg.

Lactantes: 0.7 a 0.8 L/kg.

Niños: 0.7 L/kg.

Adultos: 0.6 a 0.7 L/kg.

**Unión a proteínas:**

Recién nacidos:  $\geq 80\%$  ( $\leq 20\%$  libre).

Lactantes:  $\geq 85\%$  ( $\leq 15\%$  libre).

Adultos: 90 a 95%.

**Otros:** disminuye la unión a proteínas.

**Estados de enfermedad que producen un decremento de la concentración de albúmina sérica:**

quemaduras, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, embarazo, fibrosis quística.

**Estados de enfermedad que producen un decremento aparente en la afinidad de la**



**fenitoína por la albúmina sérica:** insuficiencia renal, ictericia (grave), otros fármacos (desplazantes), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total  $\geq 15$  mg/dL), Clcr  $\leq 25$  mL/min (la fracción no unida se aumenta al doble o triple en presencia de uremia).

**Metabolismo:** sigue una farmacocinética dependiente de la dosis, de capacidad limitada (Michaelis-Menten) con aumento de  $V_{m\acute{a}x.}$ , en lactantes  $\geq 6$  meses de edad y niños, en comparación con adultos; su principal metabolito (por oxidación), HPPA, presenta recirculación enterohepática.

**Biodisponibilidad:** depende de la forma.

**Vida media, eliminación:** oral: 22 h (rango: 7 a 42 h).

**Tiempo de concentración sérica máxima (dependiente de la forma):** oral: cápsula de liberación prolongada: 4 a 12 h; preparación de liberación inmediata: 2 a 3 h.

Excreción: en orina ( $\leq 5\%$ , como fármaco sin cambios); como glucorónidos.

**Depuración:** muy variable, depende de la función hepática intrínseca y la dosis administrada; aumenta la depuración y disminuye la concentración sérica en presencia de enfermedad febril.

## DOSIS<sup>1</sup>:

**Nota:** Pueden requerirse ajustes de dosis y vigilancia más cercana de la concentración sérica cuando se cambia de forma farmacéutica. La fenitoína base (p.ej. suspensión oral, tabletas masticables) contiene

~ 8% más fármaco que la fenitoína sódica (~ 92 mg de base que equivalen a 100 mg de fenitoína sódica).

Estado epiléptico: IV:

Lactantes y niños: dosis de carga: 15 a 20 mg/kg en una sola dosis, o fraccionada; dosis de

mantenimiento: inicial: 5 mg/kg/día en 2 fracciones; dosis usuales:

6 meses a 3 años: 8 a 10 mg/kg/día.

4 a 6 años: 7.5 a 9 mg/kg/día.

7 a 9 años: 7 a 8 mg/kg/día.

10 a 16 años: 6 a 7 mg/kg/día, algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 8 h.

Adultos: IV: dosis de carga: cuando se administra por vía intravenosa se recomiendan de 10 a 15 mg/kg; velocidad máxima: 50 mg/min.

Dosis de mantenimiento: 300 mg/día o 4-6 mg/kg/día dividido en 2 o 3 dosis.

Anticonvulsivos: niños y adultos: oral:

Dosis de carga: 15 a 20 mg/kg; con base en la concentración sérica de fenitoína y los antecedentes recientes de dosificación; administrar la dosis de carga oral en 3 fracciones de cada 2 a 4 h para disminuir los efectos adversos GI y asegurar una absorción oral completa; dosis de mantenimiento: igual que la IV.

Neurocirugía (profilaxis): 100 a 200 mg a intervalos de casi 4 h durante la operación y en el período posoperatorio inmediato.

Ajuste de dosis en la obesidad: adultos: dosis de carga: usar la corrección ajustada de acuerdo con peso corporal (ABW) con base en el estudio de farmacocinética de dosis de carga de fenitoína en pacientes



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



con obesidad. El factor de corrección más grande se debe a la duplicación del Vd calculado en esos pacientes con obesidad.

$$ABW = [(peso\ corporal\ real - IBW) \times 1.33] + IBW.$$

Dosis de carga máxima: 2000 mg.

La dosis de mantenimiento deben basarse en el peso corporal ideal; las dosis diarias convencionales, con los ajustes basados en la vigilancia terapéutica del fármaco y la eficacia clínica.

**Ajuste de dosis /comentarios en disfunción renal o enfermedad hepática:** segura a las dosis usuales en la hepatopatía leve; su depuración puede disminuir de manera sustancial en la cirrosis y se aconseja la vigilancia de las cifras plasmáticas con ajuste de las dosis. Las cifras de fenitoína libre deben vigilarse de cerca.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la fenitoína, otras hidantoínas o cualquier componente de la formulación; embarazo.

**Precauciones:**

Los antiepilépticos se vinculan con un mayor riesgo de conductas o pensamientos suicidas durante su uso (sin importar la indicación); se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos/síntomas de depresión, tendencias suicidas y otros cambios de conducta desusados durante el tratamiento, e instruirlos a informar a su proveedor

de atención sanitaria de inmediato si se presentan.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones de tipo pequeño mal; la dosificación IV puede ocasionar hipotensión, necrosis de la piel en el sitio de inyección; evitar la administración IV en venas pequeñas; usar IV con precaución en pacientes con porfiria; suspender si aparecen exantema o linfadenopatía. Se han comunicado una variedad de efectos hematológicos con su uso (p. ej. Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemias); emplear con cautela en pacientes con disfunción hepática, bradicardia sinusal, bloqueo S-A o bloqueo AV; usar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados, o en presencia de cualquier trastorno vinculado con cifras bajas de albúmina sérica, que aumentará la fracción libre de fenitoína en el suero y, por tanto, la respuesta farmacológica. Pueden ocurrir sedación, estados de confusión o disfunción cerebelosa (pérdida de la coordinación motora) a concentraciones sérica totales más altas, o a una concentración sérica total más baja cuando aumenta la fracción libre de fenitoína. Se pueden potenciar los efectos otros fármacos sedantes o el etanol. La interrupción súbita de su administración puede precipitar un estado epiléptico. Aunque rara vez comunicadas, las reacciones graves que incluyen necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson han producido muertes; el fármaco debe



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



suspenderse si hay algún signo de exantema. Los pacientes de ascendencia asiática con la variante HLA-B\* 1502 pueden tener mayor riesgo de presentar el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, o ambos.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de fenitoína con cualquiera de los siguientes: darunavir; dronedarona; etravirina; everolimus; nilotinib; pazopanib; ranolazina; romidepsina; tolvapán.

#### Aumento del efecto/toxicidad

La fenitoína puede aumentar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); amprenavir; depresores del SNC; fosamprenavir; litio; metotrimoprazina; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de fenitoína pueden aumentar por: amiodarona, agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); benzodiacepinas; antagonistas de los canales de calcio; capecitabina; carbamacepina; inhibidores de la anhidrasa carbónica; cloranfenicol; cimetidina; inhibidores de CYP2C19 (moderados); inhibidores de CYP2C19 (fuertes); inhibidores de CYP2C9 (moderados); inhibidores de CYP2C9 (fuertes); dexametilfenidato; disulfiram; efavirenz; felbamato; floxuridina; fluconazol; fluorouracilo; fluorouracilo (sistémico); fluorouracilo (tópico); isoniazida; metotrimoprazina; metilfenidato;

metronidazol; metronidazol (sistémico); oxcarbacepina; inhibidores selectivos de la bomba de protones; rufinamida; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; derivados de sulfonamidas; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); ticlopidina; topiramato; trimetoprim; antagonistas de la vitamina K.

#### Disminución del efecto

La fenitoína puede disminuir las concentraciones/efectos de: acetaminofén (paracetamol); aminocamptotecina; amiodarona; agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); carbamazepina; caspofungina; cloranfenicol; clozapina; anticonceptivos (estrógenos); anticonceptivos (progestágenos); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); sustratos de CYP2B6; sustratos de CYP2C19; sustratos de CYP2C8 (de alto riesgo); sustratos de CYP2C9 (de alto riesgo); sustratos de CYP3A4; darunavir; deferasirox; disopiramida; divalproex; doxiciclina; dronedarona; efavirenz; etopósido; fosfato de etopósido; etravirina; everolimus; felbamato; flunaricina; guanfacina; inhibidores de la reductasa de HMG-CoA; irinotecán; lacosamida; lamotrigina; levodopa; diuréticos de asa; lopinavir; maraviroc; mebendazol; meperidina; metadona; metronidazol; metronidazol (sistémico); metirapona; mexiletina; nilotinib; oxcarbacepina; pazopanib; primidona; Quetiapina; quinidina; ranolazina; ritonavir; romidepsina; rufinamida; saxagliptina; sirolimus; sorafenib; tacrolimus; tacrolimus (sistémico);



tadalafil; temsirolimus; tenipósido; derivados de teofilina; productos tiroideos; tipranavir; tolvaptán; topiromato; treprostín; ácido valpróico; vecuronio; zonisamida.

*Las concentraciones/efectos de fenitoína pueden disminuir por:*  
anfetaminas; amprenavir;  
antiácidos; carbamazepina;  
ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); colesevelan; inductores de CYP2C19 (fuertes); inductores de CYP2C9 (altamente eficaces); diazóxido; divalproex; ácido fólico; fosamprenavir; ketorolaco; ketorolaco (sistémico); leucovorin-levoleucovorin; lopinavir; mefloquina; metilfolato; peginterferón alfa-2b; piridoxina; derivados de rifampicina; ritonavir; derivados de teofilina; tipranavir; ácido valpróico; vigabatrina.

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS:

Aumento de la glucosa y fosfatasa alcalina; disminución de tiroxina y calcio; los niveles de sodio sérico se incrementan durante una sobredosis; produce una disminución en los niveles terapéuticos de tiroxina y triyodotironina libres; la oxaprozina produce una falsa elevación de la concentración plasmática de fenitoína.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Efectos de la administración IV: hipotensión, bradicardia, arritmias cardíacas, colapso cardiovascular

(en especial con el uso IV rápido), irritación y dolor venosos, tromboflebitis.

**Efectos no relacionados con las concentraciones plasmáticas de fenitoína:** hipertricosis, hipertrofia gingival, engrosamiento de los rasgos faciales, intolerancia a carbohidratos, deficiencia de ácido fólico, neuropatía periférica, deficiencia de vitamina D, osteomalacia, lupus eritematoso sistémico.

**Efectos relacionados con la concentración:** nistagmo, visión borrosa, diplopía, ataxia, farfuleo, somnolencia, mareo, letargo, coma, exantema, fiebre, náusea, vómito, hipersensibilidad gingival, confusión, cambios de talante, consumo de ácido fólico, osteomalacia, hiperglucemia.

**Con relación a concentración elevadas:**

≥ 20 µg/mL: nistagmo lateral lejano.

≥ 30 µg/mL: nistagmo con vista lateral de 45° y ataxia.

≥ 40 µg/mL: deterioro del estado mental.

≥ 100 µg/mL: muerte.

Cardiovascular: hipotensión, bradicardia, arritmias cardíacas, colapso cardiovascular.

Sistema nervioso central: cambios psiquiátricos, farfuleo, somnolencia, mareo, cefalea, insomnio.

Dermatológicas: exantema.

Gastrointestinales: estreñimiento, náusea, vómito, hiperplasia gingival, crecimiento de los labios.

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis.

Hepáticas: hepatitis.

Locales: tromboflebitis.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Neuromusculares y esqueléticas: temblor, neuropatía periférica, parestesias.

Oculares: diplopía, nistagmo, visión borrosa.

**Efectos rara vez observados:** discrasias sanguíneas, engrosamiento de las características faciales, discinesias, hepatitis, hipertrichosis, linfadenopatías, linfoma, pseudolinfoma, síndrome similar al SLE, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, irritación y dolor venosos.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** Entra a la leche materna/no se recomienda (AAP lo clasifica "compatible").

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye a este medicamento (fórmula IV) en su lista de clases de fármaco que conllevan un mayor riesgo de causar daño significativo al paciente cuando se usan en forma errónea.

**Estabilidad:**

Cápsulas, tabletas: conservar por debajo de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

Suspensión oral: conservar a temperatura ambiente de 20 a 25 °C; no congelar. Proteger de la luz.

Solución inyectable: conservar a temperatura ambiente de 15 a 30 °C. Usar sólo las soluciones claras sin precipitado con nebulosidad; las soluciones ligeramente amarillas son utilizables. Quizás ocurra

precipitación si la solución se refrigera, y se puede disolver a temperatura ambiente.

La dilución adicional de la solución para administración IV por venoclisis es controvertida y no hay consenso en cuanto a la concentración óptima y la duración de su estabilidad; ésta última depende de la concentración y el pH. Con base en un consenso limitado, se recomiendan como diluyentes NS o LR. Las diluciones a 1 a 10 mg/mL se han usado y deben administrarse tan pronto como sea posible después de su preparación (algunos autores recomiendan desecharlas si no se usan en 4 h). No refrigerar.

**Etanol:**

Uso agudo: evitar o limitar el etanol (inhibe el metabolismo de la fenitoína). Vigilar en cuanto a sedación.

Uso crónico: evitar o limitar el etanol (estimula el metabolismo de la fenitoína).

**Alimentos:** las concentraciones séricas de fenitoína se pueden alterar si se toma con alimentos. Si se acompaña de nutrición parenteral, la concentración de fenitoína sérica puede disminuir. Los alimentos por sonda disminuyen la biodisponibilidad; interrumpir los alimentos por sonda de 1 a 2 h antes y 1 a 2 h después de la administración de fenitoína. Pueden disminuir las cifras de calcio, ácido fólico y vitamina D.

**Ajuste de concentración sérica:**

Nota: aunque es ideal determinar las concentraciones séricas de fenitoína libre en pacientes con





hipoalbuminemia o insuficiencia renal ( $\text{Clcr} \leq 10 \text{ mL/min}$ ), tal vez no siempre sea posible. Si no se dispone de las cifras de concentración de fenitoína libre, se pueden utilizar las siguientes ecuaciones en pacientes adultos.

### Ajuste de la concentración sérica en adultos con albúmina sérica baja

Concentración total de fenitoína medida ( $\mu\text{g/mL}$ )	Albúmina sérica del paciente (g/dL)			
	3.5	3	2.5	2
5	6	7	8	10
10	13	14	17	20
15	19	21	25	30

<sup>1</sup>Concentración ajustada = concentración total medida entre  $[(0.2 \times \text{albúmina}) + 0.1]$ .

### Ajuste de la concentración sérica en adultos con insuficiencia renal ( $\text{Clcr} \leq 10 \text{ mL/min}$ )

Concentración total de fenitoína medida ( $\mu\text{g/mL}$ )	Albúmina sérica del paciente (g/dL)				
	4	3.5	3	2.5	2
5	10	11	13	14	17
10	20	22	25	29	33
15	30	33	38	43	50

<sup>1</sup>Concentración ajustada = concentración total medida entre  $[(0.1 \times \text{albúmina}) + 0.1]$ .

Trendeleburg; los mareos pueden controlarse con lorazepam o diazepam 5-10 mg (0.25-0.4 mg/kg en niños); la extravasación puede ser tratada con vendaje compresivo; con elevación y entablillado de las extremidades; los corticosteroides sistémicos deben ser usados para el síndrome de hipersensibilidad por fenitoína.

Aumento de la eliminación: múltiples dosis de carbón activado pueden ser efectivas; la diálisis peritoneal, diuresis, hemodiálisis, hemoperfusión, y plasmaferéisis son poco efectivas.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011
2. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 546-547.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

Desintoxicación: lavado gastrointestinal con carbón activado.  
Terapia de soporte: El tratamiento es de soporte para la hipotensión; tratar al paciente con fluidos intravenosos y colocarlo en posición

## FENOBARBITAL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fenobarbital

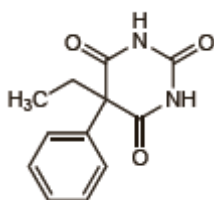
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Ácido 5-Etil-5-fenilbarbitúrico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Anticonvulsivante barbitúrico; barbiturato; hipnótico sedante.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (tipo gran mal), el estado epiléptico y las convulsiones parciales; sedante/hipnótico.

**Uso no autorizado /de investigación:** prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal y disminución de la bilirrubina en la colestasis crónica; convulsiones neonatales.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Barbitúrico de acción prolongada, con propiedades sedantes, hipnóticas y anticonvulsivas, los barbitúricos deprimen la corteza sensorial, aminoran la actividad motora, alteran la función cerebelosa y producen mareo, sedación e hipnosis. En dosis altas, los barbitúricos tienen actividad anticonvulsiva; producen depresión respiratoria dependiente de la dosis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** oral: hipnosis: 20 a 60 min; IV: ~5 min.

**Efecto máximo:** IV: ~30 min.

**Duración:** oral: 6 a 10 h; IV: 4 a 10 h.

**Absorción:** oral: 70 a 90%.

**Unión a proteínas:** 20 a 45%; disminuida en los recién nacidos.

**Metabolismo:** hepático a través de hidroxilación y conjugación con glucoronidos.

**Vida media, eliminación:** recién nacidos: 45 a 500 h; lactantes: 20 a 133 h; niños 37 a 73 h; adultos: 53 a 140 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima oral:** 1 a 6 h,

**Excreción:** en orina (20 a 50% como fármaco sin cambio).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Niños:

Sedación: oral: 2 mg/kg cada 8 h.

Hipnótica: IM, IV: 3 a 5 mg/kg al acostarse.

Sedante preoperatoria: oral: IM, IV: 1 a 3 mg/kg, 1 a 1.5 h antes del procedimiento.

Anticonvulsivo: estado epiléptico:

**dosis de carga:** IV:

Lactantes y niños: 15 a 20 mg/kg (máximo: 1000 mg/dosis), velocidad máxima  $\leq 30$  mg/kg en niños  $\leq 60$  kg); se puede repetir la dosis después de 15 min, según sea necesario (dosis total máxima: 40 mg/kg).

Adultos: 10 a 20 mg/kg (velocidad máxima  $\leq 60$  mg/min en pacientes  $\geq 60$  kg); se puede repetir la dosis a intervalos de 20 min, según sea necesario (máxima dosis total: 30 mg/kg).

Dosis anticonvulsiva de mantenimiento: oral: IV:

Lactantes: 5 a 8 mg/kg/día en 1 a 2 dosis divididas.

Niños:

1 a 5 años: 6 a 8 mg/kg/día en 1 a 2 dosis divididas.

5 a 12 años: 4 a 6 mg/kg/día en 1 a 2 dosis divididas.

Niños  $\geq 12$  años y adultos: 1 a 3 mg/kg/día en dosis divididas, o 50 a 100 mg cada 8 a 12 h.

Privación del efecto sedante/hipnótico (uso no autorizado): el requerimiento diario inicial se determina al sustituir con 30 mg de fenobarbital cada 100 mg de pentobarbital usado durante la prueba de tolerancia; después se

disminuye el requerimiento diario por 10% de la dosis inicial.

**Intervalo de dosis en disfunción renal:** Clcr  $\leq 10$  mL/min: administrar durante 12 a 16 h.

**Hemodiálisis:** moderadamente dializable (20 a 50%).

**Ajuste de dosis/comentarios en disfunción hepática:** pueden ocurrir más efectos secundarios en presencia de hepatopatía grave; vigilar las cifras plasmáticas y ajustar la dosis de manera acorde.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a los barbitúricos o cualquier componente de la formulación; alteración hepática notoria; disnea y obstrucción de vías respiratorias; porfiria (manifiesta y latente); administración intraarterial, administración subcutánea (no se recomienda); no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de adicción a sedantes/hipnóticos; pacientes nefríticos (dosis grandes).

**Precauciones:**

Existe el potencial de dependencia farmacológica, su cese abrupto puede precipitar síntomas de abstinencia, que incluyen el estado epiléptico en pacientes con epilepsia. No administrar a pacientes con dolor agudo. Tener precaución en los individuos de edad avanzada, debilitados, con disfunción hepática o renal, o los pacientes pediátricos. Puede causar respuestas paradójicas, que incluyen agitación e hiperactividad,



en particular en presencia de dolor agudo y en pacientes pediátricos. Emplear con cautela en pacientes con depresión o tendencias suicidas, o en aquellos con antecedente de abuso de fármacos. Pueden ocurrir tolerancia, dependencia psicológica y física con el uso prolongado. Puede causar depresión del SNC, que pudiese alterar las capacidades físicas o mentales. Se pueden potenciar los efectos con otros fármacos sedantes o el etanol. Puede causar depresión respiratoria o hipotensión, en particular cuando se administra por vía intravenosa. Usar con precaución en pacientes hemodinámicamente inestables (choque hipovolémico, CHF) o en aquellos con enfermedad respiratoria. Debido a su vida media prolongada y riesgo de dependencia, no se recomienda el fenobarbital como sedante en ancianos. Su uso se ha vinculado con déficit cognitivo en los niños. Use con precaución en pacientes con hiposuprarrenalismo. La administración intraarterial puede causar reacciones que van desde el dolor transitorio hasta la gangrena y está contraindicada. La administración subcutánea puede causar irritación tisular (p.ej. eritema, hipersensibilidad, necrosis) y no se recomienda.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

*Evitar el uso concomitante de fenobarbital con cualquiera de los siguientes:* darunavir; dronedarona;

etravirina; everolimus; nilotinib; pazopanib; ranolazina; romidepsin; tolvaptán; voriconazol.

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

*El fenobarbital puede aumentar las concentraciones/efectos de:* alcohol (etílico); depresores del SNC; meperidina; diuréticos tiazídicos.

*Las concentraciones/efectos del fenobarbital pueden aumentar por:* inhibidores de la anhidrasa carbónica; cloranfenicol; divalproex; felbamato; primidona; rufinamida; ácido valpróico.

#### **Disminución del efecto**

*El fenobarbital puede disminuir las concentraciones/efectos de:* acetaminofén, aminocamptotecina; bendamustina; bloqueadores beta; antagonistas de los canales de calcio; cloranfenicol; anticonceptivos (estrógenos); anticonceptivos (progestágenos); corticosteroides (sistémicos); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); darunavir; deferasirox; disopirromida; divalproex; doxiciclina; dronedarona; etopósido; fosfato de etopósido; etravirina; everolimus; griseofulvina; guanfacina; irinotecán; lacosamida; lamotrigina; maraviroc; metadona; metronidazol; metronidazol (sistémico); nilotinib; oxcarbacepina; pazopanib; propafenona; quinidina; ranolazina; romidepsina; rufinamida; saxagliptina; sorafenib; tadalafil; tenipósido; derivados de teofilina; tipranavir; tolvaptán; treprostnilil; antidepresivos tricíclicos; ácido valpróico; antagonistas de vitamina K; voriconazol; zonisamida.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Las concentraciones/efectos del fenobarbital pueden disminuir por: anfetaminas; resina de colestiramina; inductores de CYP2C19 (fuertes); ácido fólico; ketorolaco; ketorolaco (sistémico); leucovorin-levoleucovorin; mefloquina; metilfolato; piridoxina; derivados de rifamicina; tipranavir.

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Interferencia con el análisis de LDH. Aumento de la fosfatasa alcalina y amonio; disminución de la bilirrubina y calcio.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia indefinida.

Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, síncope.

Sistema nervioso central: mareo, letargo, excitación o depresión del SNC, alteraciones del juicio, efecto de "resaca", confusión, somnolencia, agitación, hipercinesia, ataxia, nerviosismo, cefalea, insomnio, pesadillas, alucinaciones, ansiedad, mareo leve.

Dermatológicas: exantema, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales: náusea, vómito, estreñimiento.

Hematológicas: agranulocitosis, trombocitopenia, anemia megaloblástica.

Locales: dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis con el uso IV.

Renales: oliguria.

Respiratorias: laringoespasma, depresión respiratoria, apnea (en especial con el uso IV rápido), hipoventilación.

Misceláneo: gangrena con la inyección intraarterial inadvertida.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** ingresa a la leche materna/no se recomienda (AAP sugiere su uso "con precaución").

**Estabilidad:** proteger el elixir de la luz. Inestable en soluciones acuosas; usar sólo soluciones claras. No agregar a soluciones ácidas; puede ocurrir precipitación.

**Etanol:** evitar este alcohol (puede aumentar la depresión del SNC).

**Alimentos:** puede causar disminución de vitamina D y calcio.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

Signos y síntomas de intoxicación: asterixis, ataxia, lesiones bulosas, trastornos cognitivos, confusión, disartria, reacción extrapiramidal, fiebre, signos neurológicos focales, hiperplasia gingival, hiperactividad, hiporreflexia, hipotensión, hipotermia, hipotiroidismo, ictericia, metemoglobinemia, miosis, depresión miocárdica, mioglobulinuria, porfiria, ptosis, edema pulmonar, rabdomiólisis, dificultad para hablar, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, marcha inestable, cambios en la visión del color (tono verde).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Tratamiento de la sobredosis:

Desintoxicación: lavado gástrico para dosis que ponen en peligro la vida (antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta); el carbón activado es efectivo.

Tratamiento de soporte:

Hipotensión: es efectiva la administración de fluidos isotónicos por vía intravenosa (10-20 mL/kg de peso) y colocar al paciente en posición Trendelenburg; es efectiva la dopamina (2-5 mcg/kg de peso hasta llegar a una dosis de 5-10 mcg/kg de peso) o norepinefrina (0.1-0.2 mcg/kg/minuto en niños o 8-12 mcg/kg de peso en adultos con una dosis de mantenimiento de 2-4 mcg/minuto).

Para el tratamiento de intoxicación en neonatos puede ser beneficiosa una transfusión.

Aumento de la eliminación:

Repetidas dosis de carbón activado reducen significativamente la vida media del fenobarbital aumentando su eliminación no renal. La dosis usual es de 12.5-25 g cada 1-2 horas hasta que las concentraciones sean menores de 20 mg/L a menos que el paciente no tenga motilidad intestinal, ocasionando que el carbón activado permanezca en el tracto gastrointestinal.

Asegurarse que exista una adecuada hidratación y función renal. La alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio I.V. también ayuda al aumento de la eliminación. Se desconoce si la hemodiálisis es útil. Pacientes con coma en estadio IV debido a los elevados niveles en suero del barbitúrico pueden requerir

hemoperfusión con carbón activado; moderadamente dializable (20 a 50%). El aclaramiento con hemodiálisis es de aproximadamente 80 mL/minuto con el 33% del fármaco removido en 4 horas. El aclaramiento con hemoperfusión es de 80-290 mL/minuto con el 39% del fármaco removido en 4 horas; el aclaramiento con hemoperfusión arteriovenosa continua es de 290±25 mL/minuto. Es más efectiva la administración de múltiples dosis de carbón activado que la alcalinización aumentando la eliminación de fenobarbital.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.681-684.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 492.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 539-540.

## FENOFIBRATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fenofibrato

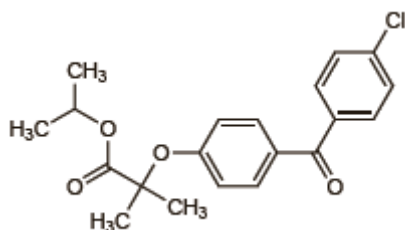
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Isopropil 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente hipolipemiante derivado de ácido fíbrico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Auxiliar de la terapia dietética para el tratamiento de adultos con elevaciones de concentraciones séricas de triglicéridos (hiperlipidemia tipos IV y V); auxiliar de la terapia para la reducción de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C total), triglicéridos, y la lipoproteína B (apo B) en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o

dislipidemia mixta (Fredrickson tipos Ila y IIb).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El ácido fenofíbrico, un peroxima agonista del factor de transcripción nuclear receptor alfa proliferador activado (PPAR-alfa), regula en sentido decreciente a la apoproteína C-III (un inhibidor de la lipoproteína lipasa) y regula en sentido ascendente la síntesis de apolipoproteína lipasa que resulta en un incremento del catabolismo VLDL, de la oxidación de ácidos grasos y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos; como resultado de una disminución de las concentraciones en VLDL, los triglicéridos plasmáticos totales están reducidos en 30 a 60%; en algunos pacientes hipotriglicéridémicos ocurre un modesto incremento en HDL.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** aumentada cuando se toma con alimentos.

**Distribución:** amplia en la mayoría de los tejidos.

**Unión a proteínas:**  $\geq 99\%$ .

**Metabolismo:** tejido y plasma por la vía de las esterasas a la forma activa, el ácido fenofíbrico; se inactiva por glucuronidación hepática o renal.

**Vida media, eliminación:** ácido fenofíbrico: media: 20 h (promedio: 10 a 35 h).



**Tiempo de concentración máxima:** 3 a 8 h.

**Excreción:** orina (60% como metabolitos); heces (25%); la hemodiálisis no tiene efecto en la eliminación del ácido fenofibrato del plasma.

**DOSIS<sup>3</sup>:**

El fenofibrato se administra por vía oral; por lo general, en forma micronizada, que posee una mejor biodisponibilidad. La dosis habitual inicial es de 43 a 200 mg/día, como dosis única o fraccionada en 3 dosis, dependiendo de la formulación. La dosis se debe ajustar hasta una dosis máxima 267 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. A los niños, se les puede administrar una dosis de 67 mg/día por 20 kg de peso corporal. Se encuentra disponible un preparado de liberación modificada que se administra a dosis de 54 a 160 mg/día (equivalente a 67 a 200 mg de fenofibrato micronizado). El fenofibrato se puede administrar también en la forma no micronizada. Una dosis de 67 mg de fenofibrato micronizado es el equivalente terapéutico de aproximadamente 100 mg de fenofibrato no micronizado. La dosis inicial habitual por vía oral con alimentos es de 300 mg/día en varias tomas. Las dosis pueden ajustarse, según la respuesta, entre 200-400 mg/día. A los niños se les deben administrar 5 mg/kg/día.

**Insuficiencia renal.** Se ha demostrado que la semivida de

eliminación plasmática del ácido fenofibrato se prolonga hasta 360 h en pacientes con nefropatía después de una dosis única de fenofibrato. No se ha encontrado correlación entre la semivida de eliminación y las concentraciones plasmáticas de creatinina. Los metabolitos del fenofibrato no se eliminan por hemodiálisis. En casos de insuficiencia renal, tienen lugar acumulaciones significativas de ácido fenofibrato al administrar dosis repetidas diarias, y el fenofibrato está contraindicado por lo general en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, los fabricantes del RU han afirmado que el fenofibrato se puede administrar en dosis bajas en casos de insuficiencia renal leve o moderada. También han sugerido dosis de 134 mg/día de fenofibrato micronizado para aclaramientos de creatinina de 20 a 60 mL/min, y 67 mg/día para aclaramiento de creatinina de 20 a 60 mL/min, y 67 mg/día para aclaramientos de creatinina inferiores a 20 mL/min. Los fabricantes de EE.UU. recomiendan una dosis inicial de 54 mg/día, si se usa el preparado de liberación modificada.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al fenofibrato o a cualquier componente de la formulación; disfunción hepática que incluye cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables de la función hepática; disfunción renal grave; enfermedad de vesícula biliar





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



preexistente; alimentación al pecho (sólo Fenoglide®).

Etiqueta canadiense:  
contraindicaciones adicionales (no en la etiqueta de EU): embarazo; alimentación al pecho materno; reacción fotoalérgica o fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno; alergia a la lecitina de soya o al aceite de cacahuete o maní.

**Precauciones:**

Descartar las causas secundarias de hiperlipidemia antes del tratamiento. Las transaminasas hepáticas pueden elevarse de manera significativa (relacionada con la dosis); hepatocelular; se han reportado hepatitis activa crónica y colestásica. Se requiere vigilancia periódica de pruebas de funcionamiento hepático. Se han observado incrementos de la creatinina sérica ( $\geq 2$  mg/dL) con el uso; vigilar la función renal en pacientes con disfunción renal y considerar la observación de pacientes con riesgo aumentado para desarrollar disfunción renal. Puede ocasionar colelitiasis. Usar con cautela en pacientes que toman anticoagulantes orales (p.ej. warfarina); pueden requerirse ajustes de la terapia anticoagulante. Tener cuidado con inhibidores de la reductasa HMG-CoA (puede dar lugar a miopatía, rabdomiólisis). En combinación con inhibidores de la reductasa HMG-CoA, el fenofibrato es por lo general relacionado como más seguro que el gemfibrozilo debido a las limitadas interacciones farmacocinéticas de las constatinas. Suspender el tratamiento si no se

obtiene una respuesta adecuada después de 2 a 3 meses de terapia con la dosis máxima diaria. La aparición de pancreatitis puede representar insuficiencia de la eficacia en pacientes con triglicéridos notablemente elevados. Puede ocasionar disminuciones leves o moderadas en la hemoglobina, hematocrito y WBC con el inicio del tratamiento, el cual casi siempre se estabiliza con el tratamiento a largo plazo. Rara vez se han reportado agranulocitosis y trombocitopenia. Se recomienda vigilar de manera periódica el recuento sanguíneo durante el primer año de tratamiento.

Rara vez se presentan reacciones de hipersensibilidad. Se ha asociado el uso a embolia pulmonar (PE) y trombosis de venas profundas (DVT). Usar con cautela en pacientes con factores de riesgo de VTE. Se requiere ajustar la dosis para disfunción renal y pacientes ancianos. No se han establecido la seguridad o la eficacia en niños.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Igual que bezafibrato. Los fabricantes de fenofibrato proponen que en pacientes que reciben anticoagulantes orales, la dosis de anticoagulante debería reducirse aproximadamente un tercio cuando se inicia el tratamiento con fenofibrato y después ajustarla gradualmente, si es necesario.

El bezafibrato y otros fibratos pueden aumentar los efectos de



anticoagulantes orales; debe reducirse la dosis de anticoagulante cuando se inicia el tratamiento con un fibrato, ajustándose después gradualmente si es necesario. Las recomendaciones concernientes a la cantidad de dosis de anticoagulante que debe reducirse varían entre los fabricantes de los diferentes fibratos y no se especifican siempre; los fabricantes de bezafibrato sugieren una reducción de hasta un 50% de la dosis de anticoagulante. El mecanismo de interacción no se ha determinado todavía. Se ha descrito que los fibratos desplazan la warfarina de los lugares de unión a proteínas, pero es probable que haya otros mecanismos implicados. Los fibratos pueden desplazar de las proteínas plasmáticas a otros fármacos, como la tolbutamida y otros antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, la fenitoína y, en pacientes con hipoalbuminemia, la furosemida. La interacción con los antidiabéticos es compleja, ya que el bezafibrato ha mostrado que altera la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos. La dosificación de antidiabéticos debe ajustarse durante el tratamiento simultáneo con bezafibrato.

Existe un aumento del riesgo de miopatía si se administran fibratos con estatinas.

Se ha descrito un aumento de las concentraciones de ciclosporina y nefrotoxicidad asociada cuando el fármaco se administra de manera simultánea con bezafibrato.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

**Mayores o iguales a 10%:**  
hepático: pruebas de funcionamiento hepático aumentadas (relacionada con la dosis; 3 a 13%).

### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (3%).

Gastrointestinales: dolor abdominal (5%), estreñimiento (2%), náusea (2%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda (3%), CPK aumentado (3%).

Respiratorias: trastorno respiratorio (6%), rinitis (2%).

Poscomercialización y/o informes de casos (limitado a importantes o potencialmente mortales): visión anormal, agranulocitosis, fosfatasa alcalina disminuida, reacción alérgica, alopecia, ambliopía, anemia, angina de pecho, anorexia, ansiedad, apetito aumentado, arritmia, artralgia, artritis, artrosis, asma, fibrilación auricular, bronquitis, equimosis, bursitis, cataratas, colecistitis, colestiasis, hepatitis colestásica, cirrosis, colitis, conjuntivitis, dermatitis de contacto, tos, creatinina aumentada,

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** Excreción en leche materna desconocida/no se recomienda.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Estabilidad:** almacenar a 15 a 30 °C. Protéjase de la luz y humedad. Almacenar tabletas en un recipiente protector de humedad.

**Administración:** se requieren de 6 a 8 semanas de tratamiento.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 684-686.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1286.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 1427.

## FENTANILO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fentanilo

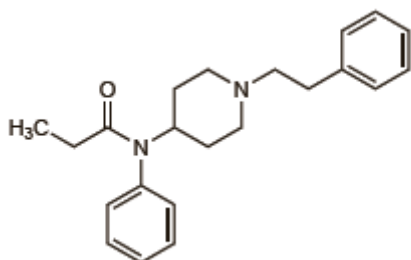
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Analgésico opiáceo; anestésico general; anilidopiperidina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

**Inyección:** alivio del dolor, medicamento preoperatorio, auxiliar de la anestesia regional o general.

**Sistema iontoforético transdérmico** (Iones deys<sup>TM</sup>): corto plazo, tratamiento hospitalario del dolor posoperatorio agudo.

**Parche transdérmico:** tratamiento de los dolores crónicos persistentes moderados a intensos.

Tableta transmucosa para chupar, tableta bucal, película bucal: tratamiento del dolor intercurrente del cáncer en pacientes tolerantes a los opioides.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Se une con los receptores estereoscópicos en muchos sitios dentro del SNC, incrementa el umbral del dolor, altera la recepción del dolor, inhibe las vías ascendentes del dolor.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

Tras la administración parenteral el citrato de fentanilo tiene un inicio rápido de acción rápido, pero ésta es de corta duración. Tras la disgregación en la cavidad bucal, alrededor del 25% de la dosis se absorbe rápidamente por la mucosa bucal; el restante 75% es ingerido y absorbido lentamente por el tubo gastrointestinal. Por esta vía tiene lugar una parte, reducida, del metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de la aplicación transmucosa equivale al 50% del fentanilo administrado por la vía intravenosa. La absorción es lenta tras la aplicación transdérmica. El fentanilo se metaboliza en el hígado por N-desalquilación e hidroxilación a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Tanto los metabolitos como el fármaco inalterado se excretan principalmente por la orina. La corta duración de la acción se debe,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



probablemente, a la rápida redistribución tisular más que a la metabolización y a la excreción. La semivida de eliminación relativamente más larga refleja una lenta liberación de los depósitos tisulares. Se ha observado una unión a las proteínas plasmáticas de casi un 80%. Se ha detectado fentanilo en el LCR. Atraviesa la placenta, y se ha detectado igualmente en la leche materna.

**Ancianos.** En un estudio, la semivida de eliminación del fentanilo aumentó de 265 min en pacientes con una media de edad de 36 años a 945 min en pacientes cuya media edad era de 67 años. Los autores de otro estudio se mostraron críticos con estos resultados debido al tiempo muestral, que consideraron excesivamente corto, y, por el contrario, observaron que los principales parámetros farmacocinéticos del fentanilo no presentaban correlación con la edad. No obstante, los pacientes geriátricos mostraron un aumento de la sensibilidad cerebral al fentanilo, demostrada por los cambios en el EEG, por lo que quizá deberían indicarse dosis más bajas en este grupo de edad, por razones más farmacodinámicas que farmacocinéticas.

**Insuficiencia hepática.** La farmacocinética del fentanilo no resultó alterada de forma significativa en pacientes quirúrgicos con cirrosis hepática. Un artículo de 1987 consideró que el fentanilo no presentaba problemas

clínicos cuando se administraba a pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal.** Se ha descrito que el aclaramiento plasmático del fentanilo mejoraba en pacientes quirúrgicos con enfermedad renal terminal; por el contrario, el aclaramiento se redujo y la semivida de eliminación aumentó en pacientes con insuficiencia renal sometidos a transplante, posiblemente debido a la influencia de la uremia en el metabolismo hepático. De todos modos, un artículo de 1987 observó que el fentanilo carecía de metabolitos activos o tóxicos y no presentaba problemas clínicos cuando se administraba a pacientes con insuficiencia renal.

**Niños.** El comportamiento farmacocinético del fentanilo por vía intravenosa a dosis de 10 a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en 14 recién nacidos sometidos a diversas técnicas quirúrgicas mayores presentó una gran variabilidad. La semivida de eliminación media de 317 min, así como otros parámetros farmacocinéticos, entre ellos el volumen de distribución y el aclaramiento corporal total, fueron mayores que los apreciados en adultos, pero la prolongadísima depresión respiratoria que puede aparecer en recién nacidos prematuros que recibieron 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanilo por vía intravenosa para la inducción de la anestesia, la semivida de eliminación osciló entre 6 y 32 h, si bien la validez de este dato es relativa, debido al método empleado en las determinaciones.



## DOSIS<sup>1</sup>:

El fentanilo suele administrarse por vía intramuscular o intravenosa, por perfusión intravenosa como citrato o como base en los parches transdérmicos. El citrato se ha inyectado también por vía epidural o por vía transmucosa como citrato. 157  $\mu\text{g}$  de citrato de fentanilo equivalen aproximadamente a 100  $\mu\text{g}$  de fentanilo. Las dosis se calculan referidas a la base.

Es más liposoluble que la morfina y tras una inyección intravenosa de 100  $\mu\text{g}$  los efectos del fentanilo empiezan casi inmediato, si bien la analgesia y la depresión respiratoria máximas pueden tardar varios minutos en alcanzarse; la duración de la acción del fentanilo depende de la dosis y de la intensidad del dolor, y puede variar desde 10 min a varias horas.

Para la medicación preanestésica puede administrarse el equivalente a 50 a 100  $\mu\text{g}$  de fentanilo por vía intramuscular, de 30 a 60 min antes de la inducción de la anestesia.

Como coadyuvante de la anestesia general, el fentanilo suele administrarse por vía intravenosa. Las dosis recomendadas varían considerablemente en función de la técnica.

- Las dosis iniciales de fentanilo en los pacientes con respiración espontánea se sitúan entre 50 y 200  $\mu\text{g}$ , con suplementos de 50  $\mu\text{g}$ . En EE.UU. se recomienda que las dosis superiores a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se acompañen de ventilación asistida. Por encima

de los 200  $\mu\text{g}$  aparece una acusada depresión respiratoria.

En los pacientes con respiración asistida, las dosis iniciales son de 300 $\mu\text{g}$  a 3.5 mg (hasta 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), con suplementos de 100 a 200  $\mu\text{g}$  según la respuesta. Se ha observado que las dosis elevadas moderan o atenúan la respuesta al estrés quirúrgico.

- En los ancianos o en los pacientes debilitados se utilizan dosis menores.
- En el RU, las dosis iniciales recomendadas para uso como complemento de la anestesia general en niños oscilan entre 3 y 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por vía intravenosa con respiración espontánea; pueden darse suplementos de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En niños con respiración asistida, la dosis inicial recomendada es de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , con suplementos de 1 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En EE.UU. se utilizan dosis tan bajas como de 2 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en niños de 2 a 12 años.

Se han empleado dosis similares a las utilizadas en la medicación preanestésica, durante el postoperatorio en inyección intramuscular, y como adyuvante de la anestesia regional en inyección intravenosa lenta o intramuscular.

En adultos, para el tratamiento del dolor crónico incoercible en el que está indicada la analgesia con opioides, existen parches transdérmicos que liberan cantidades de fentanilo que oscilan entre 12.5 y 100  $\mu\text{g}/\text{h}$ . En el RU, los parches de fentanilo pueden administrarse previamente con opioides de potencia comparable. En algunos países, especialmente



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



EE.UU., los parches de fentanilo pueden emplearse también en niños de 2 o más años que toleran los opioides.

- Las dosis deben pautarse individualmente para cada paciente en función de los opioides que hayan recibido anteriormente. Las dosis iniciales no deberían superar los 25  $\mu\text{g}/\text{h}$  en pacientes que no hayan recibido opioides.
- En pacientes a los que se les haya administrado un analgésico opioide potente, la dosis inicial en los parches de fentanilo dependerá de las necesidades de opioides en la últimas 24 h. un parche que libere 25  $\mu\text{g}/\text{h}$  de fentanilo equivale, aproximadamente, a la administración oral de 90 mg/día de sulfato de morfina. Durante el paso al tratamiento analgésico opioide previo debería retirarse de forma gradual para posibilitar un incremento gradual de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
- Puede aplicarse más de un parche si se requieren dosis superiores a 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  (aplicados al mismo tiempo para evitar confusiones); debería considerarse un tratamiento analgésico alternativo o adicional si se requieren más de 300  $\mu\text{g}/\text{h}$ . Los parches deben sustituirse cada 72 h por un nuevo parche colocado en otra región; debe evitarse utilizar la misma zona de la piel durante varios días. Los ancianos o los pacientes debilitados deben mantenerse bajo especial control ante la

aparición de reacciones adversas, y debe reducirse la dosis en caso necesario.

Los parches de fentanilo no son adecuados para tratar el dolor agudo o postoperatorio.

El citrato de fentanilo se ha administrado también como comprimido de disgregación lenta a modo de piruleta para su absorción transmucosa como analgésico en el dolor oncológico irruptivo en los pacientes bajo tratamiento opioide y con tolerancia a éste. Se dispone de pastillas que contienen el equivalente a 200  $\mu\text{g}$  llegando incluso hasta 1.6 mg de fentanilo base. Puede administrarse en una única toma de 200  $\mu\text{g}$  en 15 min para un episodio de brote doloroso y repetir la dosis si es preciso 15 min más tarde. Las dosis deben ajustarse posteriormente en función de la respuesta, hasta llegar a una dosis de 1.6 mg en caso necesario. Una vez estabilizado el paciente con una dosis efectiva, no deben administrarse diariamente más de 4 dosis. Aunque no autorizado para niños en el RU, en el BNFC se recomienda una dosis única de 15 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (máximo 400  $\mu\text{g}$ ) para el tratamiento de un brote de dolor y como medicación preanestésica en niños de 2 años o más y que pesan más de 10 kg.

#### Vía de administración.

*Vía inhalatoria.* En un estudio se indica que el fentanilo inhalado da lugar a concentraciones plasmáticas similares a las que proporciona la administración intravenosa, y que puede ser de utilidad en la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



analgesia controlada por el paciente.

*Vía intranasal.* Existen estudios que indican que el fentanilo intranasal es tan eficaz como el intravenoso en el tratamiento del dolor postoperatorio, y que puede ser de utilidad en un sistema de analgesia controlada por el paciente.

*Vía transdérmica.* El fentanilo por vía transdérmica se utiliza en el dolor crónico oncológico incoercible en adultos y niños.

El fentanilo por vía transdérmica también se utiliza en el tratamiento del dolor crónico no neoplásico, no obstante, los fabricantes afirman que su uso está contraindicado en el tratamiento del dolor agudo o postoperatorio, dado que los problemas de ajuste posológico a corto plazo aumentan la posibilidad de que aparezca una importante depresión respiratoria.

Aunque el intervalo de dosis autorizado para los parches transdérmicos de fentanilo es de 72 h, en diversos estudios se ha sugerido que hasta un 25% de los pacientes con cáncer pueden requerir aplicaciones más frecuentes, y que algunos de ellos requieren parches nuevos cada 48 h. Del mismo modo, con la finalidad de administrar dosis inferiores a las permitidas para las formas transdérmicas existentes, en ocasiones se han recortado, doblado o recubierto parcialmente con materiales no porosos; los fabricantes desaconsejan estas prácticas porque consideran que la dosis administrada será poco fiable, y existe riesgo de sobredosificación.

En algunos países también se ha autorizado un sistema de liberación iontoforética del fármaco que contiene hidrocloreto de fentanilo para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo de moderado a intenso en el ámbito hospitalario.

*Vía transmucosa.* Referencias sobre la utilización de fentanilo por vía transmucosa para la sedación y la analgesia previas a la anestesia o a técnicas quirúrgicas dolorosas y sobre el dolor irruptivo en pacientes oncológicos que muestran tolerancia a los opioides. Se ha advertido de que esta vía de administración puede ocasionar los mismos efectos adversos que los opiáceos administrados por vía parenteral; son frecuentes las náuseas y los vómitos y puede aparecer depresión respiratoria grave e incluso mortal. Se han sugerido pautas posológicas.

**Anestesia.** Tanto el fentanilo como otros fármacos relacionados, como el alfentanilo y el sufentanilo, tienen una acción más corta que la morfina y producen menos efectos hemodinámicos; son preferibles por tanto como coadyuvantes durante la anestesia con fármacos administrados por vía inhalatoria o intravenosa. El fentanilo se utiliza ampliamente como el componente analgésico de la anestesia balanceada (o equilibrada). Se ha utilizado para atenuar la respuesta del estrés cardiovascular debida a la intubación y puede ser utilizado en dosis elevadas para intentar reducir los cambios cardiovasculares, endocrinos y metabólicos que pueden acompañar a la intervención





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



quirúrgica. En caso de que la atenuación del estrés quirúrgico en anestesia general sea especialmente importante, como en cirugía cardíaca, puede administrarse fentanilo por vía intravenosa a dosis de 50 a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  junto con oxígeno y un bloqueante neuromuscular y, en ocasiones, hasta 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . se ha utilizado con éxito la anestesia total intravenosa con fentanilo y propofol. Neuroleptoanalgesia. Se ha utilizado una inyección de 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de fentanilo de acción corta con 2.5 mg/mL del antipsicótico de acción prolongada droperidol en la neuroleptoanalgesia, en la medicación preanestésica y como coadyuvante de la anestesia. No obstante, la utilización de estas proporciones fijas no pueden ser recomendadas.

**Feocromocitoma.** A diferencia de la morfina y de otros opioides, el fentanilo y el alfentanilo no liberan histamina y pueden utilizarse sin problemas en el control anestésico de pacientes con feocromocitoma.

**Temblo postoperatorio.** Dado que la petidina resulta eficaz en el tratamiento del temblor postoperatorio, también se han ensayado otros muchos opioides, incluido el fentanilo. No todos los opioides son necesariamente eficaces, pero el fentanilo sí ha resultado eficaz, aunque la información es escasa.

**Cuidados intensivos.** A pesar de la corta duración de la acción del fentanilo tras una dosis única, la rápida redistribución en el organismo da lugar a una semivida

de eliminación más larga que la de la morfina. Como consecuencia, el fentanilo no es un fármaco de acción corta cuando se utiliza en analgesia en cuidados intensivos, lo cual puede suponer una escasa ventaja con respecto a la morfina.

**Dolor. Dolor oncológico.** El fentanilo por vía transdérmica se utiliza en el tratamiento del dolor oncológico crónico incoercible.

**Dolor postoperatorio.** En analgesia postoperatoria pueden administrarse pequeñas dosis de analgésicos opioides en bolo por vía intravenosa, inmediatamente después de la intervención; los opioides de acción más rápida como el fentanilo son preferibles a la morfina. El fentanilo se ha administrado también por vía epidural a dosis de 100 a 200  $\mu\text{g}$  o mediante perfusión epidural continua a dosis de 20 a 80  $\mu\text{g}/\text{h}$ ; se han utilizado sistemas de analgesia controlado por el paciente.

Tanto el fentanilo como el sufentanilo proporcionan por vía epidural una analgesia postoperatoria eficaz tras la cesárea, con un perfil de efectos adversos similar. La dosis óptima sugerida de fentanilo fue de 100  $\mu\text{g}$ . En una revisión, sobre el tratamiento del dolor perioperatorio, se determinó que los opioides administrados por vía epidural proporcionaban una analgesia efectiva a dosis más bajas que los administrados por vía sistémica. El fentanilo puede aplicarse mediante un catéter epidural lumbar que suele insertarse inmediatamente tras la intervención. Tras una dosis de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



carga inicial de 1 a 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanilo, se inicia una perfusión a una velocidad de 0.7 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , que se mantiene durante una media de 48 h. Algunos facultativos prefieren el uso de inyecciones intermitente. Las perfusiones epidurales de anestésicos locales y opioides combinados también han resultado eficaces. Puede emplearse, por ejemplo, una solución de 0.1% de bupivacaína con 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de fentanilo; ambos pueden administrarse a una velocidad menor que cada uno de ellos por separado. Aunque un estudio que comparaba combinaciones de bupivacaína y fentanilo con cada fármaco por separado en la analgesia epidural tras una cesárea confirmó el efecto analgésico adicional de la combinación, no se obtuvo un beneficio clínico demostrable comparado con el fentanilo solo en este grupo de pacientes que esperaban una rápida movilización. Sin embargo, la combinación puede proporcionar un efecto beneficioso superior en pacientes en los que la deambulación precoz no es la norma.

El fentanilo también se ha administrado por vía epidural en niños como analgesia postoperatoria.

También se ha ensayado el fentanilo por vía epidural en niños como analgesia postoperatoria.

También se ha ensayado el fentanilo por vía intratecal para el dolor postoperatorio.

Dolores de parto. El fentanilo ha demostrado ser un analgésico intravenoso eficaz durante el parto

espontáneo. El fentanilo por vía epidural es poco fiable cuando se administra solo, aunque mejora la analgesia epidural conseguida con el anestésico local bupivacaína. La reducción en la concentración analgésica local mínima observada con la bupivacaína epidural para los dolores de parto fue mayor con la adición de dosis crecientes de fentanilo a la bupivacaína. Sin embargo, la incidencia de prurito aumentó significativamente con el fentanilo a dosis de 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y, por consiguiente, la dosis óptima de fentanilo que permita ahorrar bupivacaína en la analgesia epidural durante el parto sería de 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Se ha notificado depresión respiratoria con esta combinación de ambos fármacos.

**Niños.** En lactantes prematuros se ha descrito que dosis elevadas de citrato de fentanilo (30 a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal) pueden inducir una anestesia satisfactoria cuando se ha utilizado como único anestésico, junto con pancuronio, para la ligadura del conducto arterial persistente; la estabilidad cardiovascular se mantuvo a lo largo de toda la intervención. Sin embargo, otros autores observaron una hipotensión significativa en lactantes pretérmino que recibieron 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanilo, isoflurano, halotano o ketamina; la presión arterial sistólica se mantuvo mejor con ketamina. El estrés quirúrgico en prematuros fue eliminado al añadir 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanilo por vía intravenosa a una pauta anestésica de óxido nítrico y tubocuránina. Se han analizado las respuestas a



dosis de fentanilo en la anestesia neonatal.

Para sedación y analgesia en cuidados intensivos, una velocidad de perfusión de 2 a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ha demostrado ser eficaz, manteniendo una estabilidad cardiovascular. Aunque el uso de fentanilo para la sedación prolongada de lactantes y niños durante la respiración asistida está ampliamente extendido, no se han probado su seguridad y su eficacia a este respecto. En un estudio doble ciego comparado con placebo en el que se analizaba el uso de una perfusión continua de fentanilo durante 5 días en recién nacidos prematuros sometidos a ventilación mecánica por un síndrome disneico, se observó que si bien el fentanilo era eficaz en la reducción de los indicadores fisiológicos de dolor y estrés, existía una mayor necesidad de ventilación asistida en comparación con el placebo. El fentanilo se administró inicialmente a una dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 20 min y, posteriormente, según una pauta de dosificación descendente durante 120 h, desde 2 hasta 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Los autores señalaron que los resultados de este estudio no permiten evaluar los efectos del fentanilo en la respuesta a largo plazo, y que es preciso realizar un estudio multicéntrico más extenso. También se ha notificado la aparición de posible tolerancia y síntomas de abstinencia asociados con la administración prolongada de fentanilo.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fentanilo o a cualquier componente de la formulación.

Sistema transdérmico: enfermedad respiratoria grave o depresión incluyendo asma (a menos que el paciente sea ventilado mecánicamente); íleo paralítico, pacientes que requieren tratamiento a corto plazo, tratamiento del dolor intermitente.

Tableta bucal transmucosa, películas bucales, tabletas para chupar y/o parches transdérmicos: contraindicado en el tratamiento del dolor agudo o posoperatorio (incluyendo cefalea, migraña, dolor dental o en el servicio de urgencias), y en pacientes no tolerantes a los opioides.

### Precauciones:

El régimen de analgesia opioide debe ser adaptado a las necesidades de cada paciente y basado en el tipo de dolor que se está tratando (agudo vs. Crónico), la vía de administración, el grado de tolerancia a opioides (sin antecedentes de haberlo tomado con anterioridad en comparación con consumidor crónico), edad, peso y tipo de enfermedad. La dosis analgésica óptima varía ampliamente entre pacientes. Ésta debe titularse para aliviar/prevenir el dolor. Puede ocasionar depresión del SNC, lo cual puede trastornar las capacidades físicas o mentales;



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



alertar a los pacientes de no realizar tareas que requieren alerta mental (p.ej. operar maquinaria o manejar). Cuando se use con otros depresores del SNC, reducir la dosis de uno o ambos agentes. El fentanilo comparte los potenciales tóxicos de los agonistas opiáceos, y se deben tomar en consideración; usar con cautela en pacientes con bradicardia o bradiarritmias; la infusión IV rápida puede resultar en rigidez de la pared torácica y de músculo esquelético, lo que da lugar a dificultad respiratoria y/o apnea, broncoconstricción, laringoespasmos; inyectar lentamente en un lapso de 3 a 5 min. **[Advertencia en la caja de EU]:** el médico debe estar alerta de problemas de abuso, uso inadecuado y desviación. La tolerancia o dependencia farmacológica puede ser el resultado del uso prolongado. Los ancianos pueden ser en especial susceptibles a los depresores del SNC, y a los efectos constipantes de los narcóticos. Usar con cautela extrema en pacientes con EPOC u otras enfermedades respiratorias crónicas. Utilizar con precaución con lesiones cefálicas, obesidad mórbida, disfunción renal o hepática. **[Advertencia en la caja de EU]:** el uso de inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados puede resultar en aumento de los efectos y potencial depresión respiratoria letal. El uso simultáneo de analgésicos agonistas/antagonistas puede precipitar los síntomas de supresión y/o reducir la eficacia analgésica en pacientes después del uso prolongado de tratamiento con agonistas opiáceos

mu. La suspensión abrupta después de uso prolongado puede dar lugar a síntomas de supresión. La eficacia y la seguridad no se han establecido en niños  $\leq 16$  años de edad para la tableta para chupar y  $\leq 18$  años de edad para la tableta bucal. **[Advertencia en la caja de EU]:** la seguridad y eficacia se han limitado a niños  $\geq 2$  años de edad tolerantes a los opiáceos. **[Advertencia en la caja de EU]:** película bucal: no está indicada para uso en pacientes con cáncer tolerantes a los opiáceos  $\leq 18$  años de edad.

Transmucosa: película bucal: **[Advertencia en la caja de EU]:** disponible sólo a través del programa FOCUS, requiere el registro restringido a médicos, farmacéuticos y pacientes. **[Advertencia en la caja de EU]:** Onsolis™ está contraindicado en el tratamiento del dolor agudo y posoperatorio, incluidas la cefalea y migraña. **[Advertencia en la caja de EU]:** debido a la elevada biodisponibilidad de fentanilo en la formulación de película bucal, no sustituir Onsolis™ con base en  $\mu\text{g}$  por  $\mu\text{g}$  por cualquier otro producto con fentanilo. Pueden ocurrir eventos adversos graves, incluso la muerte, cuando se usa de manera inadecuada (dosis o selección del paciente inadecuadas). Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con dosis de 200  $\mu\text{g}$  y si es necesario titular. Durante el tratamiento los pacientes deben esperar por lo menos 2 h antes de tomar otra dosis.



Transmucosa: tableta bucal:  
**[Advertencia en la caja de EU]:** debido a la elevada biodisponibilidad de fentanilo en Fentora®, cuando se pasa a los pacientes del citrato de fentanilo oral transmucoso a Fentora®, no sustituir Fentora® con base en µg por µg por ningún otro producto con fentanilo. **[Advertencia en la caja de EU]:** Fentora® está contraindicado en el tratamiento de dolor agudo y posoperatorio, incluidas cefalea y migraña. Se han reportado eventos adversos graves, incluso la muerte, cuando se usa de manera inadecuada (dosis o selección de paciente inadecuadas). **[Advertencia en la caja de EU]:** los pacientes que consumen Fentora® y sufren dolor por irrupción sólo pueden tomar 1 dosis adicional con la misma potencia y deben esperar 4 h antes de tomar otra dosis.

Parches transdérmicos:  
**[Advertencia en la caja de EU]:** indicado para el tratamiento de dolores persistentes moderados a intensos cuando se necesita controlar el dolor las 24 h durante un tiempo prolongado. Sólo debe usarse en pacientes que reciben tratamiento con opioides, tolerantes a los opioides, y que requieren una dosis diaria total equivalente a 25 µg/h con el parche transdérmico. Contraindicado en individuos que no toleran los opioides, en el tratamiento de analgesia a corto plazo, o en el dolor postoperatorio. Sólo debe

**aplicarse en piel intacta. Usar un parche roto, dañado o alterado de alguna manera puede resultar en sobredosis.** Las concentraciones séricas de fentanilo pueden incrementarse en cerca de un tercio en pacientes con temperatura corporal de 40°C secundaria a un incremento de temperatura dependiente de la liberación de fentanilo de un parche y aumentando la permeabilidad de la piel. **[Advertencia en la caja de EU]:** evitar la exposición del sitio de aplicación y área circundante a fuentes caloríficas externas directas. Vigilar con frecuencia a los pacientes con fiebre o incremento de la temperatura central. Vigilar (monitorizar) a aquellos que sufren reacciones adversas durante por lo menos 24 h después de retirar el parche. El parche transdérmico puede contener algún metal conductor (p. ej. Aluminio); remover el parche antes del MRI.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>3</sup>:**

El fentanilo es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450; la administración con potentes inhibidores de esta enzima, como ritonavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo.

**Antivíricos.** El ritonavir podría prolongar la depresión respiratoria inducida por el fentanilo. El aclaramiento plasmático de fentanilo



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



disminuyó y, tanto la semivida de eliminación como el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, aumentaron al ser administrado con ritonavir en un estudio en individuos sanos.

**Benzodiacepinas.** Se han publicado casos de depresión respiratoria grave con fentanilo, así como hipotensión repentina.

**Propofol.** En un estudio se vió que la concentración sanguínea media de propofol era superior en pacientes tratados previamente con fentanilo que en pacientes mantenidos únicamente con óxido nitroso. Sin embargo, otros han sido incapaces de confirmar esta interacción.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayores o iguales a 10%:

Cardiovasculares: bradicardia, edema.

Sistema nervioso central: depresión del SNC, confusión, mareo, somnolencia, fatiga, cefalea, sedación.

Endocrinas y metabólicas: deshidratación.

Gastrointestinales: náusea, vómito, estreñimiento, xerostomía.

Locales: reacción eritematosa en el sitio de aplicación.

Neuromusculares y esqueléticas: rigidez de pared torácica (dosis IV elevada), rigidez muscular, debilidad.

Oculares: miosis.

Respiratorias: disnea, depresión respiratoria.

Misceláneo: diaforesis.

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: arritmia cardiaca, dolor torácico, DVT, bochorno, hiper/hipotensión, hipotensión ortostática, palidez, palpitación, edema periférico, somnolencia, síncope, taquicardia, vasodilatación. Sistema nervioso central: sueños anormales, pensamiento anormal, agitación, amnesia, ansiedad, depresión, euforia, fiebre, alucinaciones, hipoestesia, insomnio, letargia, malestar general, cambio del estado mental, migraña, nerviosismo, reacción paranoide, estupor, vértigo.

Dermatológicas: alopecia, equimosis, celulitis, eritema, hiperhidrosis, pálpulas, prurito, exantema.

Endocrinas y metabólicas: dolor en glándula mamaria, bochornos, hiper/hipocalcemia, hiper/hipoglucemia, hipoalbuminemia, hipopotasemia, hipomagnesia.

Gastrointestinales: dolor abdominal, gusto anormal, anorexia, apetito disminuido, espasmo del conducto biliar, diarrea, dispepsia, disfagia (tableta bucal/película), flatulencia, hemorragia GI, dolor gingival (tableta bucal), gingivitis (tableta para chupar), glositis (tableta para chupar), íleo, obstrucción intestinal (película bucal), absceso periodontal (tableta para chupar/tableta bucal), estomatitis (troscisco/tableta bucal), pérdida de peso.

Genitourinarias: disuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, hemorragia vaginal.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Hematológicas: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Hepáticas: ascitis, ictericia.

Locales: dolor en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación.

Neuromuscular y esqueléticas: coordinación anormal, marcha anormal, artralgia, dolor de espalda, mialgia, neuropatía, parestesia, rigidez, temblor.

Oculares: visión borrosa, diplopía.

Renales: insuficiencia renal.

Respiratorias: apnea, asma, bronquitis, tos, epistaxis, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, faringitis, neumonía, rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias superiores, sibilancias.

Misceláneo: hipo, síndrome tipo influenza, linfadenopatía, trastorno del lenguaje.

**Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

distensión abdominal, ambliopía, reacción alérgica, anafilaxia, angina, anorgasmia, afasia, dolor de vejiga, broncoespasmo, excitación del SNC o delirium, piel fría/pegajosa, caries dental (trocisco), despersonalización, disestesia, dificultad eyaculatoria, labilidad emocional, eructos, estenosis esofágica, dermatitis exfoliativa, impacción fecal, dolor del flanco, erosión del borde gingival (trocisco), hemorragia gingival (trocisco), hematuria, hostilidad, hiper/hipotonía, laringoespasmo, libido disminuida, moniliasis (trocisco/tableta bucal), úlcera en la boca (trocisco/tableta bucal), miastenia,

nicturia, oliguria, pancitopenia, mareo paradójico, dependencia física y psicológica por el uso prolongado, derrame pleural, poliuria, pústulas, trastorno del lenguaje, respiración estertorosa, crisis convulsivas, aumento del esputo, pérdida dental (trocisco), espasmo de vías urinarias, urticaria, vértigo.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C/D (uso prolongado o dosis elevada a término).

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda ("compatible" con las normas AAP).

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* incluye este medicamento en su lista de clases de fármacos que tienen elevado riesgo de ocasionar daño significativo al paciente cuando se usa por error.

Lavar con agua la piel expuesta a contacto directo con el gel (no usar jabón).

**Estabilidad:**

Formulación para inyección: almacenar a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C. Protégase de la luz.

Parche transdérmico: no almacenar por arriba de 25 °C.

Transmucosa (película bucal, tableta bucal, trocisco): almacenar a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C. Proteger del congelamiento y humedad. Manténgase fuera del alcance de los niños.



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

### Signos y síntomas de sobredosis:

apnea, dolor de pecho, coma, confusión, depresión, disnea, dermatitis exfoliativa, flatulencia, hipo, hipertensión, hipertonía, hipotensión, laringoespasma, pseudotumor cerebral, depresión respiratoria (especialmente con dosis mayores a 200 mcg), mareos.

### Tratamiento de la sobredosis:

Desintoxicación: lavado con carbón activado (antes de cumplirse 1h luego de la ingesta) administrado por vía oral.

Tratamiento de soporte: pueden ser necesarias dosis altas de naloxona o en infusión continua; el laringoespasma y el espasmo del músculo masetero también responden a naloxona; los agentes beta adrenérgicos inhalados pueden ser usados para el tratamiento de la tos inducida por fentanilo; los mareos pueden ser tratados con diazepam o tiopental.

Aumento de la eliminación: no dializable.

**Antídoto:** Naloxona, nalmefeno.

## REFERENCIAS<sup>1</sup>:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 687-693.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 55.

3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 62-66, 140, 208.
4. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 305-306.



## FENTERMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fentermina

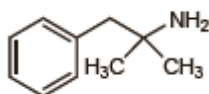
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

$\alpha,\alpha$ -Dimetilfenetilamina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Estimulante del sistema nervioso central, simpaticomimético indirecto.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Se ha administrado por vía oral, en forma de base o hidrocloreuro, como anorexígeno en el tratamiento a corto plazo de la obesidad moderada a grave, aunque los estimulantes han dejado de recomendarse para esta indicación.

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

La fentermina es una amina simpaticomimética con propiedades farmacológicas similares a las de las anfetaminas. El mecanismo de acción en la disminución del apetito parece secundario a efectos en el

SNC, que incluyen estimulación del hipotálamo para liberar adrenalina.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1, 3</sup>:

La fentermina se absorbe fácilmente en el tubo digestivo y se excreta por la orina, en parte inalterada y en parte en forma de metabolitos.

Absorción: buena.

Excreción: principalmente en orina.

### DOSIS:

La dosis habitual de fentermina es de 15 a 30 mg una vez al día antes del desayuno; se administra en forma de un complejo que contiene una resina de intercambio iónico que proporciona una liberación sostenida. Una dosis propuesta para el hidrocloreuro de fentermina es 8 mg tres veces al día antes de las comidas o 15 a 37.5 mg una vez al día por la mañana.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad o idiosincrasia a la fentermina u otras aminas simpaticomiméticas, o cualquier componente de la fórmula; aterosclerosis avanzada, enfermedad cardiovascular, hipertensión moderada a grave; hipertensión pulmonar; hipertiroidismo, glaucoma, estado de agitación, pacientes con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



antecedentes de abuso de fármacos; su uso en los 14 días siguientes al tratamiento con un inhibidor de la MAO o durante éste.

**Precauciones:**

Se observó hipertensión pulmonar primaria (PPH), una rara enfermedad pulmonar con frecuencia mortal, en pacientes que reciben una combinación de fentermina y fenfluramina o dexfenfluramina. No puede descartarse la posibilidad de un vínculo entre la PPH y el uso de fentermina sola. El uso de fentermina se vincula con la aparición de cardiopatía valvular. Evitar los estimulantes en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que pudiesen aumentar el riesgo de muerte súbita que estas circunstancias solas conllevan. Debe tenerse precaución en pacientes con hipertensión y otros trastornos cardiovasculares que pueden exacerbarse por aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

Usar con cautela en pacientes con diabetes; los requerimientos de agentes antidiabéticos pueden modificarse con los anorexígenos y las restricciones alimentarias concomitantes. Los estimulantes pueden desenmascarar tics en individuos con síndrome de Tourette concomitante. La fentermina tiene relación farmacológica con las anfetaminas, que conllevan un alto potencial de abuso; su uso prolongado puede causar

dependencia. Las prescripciones deben llenarse por la cantidad más pequeña compatible con una buena atención del paciente, para disminuir al mínimo la posibilidad de sobredosis. Las anfetaminas pueden alterar la capacidad de participación en actividades potencialmente peligrosas.

Puede ser inapropiada para usarse en individuos de edad avanzada por el riesgo de causar dependencia, hipertensión, angina e infarto miocárdico (criterios de Beers).

No se recomienda utilizar en pacientes que hayan sido tratados con otros agentes anorexígenos durante el año anterior. Suspender si no hay disminución satisfactoria de peso en las primeras 4 semanas de tratamiento o si aparece tolerancia. No se han establecido la seguridad y eficacia para usar junto con otros medicamentos de disminución de peso, incluidos los de fitoterapia o los que se obtienen sin receta. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños  $\leq 16$  años de edad.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

La fentermina es un simpaticomimético indirecto y, de forma similar a la dexanfetamina, puede interactuar con otros fármacos.

Para evitar el desencadenamiento de una crisis hipertensiva, no se debe administrar a pacientes en tratamiento con IMAO o durante los 14 días inmediatamente posteriores a la interrupción de dicho



tratamiento. El uso de antagonistas de los receptores  $\beta$  con anfetaminas puede producir hipertensión grave. La dexanfetamina también puede disminuir los efectos de otros antihipertensivos, como la guanetidina y otros fármacos similares, y debe evitarse su empleo simultáneo. Los pacientes que toman anfetaminas y antidepresivos tricíclicos requieren un control cuidadoso, ya que esta combinación puede incrementar el riesgo de efectos cardiovasculares, incluyendo arritmias. La excreción urinaria de anfetaminas se ve reducida por los alcalinizantes urinarios, que pueden potenciar o prolongar sus efectos; los acidificantes urinarios aumentan su excreción.

Es posible que las anfetaminas retrasen la absorción de la etosuximida, el fenobarbital y la fenitoína. La clorpromazina, el haloperidol y el litio inhiben los efectos estimulantes de las anfetaminas. El disulfiram puede inhibir el metabolismo y la excreción de anfetaminas.

El empleo de simpaticomiméticos con anestésicos líquidos volátiles, como el halotano, se asocia a un incremento del riesgo de arritmias cardíacas.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

Frecuencia indefinida.

Cardiovasculares: hipertensión, palpitaciones; hipertensión pulmonar primaria, valvulopatía cardíaca regurgitante, o las dos; taquicardia.

Sistema nervioso central: mareo, disforia, euforia, cefalea, insomnio, sobreestimulación, psicosis, inquietud.

Dermatológicas: urticaria.

Endocrinas y metabólicas: cambios en la libido.

Gastrointestinales: impotencia.

Neuromusculares y esqueléticas: escalofríos c/temblor.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Administración.** Se debe administrar sólo pocas semanas. Suministrar antes del desayuno o 1 a 2 h después. Las tabletas pueden dividirse a la mitad y administrar la dosis en 2 fracciones. Evitar su administración ya avanzada la noche.

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Medicamento que corresponde a los criterios de Beers:** este fármaco puede ser inapropiado para usarse en pacientes geriátricos (riesgo de alta gravedad).

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

**Signos y síntomas de sobredosis:** agitación, hiperactividad, hipertensión, hipertermia, insomnia, mareos.

### Tratamiento de la sobredosis:

Desintoxicación: no inducir emesis; lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta).

Tratamiento de soporte: no existe tratamiento específico para la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



intoxicación por fentermina, es sólo de soporte. La hiperactividad y la agitación generalmente son en respuesta a una actividad sensorial aumentada, la agitación extrema puede ser necesaria la administración de diazepam (10-20 mg por vía oral en adultos o 0.1 mg/kg de peso en niños) o droperidol IV (0.1 mg/kg de peso) o haloperidol (0.1 mg/kg de peso). El mejor tratamiento para la hipertermia es el enfriamiento externo, si se presenta parálisis muscular severa o que no responde al tratamiento con frío puede requerir el uso de pancuronio. La hipertensión generalmente es transitoria y no requiere tratamiento, a menos que sea severa. Para las presiones sanguíneas mayores a 120 mmHg, debe iniciarse la infusión con nitroprusiato. Los mareos generalmente responden a diazepam por pielograma intravenoso y/o a regímenes de mantenimiento con fenitoína. La diuresis alcalina con manitol o furosemida puede requerirse para tratar la rabdomiólisis, no acidificar la orina.

**Aumento de la eliminación:** múltiples dosis de carbón activado pueden ser efectivas; la eliminación extracorpórea no ha demostrado ser beneficiosa.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 1288.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1284, 2162.
3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.693-695.
4. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 542-543.

## FEXOFENADINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fexofenadina

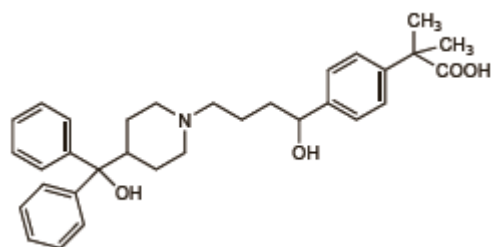
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(±)-p-{1-hidroxi-4-[4 - (hidroxifenil metil)-piperidin] butil} hidratropico- $\alpha$ -metil ácido clorhídrico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonista de histamina H<sub>1</sub>; antagonista de histamina H<sub>1</sub>, 2<sup>a</sup> generación.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Alivio de los síntomas asociados con rinitis alérgica estacional; tratamiento de urticaria idiopática crónica.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La fexofenadina es un metabolito activo de la terfenadina y, al igual que la terfenadina, compete con la histamina por los sitios receptores H<sub>1</sub> en las células efectoras de aparato gastrointestinal, vasos sanguíneos y aparato respiratorio; al parecer la fexofenadina no pasa la barrera hematoencefálica en cualquier grado apreciable, lo que resulta en una reducción potencial para la sedación.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 60 min.

**Duración:** efecto antihistamínico:  $\geq$  12 h.

**Unión a proteínas:** 60 a 70%, principalmente albúmina y ácido alfa<sub>1</sub> glucoproteína.

**Metabolismo:** mínimo (~ 5%).

**Vida media, eliminación:** 14.4 h (31 a 72% mayor en disfunción renal).

**Tiempo de concentración sérica máxima:** ODT: 2 h (4 h con alimento rico en grasa); tableta: ~ 2.6 h; suspensión: ~ 1 h.

**Excreción:** heces (~ 80%) y orina (~ 11%) como fármaco sin cambio.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Urticaria idiopática crónica: niños de 6 meses a < 2 años de edad: 15 mg 2 veces al día.



Urticaria idiopática crónica, rinitis alérgica estacional:

Niños 2 a 11 años: 30 mg 2 veces al día.

Niños  $\geq$  12 años y adultos: 60 mg 2 veces al día o 180 mg 1 vez/día.

Ancianos: dosis inicial: 60 mg 1 vez/día; ajustar para disfunción renal.

#### **Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Clcr < 80 mL/min:

Niños 6 meses a < 2 años: inicial: 15 mg 1 vez/día.

Niños 2 a 11 años: inicial: 30 mg 1 vez/día.

Niños  $\geq$  12 años y adultos: inicial: 60 mg 1 vez/día.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

##### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la fexofenadina o a cualquier componente de la formulación.

##### **Precauciones:**

Usar con cautela en pacientes con disfunción renal; se recomienda ajustar la dosis. No se han establecido la seguridad o la eficacia en niños < 6 meses de edad; la tableta de desintegración oral no se recomienda en niños < 6 años de edad. La tableta de desintegración oral contiene fenilalanina.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

La fexofenadina puede incrementar las concentraciones/efectos de:

alcohol (etílico); anticolinérgicos; depresores del SNC.

Las concentraciones/efectos de fexofenadina pueden estar aumentados por: eltrombopag; eritromicina; eritromicina (sistémica); itraconazol; ketoconazol; ketoconazol (sistémico); inhibidores de P-glucoproteína; pramlintida; verapamilo.

##### **Disminución del efecto**

Fexofenadina puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales); betahistina.

Las concentraciones/efectos de fexofenadina pueden estar disminuidas por: inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales); anfetaminas; antiácidos; jugo de toronja; inductores de P-glucoproteínas; rifampicina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

##### **Mayores a 10%:**

Sistema nervioso central: cefalea (5 a 11%).

Gastrointestinales: vómito (niños 6 meses a 5 años: 4 a 12%).

##### **1 a 10%:**

Sistema nervioso central: fatiga (1 a 3%), somnolencia (1 a 3%), mareo (2%), fiebre (2%), dolor (2%), somnolencia (1%).

Endocrinas y metabólicas: dismenorrea (2%).

Gastrointestinales: diarrea (3 a 4%), náusea (2%), dispepsia (1 a 2%).



Neuromusculares y esqueléticas:  
mialgia (3%), dolor de espalda (2 a 3%), dolor en extremidades (2%).

Óticas: otitis media (2 a 4%).

Respiratorias: infección de vías respiratorias altas (3 a 4%), tos (2 a 4%), rinorrea (1 a 2%).

Misceláneo: infección viral (3%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, opresión torácica, disnea, bochorno, prurito, exantema, urticaria); insomnio, nerviosismo, trastorno del sueño, paroniria.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción en leche materna/ usar con cautela (índices AAP "compatibles").

**Estabilidad:** almacenar a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C. Proteger de la humedad excesiva.

#### **Administración:**

Suspensión, tableta: administrar sólo con agua; no administrar con jugos de fruta.

Agitar bien la suspensión antes de usar.

Tableta oral que se desintegra: tomar con estómago vacío.

No remover el blíster hasta su administración. Usar manos secas, colocar de inmediato sobre la lengua. La tableta se disolverá en segundos, y puede deglutirse con o sin líquido. No dividir ni masticar.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

#### **Tratamiento de la intoxicación:**

Desintoxicación: lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta).

Aumento de la eliminación: la hemodiálisis remueve menos del 2% de la dosis.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 700-701.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 579.
3. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 307.

## FILGRASTIM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Filgratrim

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Factor estimulante de colonias

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Estimulación de la producción de granulocitos en neutropenia inducida por quimioterapia (neoplasias no mieloideas, leucemia mieloidea aguda y trasplante de médula ósea); neutropenia cónica severa (SCN); movilización de células hematopoyéticas progenitoras en pacientes sometidos a recolección de células progenitoras de sangre periférica (PBPC); y para la neutropenia persistente en pacientes con infección avanzada por el VIH.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El filgrastim estimula producción, maduración y activación de neutrófilos; el filgrastim activa los neutrófilos para incrementar tanto la migración como la toxicidad.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** ~ 24 h; meseta en 3 a 5 días.

**Duración:** ANC disminuye 50% en un lapso de 2 días después de suspender el filgrastim; la cuenta de leucocitos regresa al promedio en 4 a 7 días; se pueden mantener las concentraciones plasmáticas máximas hasta por 12 h.

**Absorción:** subcutánea: 100%.

**Distribución:** Vd: 150 mL/kg; no hay evidencia de acumulación de fármaco en un período de 11 a 20 días.

**Metabolismo:** se degrada de manera sistemática.

**Vida media, eliminación:** 1.8 a 3.5 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** subcutánea: 2 a 8 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Consultar los detalles concernientes a la dosis en combinación con regímenes y protocolos institucionales.

La dosificación, incluso en los pacientes con obesidad mórbida, debe basarse en el peso real. El redondeo de la dosis al tamaño del frasco más cercano con frecuencia es conveniente para el paciente y reduce el costo sin comprometer la respuesta clínica.

Niños y adultos:

Neutropenia inducida por quimioterapia: subcutánea: IV: 5 µg/kg/día; la dosis puede aumentarse en 5 µg/kg según la duración y severidad de la neutropenia; continuar hasta por 14 días o hasta que el ANC alcance los > 10 000/mm<sup>3</sup>.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Trasplante de médula ósea: subcutánea, IV: 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; ajustar la dosis según la duración y severidad de la neutropenia; los pasos recomendados con base en la respuesta de neutrófilos.

Cuando ANC > 10 000/ $\text{m}^3$  durante 3 días consecutivos: reducir la dosis de filgrastim a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Si ANC permanece > 10 000/ $\text{m}^3$  durante otros 3 días consecutivos; suspender el filgrastim.

Si ANC disminuye a < 10 000/ $\text{m}^3$ ; reiniciar con 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Si ANC disminuye a < 10 000/ $\text{m}^3$  durante la dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , incrementar el filgrastim a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y seguir los siguientes pasos.

Recolección de células progenitoras de sangre periférica (PBPC): subcutánea 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  diarios en donadores, casi siempre durante 6 a 7 días. Iniciar por lo menos 4 días antes de la primera leucoféresis y continuar hasta la última leucoféresis; considerar ajuste de la dosis para WBC > 100 000/ $\text{mm}^3$ .

Movilización hematopoyética de células madre (en combinación con plerixafor, para trasplantes autólogos en pacientes con linfoma No Hodgkin y mieloma múltiple):

Subcutánea: 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  1 vez/día; iniciar 4 días antes de la administración de plerixafor; continuar G-CSF cada día antes de aféresis.

Neutropenia crónica severa: subcutánea:

Congénita: 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  2 veces/día; ajustar la dosis con base en ANC y respuesta clínica.

Idiopática/cíclica: 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; ajustar la dosis con base en ANC y respuesta clínica.

Anemia en síndrome mielodisplásico (uso no autorizado-en combinación con eritropoyetina): subcutánea: 0.3 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  diarios o 30 a 150  $\mu\text{g}$  diarios o 1 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  2 a 3 veces a la semana.

Ancianos: refiérase a dosis para adultos.

Agranulocitosis inducida por fármaco (sin quimioterapia) en ancianos (uso no autorizado):

Subcutánea: 300  $\mu\text{g}$  diarios hasta ANC > 1 500/ $\text{mm}^3$ .

En pacientes con infección por VIH y neutropenia persistente la dosis inicial es de 1 microgramo/kg de peso al día por vía subcutánea. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 4 microgramos/kg de peso al día hasta alcanzar un recuento de neutrófilos normal, luego debe ajustarse la dosis de mantenimiento de acuerdo a la respuesta del paciente. Se han utilizado dosis de mantenimiento de 300 microgramos al día de 1 a 7 días a la semana.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al filgrastim; proteínas derivadas de E. coli, o a cualquier componente de la fórmula.

### Precauciones:

No usar filgrastim en el periodo de 24 h antes a 24 h después de la administración de quimioterapia citotóxica debido a la potencial



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



sensibilidad de la rápida división de las células mieloides a la quimioterapia citotóxica. Puede actuar de manera potencial como factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor, en particular de las neoplasias malignas; tener precaución con el uso del filgrastim en cualquier neoplasia con características mieloides. Incrementa los leucocitos circulantes cuando se usa con plerixafor para la movilización de células madre; vigilar WBC; emplear con cautela en pacientes con cuenta de neutrófilos  $> 50\ 000/m^3$ ; se pueden recolectar células tumorales de la médula ósea en el producto de leucaféresis; no se conoce el efecto de la reinfusión de células tumorales. Existen reportes de hemorragia alveolar, manifestados como infiltrados pulmonares y hemoptisis, en donadores sanos sometidos a recolección de PBPC (no aprobado por la FDA para uso en donadores saludables); la hemoptisis se resolvió con la suspensión. No se han establecido la seguridad o la eficacia en pacientes que reciben con retraso de la mielosupresión (p. ej. nitrosoureas, mitomicina C).

Ocurren reacciones de tipo alérgico (exantema, urticaria, sibilancia, disnea, taquicardia y/o hipotensión) con la primera o última dosis. Las reacciones tienden a ocurrir, con mayor frecuencia, con la administración intravenosa y en un lapso de 30 min después de la administración.

Se reportaron casos raros de rotura de bazo o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en asociación con el filgrastim; instruir a los pacientes para reportar dolor en el cuadrante superior izquierdo o dolor en la punta del hombro o insuficiencia respiratoria. Se detectó vasculitis cutánea, por lo general, ocurre en pacientes SCN con tratamiento a largo plazo; la reducción de la dosis puede mejorar los síntomas para poder continuar con el tratamiento. Usar con cautela en pacientes con enfermedades de células falciformes; hay reportes de crisis de células falciformes después de tratamiento con filgrastim. En observaciones se detectan anomalías citogenéticas, transformación a AML y MDS en pacientes tratados con filgrastim por neutropenia congénita; parecen incrementar el riesgo de tratamiento de larga duración y una pobre respuesta ANC. El empaque de algunas presentaciones puede contener látex.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Filgrastim puede incrementar las concentraciones/efectos de: bleomicina; topotecán.

#### **Disminución del efecto**

No se conocen interacciones significativas que involucren la disminución del efecto.



### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Aumento del ácido úrico, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina; puede disminuir el colesterol.

### EFEKTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (12%).

Dermatológicas: petequias (17%), exantema (12%).

Gastrointestinales: esplenomegalia (neutropenia crónica severa: 30%; rara en otros pacientes).

Hepáticas: fosfatasa alcalina aumentada (21%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor óseo (22 a 33%), comúnmente en la parte inferior de la espalda, cresta ilíaca posterior y esternón.

Respiratorias: epistaxis (9 a 15%).

1 a 10%:

Cardiovasculares: hiper/hipotensión (4%), depresión del segmento ST (3%), infarto del miocardio/arritmias (3%).

Sistema nervioso central: cefalea (7%).

Gastrointestinales: náusea (10%), vómito (7%), peritonitis (2%).

Hematológicas: leucocitosis (2%).

Misceláneo: reacción por transfusión (10%).

Menores a 1% (limitado a importante o que amenaza la vida): síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, reacciones alérgicas, alopecia, hemorragia

alveolar, artralgia, síndrome de fuga capilar, hemorragia cerebral, vasculitis cutánea, disnea, edema (facial), eritema nodoso, hematuria, hemoptisis, hepatomegalia, reacción de hipersensibilidad, reacción en el sitio de inyección, osteoporosis, pericarditis, proteinuria, exacerbación de la psoriasis, infiltrados pulmonares, insuficiencia renal, crisis de células falciformes, rotura esplénica, síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda), taquicardia, trombocitopenia (en movilización PBPC), tromboflebitis, arritmias supraventricular transitoria, urticaria, sibilancias.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción en leche materna desconocida/usar con cautela.

**Administración:** puede ser administrada sin diluir por inyección subcutánea. También puede administrarse por bolo IV en un período de 15 a 30 min en D<sub>5</sub>W o por vía subcutánea o infusión IV continua. No administrar antes de 24 h después o en las 24 h anteriores a la quimioterapia citotóxica.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 702-704.
2. Leikin, J. &. (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 987.

## FINASTERIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Finasterida

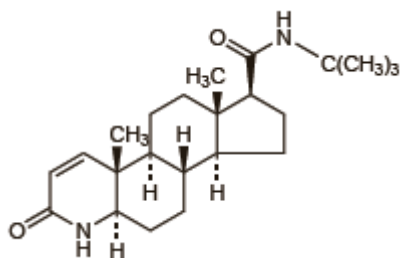
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

N-terc-Butil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-eno-17 $\beta$ -carboxamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Inhibidor de la reductasa alfa 5

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del patrón de pérdida de pelo sólo en varones. La seguridad y eficacia se demostró en varones entre 18 y 41 años de edad.

Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna sintomática (BPH); se puede usar en combinación con un bloqueador alfa, daxosazina.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Prevención del

cáncer de próstata (para reducir incidencia); tratamiento del hirsutismo femenino.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La finasterida es un inhibidor competitivo de tejido y de la 5-alfa reductasa. Esto resulta en la inhibición de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y suprime de manera notable las concentraciones séricas de dihidrotestosterona.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 3 a 6 meses de tratamiento continuo.

#### **Duración:**

Después de 1 dosis oral única tan pequeña como 0.5 mg: 65% de la depresión de concentraciones plasmáticas de dihidrotestosterona persisten durante 5 a 7 días.

Después de 6 meses de tratamiento con 5 mg/día: las concentraciones circulantes de dihidrotestosterona se reduce a concentraciones castrantes sin efectos significativos en la testosterona circulante; las concentraciones regresan a la normal en un período de 14 días después de interrumpir el tratamiento.

**Distribución:** Vdss: 76 L.

**Unión a proteínas:** 90%.

**Metabolismo:** hepático vía CYP3A4; 2 metabolitos activos (< 20% de actividad de finasterida).

**Biodisponibilidad:** media: 63%.



**Vida media de eliminación, suero:**  
ancianos: 8 h; adultos: 6 h (3 a 16 h).

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 2 a 6 h.

**Excreción:** heces (57%) y orina (39%) como metabolitos.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: adultos:

Varón:

Hiperplasia prostática benigna: 5 mg 1 vez/día como dosis única; las respuestas clínicas ocurren en un período de 12 semanas a 6 meses del inicio del tratamiento; se recomienda la administración a largo plazo para obtener máxima respuesta.

Patrón masculino de calvicie: 1 mg diario.

Prevención de cáncer de próstata (uso no autorizado): 5 mg 1 vez/día; la duración planeada de tratamiento fue de 7 años.

Hirsutismo femenino (uso no autorizado): 5 mg/día.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** usar con cautela en pacientes con anomalías de la función hepática debido a que la finasterida se metaboliza ampliamente en el hígado.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la finasterida o a cualquier componente de la fórmula; embarazo; no para uso en niños.

#### Precauciones:

Agente peligroso –tomar precauciones adecuadas para el manejo y desecho. Descartar otras enfermedades urológicas, incluso cáncer, antes de iniciar tratamiento. Puede ser necesario un mínimo de 6 meses de tratamiento para determinar si un individuo responde a la finasterida. Reduce el antígeno específico de próstata (PSA) en 50% en pacientes tratados durante  $\geq 6$  meses la PSA debe duplicarse cuando se comparan promedios normales en individuos no tratados. Usar con cautela en aquellos pacientes con disfunción hepática. Cuando se compara con placebo, los inhibidores de la 5-alfa reductasa pueden mostrar la reducción de la incidencia del cáncer de próstata, aunque se observó un incremento de la incidencia de cáncer de próstata de elevado grado. Vigilar con cuidado a pacientes con gran volumen residual urinario o flujo urinario notablemente disminuido por uropatía obstructiva. Estos sujetos pueden no ser candidatos para el tratamiento con finasterida. No se han establecido la seguridad o la eficacia en niños.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Nota: “terapia combinada” se refiere a finasterida y doxazosina.

#### Mayor a 10%:

Endocrinas y metabólicas: impotencia (19%: terapia combinada 23%), libido disminuida (10%; terapia combinada 12%).



Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (5%; terapia combinada 17%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: hipotensión postural (9%; terapia combinada 18%), edema (1%; terapia combinada 3%).

Sistema nervioso central: mareo (7%; terapia combinada 23%), somnolencia (2%; terapia combinada 3%).

Genitourinarias: trastornos de la eyaculación (7%; terapia combinada 14%), disminución del volumen de eyaculado.

Endocrinas y metabólicas: ginecomastia (2%).

Respiratorias: disnea (1%; terapia combinada 2%), rinitis (1%; terapia combinada 2%).

**Menor a 1% (poscomercialización y/o informes de casos):**

hipersensibilidad (prurito, exantema, urticaria, inflamación de cara/labios); hipersensibilidad de glándula mamaria; hipertrofia de glándula mamaria; cáncer mamario (varones); cáncer de próstata (grado elevado); dolor testicular.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** excreción en la leche materna desconocida/contraindicado.

**Estabilidad:** almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

**Administración:** las mujeres en edad de procreación no deben tocar o manipular tabletas rotas.

**INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:**

Desintoxicación: emesis dentro de 30 minutos o lavado gástrico antes de cumplirse 2 horas luego de la ingestión; puede administrarse carbón activado; la desintoxicación debe ser agresiva en mujeres embarazadas.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 704-705.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2188.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 308.

## FLUCONAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluconazol

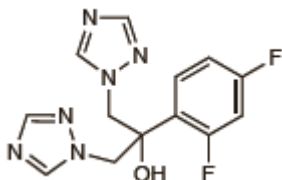
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(2,4-Difluorofenil)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antimicótico oral; agente antimicótico parenteral sistémico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de candidiasis (vaginal, orofaríngea, esofágica, sistémica, infecciones de las vías urinarias, peritonitis, neumonía e infecciones sistémicas); meningitis criptocócica; profilaxis antimicótica en receptores de trasplante alogénico de médula ósea.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Interfiere con la actividad micótica del citocromo P450 (lanosterol 14- $\alpha$ -demetilasa), disminuye la síntesis del ergosterol (principal esteroide en la membrana celular de los hongos) e inhibe la formación de la membrana celular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** amplia en el organismo con buena penetración en CSF, ojo, líquido peritoneal, esputo y orina.

Difusión relativa de sangre hacia CSF: adecuada con o sin inflamación (excede MIC comunes). CSF: índice de concentración de sangre: normal en meninges: 70 a 80%; meninges inflamadas:  $\geq$  70 a 80%.

**Unión a proteínas, plasma:** 11 a 12%.

**Biodisponibilidad:** oral > 90%.

**Vida media, eliminación:** función renal normal: ~30 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** oral: 1 a 2 h.

**Excreción:** orina (80% como fármaco sin cambio).

### DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis diaria de fluconazol es la misma para la administración oral e IV.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Rango usual de dosificación:**

Neonatos: primeras 2 semanas de vida, sobre todo recién nacidos prematuros: misma dosis que para niños mayores cada 72 h.

Niños: dosis de carga: 6 a 12 mg/kg; mantenimiento: 3 a 12 mg/kg/día; duración y dosis depende de la gravedad de la infección.

Adultos: 200 a 800 mg/día; duración y dosis depende de la gravedad de la infección.

Dosis con indicación específica:

Niños:

**Candidiasis:**

Orofaringea: dosis de carga: 6 mg/kg; mantenimiento: 3 mg/kg/día durante 2 semanas.

Esofágica: dosis de carga: 6 mg/kg; mantenimiento: 3 a 12 mg/kg/día durante 21 días y por lo menos 2 semanas después de resolución de los síntomas.

Infección sistémica: 6 mg/kg cada 12 h durante 28 días.

**Meningitis criptococo:** dosis de carga: 12 mg/kg; mantenimiento: 6 a 12 mg/kg/día durante 10 a 12 semanas después de cultivo CSF negativo; supresión de recidiva (VIH positivo): 6 mg/kg/día.

Adultos:

**Candidiasis:**

Candidemia (neutropénica y no neutropénica): dosis de carga: 800 mg el primer día, luego 400 mg/día durante 14 días después del primer cultivo de sangre negativo y resolución de signos/síntomas;

**Nota:** no se recomienda para pacientes neutropénicos con reciente consumo de azoles y enfermedad crítica.

Crónica, diseminada: 400 mg/día hasta calcificación o resolución de la lesión.

Candidemia del SNC: 400 a 800 mg/día hasta que las anomalías radiológicas del CSF se resuelvan; Nota: recomendada como tratamiento alternativo en pacientes intolerantes a la anfotericina B.

Orofaringea (supresión a largo plazo): 100 a 200 mg/día durante 7 a 14 días; se recomienda tratamiento prolongado de 100 mg 3 veces por semana en pacientes inmunocomprometidos con antecedentes de candidiasis orofaringea (OPC).

Osteoarticular: 400 mg/día durante 6 a 12 meses (osteomielitis) o 6 semanas (artritis séptica).

Esofágica: 200 a 400 mg/día durante 14 a 21 días.

Profilaxis:

Órgano sólido: 200 a 400 mg/día durante 7 a 14 días.

Pacientes neutropénicos: 400 mg/día durante la duración de la neutropenia.

Vías urinarias:

Micetoma: 200 a 400 mg/día.

Pielonefritis: 200 a 400 mg/día durante 2 semanas.

Sintomática cistitis: 200 mg/día durante 2 semanas.

Vaginal: 150 mg como dosis única.

**Coccidiomicosis (uso no autorizado, guía IDSA):** 400 mg/día; se han usado dosis de 800 a 1000 mg/día para enfermedad meníngea; duración habitual de tratamiento de 3 a 6 meses para las infecciones primarias no complicadas y hasta por 1 año para infección pulmonar (crónica y difusa).





**Endocarditis, válvula protésica, temprana (uso no autorizado, guía IDSA):**

400 a 800 mg/día durante 6 semanas después de reemplazo de válvula (como disminución en pacientes estables, con cultivo negativo); supresión a largo plazo en ausencia de reemplazo de válvula: 400 a 800 mg/día.

**Endoftalmítis:** 400 a 800 mg/día durante 4 a 6 semanas hasta que la exploración indique resolución.

**Meningitis, criptococcica:** anfotericina 0.7 a 1 mg/kg  $\pm$  5-FC durante 2 semanas, después fluconazol 400 mg/día durante por lo menos 10 semanas (considerar duración en VIH positivo); mantenimiento (VIH positivo): 200 a 400 mg/día.

**Pericarditis o miocarditis:** 400 a 800 mg/día.

**Neumonía criptocócica (leve a moderada) (Uso no autorizado, guía IDSA):** 200 a 400 mg/día durante 6 a 12 meses (considerar duración en pacientes VIH positivos).

**Ajuste/intervalo de dosis en disfunción renal:**

Sin ajuste para tratamiento de dosis única en candidiasis vaginal.

Para múltiples dosis, administrar la carga usual y después de ajustar la dosis diaria como sigue:

$\text{Clcr} \leq 50$  mL/min (sin diálisis): administrar 50% de la dosis recomendada o administrar cada 48 h.

Hemodiálisis: se remueve 50% por hemodiálisis: administrar 100% de dosis diaria (según indicación)

después cada tratamiento de diálisis.

Terapia continua de reemplazo renal (CRRT): la depuración del medicamento es sumamente dependiente del método de reemplazo renal, tipo de filtro y velocidad de flujo. La dosis adecuada requiere vigilancia estrecha de la respuesta farmacológica, signos de reacciones adversas debidas a la acumulación de fármaco, así como las concentraciones de fármaco en relación con la meta deseada (si es adecuada). Las siguientes sólo son recomendaciones generales (con base en flujo de dializado/velocidades de filtración de 1 L/h) y no debe sobreponerse al juicio clínico:

CVVH: 200 a 400 mg cada 24 h.

CVVHD/CVVHDF: 400 a 800 mg cada 24 h.

Nota: dosis diarias más elevada que 400 mg (CVVH) y 800 mg (CVVHD/CVVHDF) deben considerarse cuando se traten organismos resistentes y/o cuando se emplee ultrafiltración combinada y velocidades de flujo en diálisis de  $\geq 2$  L/h para CVVHD/CVVHDF.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al fluconazol, otros azoles, o a cualquier componente de la formulación; administración concomitante con cisaprida.

**Precauciones:**

Se debe usar con cautela en pacientes con disfunción renal y



hepática o hepatotoxicidad previa pro otros derivados azoles. Vigilar de forma estrecha a los pacientes que desarrollan pruebas funcionales hepáticas anormales durante el tratamiento con fluconazol y suspender si se presentan síntomas consistentes con enfermedad hepática. Se presentaron trastornos exfoliativos de piel raros; vigilar de cerca si se desarrolla exantema. El fabricante reporta casos raros de prolongación del QTc y TdP asociados con fluconazol y simultáneos o enfermedades arritmogénicas. Sin embargo, dada la limitada cantidad de casos y presencia de múltiples variables desconcertantes, la probabilidad de que el fluconazol ocasione anomalías de conducción parece remota.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de fluconazol con cualquiera de los siguientes:* arteméter; cisaprida; clopidogrel; conivaptán; dofetilida; dronedarona; everolimus; lumefantrina; nilotinib; pimozida; quinidina; quinina; ranolazina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; ziprasidona.

#### Aumento del efecto/toxicidad

*El fluconazol puede incrementar las concentraciones/efectos de:* alfentanilo; aprepitant; benzodiacepinas (metabolizadas por oxidación); bosentán; buspirona; busulfán; antagonistas del canal de calcio; carbamacepina; carvedilol;

cilostazol; cinacalcet; cisaprida; citalopram; colchicina; conivaptán; corticosteroides (inhalaación oral); corticosteroides (sistémicos); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); sustratos de CYP2C19; sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); sustratos de CYP3A4; docetaxel; dofetilida; dronedarona, eletriptán; eplerenona; erlotinib; ezopiclona; everolimus; fentanilo; fosaprepitant; gefitinib; inhibidores HMG-CoA reductasa; imatinib; irbesartán; iriotecán; losartán; antibióticos macrólidos; metadona; fenitoína; inhibidores de fosfodiesterasa 5; pimecrolimus; pimozida; inhibidores de proteasa; inhibidores de la bomba de protones; agentes prolongadores de QTc; quinidina; quinina; ramelteon; ranolazina; repaglinida; derivados de rifampicina; salmeterol; saxagliptina; sirolimus; solifenacina; sulfonilureas; sunitinib; tacrolimus; tetrabenazina; tioridazina; tolterodina; tolvaptán; trimetrexato; antagonistas de la vitamina K; zidovudina; ziprasidona; zolpidem.

*Las concentraciones/efectos del fluconazol pueden estar aumentados por:* alfuzosina; arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); gadobutrol; jugo de toronja; lumefantrina; antibióticos macrólidos; nilotinib; inhibidores de la proteasa; quinina.

#### Disminución del efecto

*El fluconazol puede disminuir las concentraciones/efectos de:* anfotericina B; clopidogrel; Saccharomyces boulardii.



Las concentraciones/efectos de fluconazol pueden estar disminuidas por: didanosina; fenitoína; derivados de la rifamicina; sucralfato.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no siempre definida.  
Cardiovasculares: angioedema, palidez, prolongación QT (rara, reportes de caso), taquiarritmia helicoidal (rara, reportes de caso).  
Sistema nervioso central: cefalea (2 a 13%), convulsión, mareo.  
Dermatológicas: exantema (2%), alopecia, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.  
Endocrinas y metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.  
Gastrointestinales: náusea (4 a 7%), dolor abdominal (2 a 6%), diarrea (2 a 3%), vómito (2%), dispepsia, alteración del gusto.  
Hematológicas: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.  
Hepáticas: aumento de fosfatasa alcalina, aumento de ALT y AST, colestasis, insuficiencia hepática (rara), hepatitis, ictericia.  
Respiratorias: disnea.  
Misceláneo: reacciones anafilácticas (rara).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: C.**

**Lactancia:** se excreta en la leche materna/ no se recomienda (índice AAP “compatible”).

### Estabilidad:

Polvo para suspensión oral: almacenar polvo seco a  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ . Después de reconstitución, almacenar de 5 a  $30^{\circ}\text{C}$ . Desechar las porciones no usadas después de 2 semanas. No congelar.

Inyección: almacenar inyección en vidrio de 5 a  $30^{\circ}\text{C}$ . No desenvolver hasta estar lista para su uso.

### Administración:

IV: infundir en aproximadamente 1 a 2 h; no exceder 200 mg/h.

Oral: puede ser administrada sin relación con los alimentos.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

**Signos y síntomas de intoxicación:** convulsiones, falla hepática, hepatitis, hipokalemia, náusea, vómitos.

**Tratamiento de la sobredosis:** mejora de la eliminación: en 3 horas la hemodiálisis remueve el 50% (es poco probable que se necesite este procedimiento=).

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.711-713.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 532.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 310.

## FLUDARABINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fludarabina

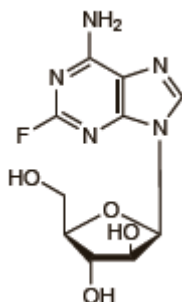
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

9-β-Darabinofuranosil-2-fluoroadenina 5'-dihidrogenfosfato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antimetabolito (antagonista de purinas).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Etiqueta EU: tratamiento de leucemia linfocítica (CLL) progresiva o refractaria de células B.

Etiqueta canadiense: tratamiento de segunda línea de la leucemia linfocítica crónica (CLL); tratamiento de segunda línea de linfoma No Hodgkin refractario de bajo grado (NHL).

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de linfoma No Hodgkin (NHL); leucemias refractarias agudas y tumores sólidos (en pacientes pediátricos); macroglobulinemia de waldenström (WM); régimen de condicionamiento de intensidad reducida antes del trasplante alogénico hematopoyético de células madre (por lo general, administrada en combinación con busulfán y globulinemia antitumoral o globulinemia inmune linfocítica, o en combinación con melfalán y alemtuzumab).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La fludarabina inhibe la síntesis de ADN por inhibición de ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa; también inhibe ADN primasa y ADN ligasa I.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** Vd: 38 a 96 L/m<sup>2</sup>; amplia con unión tisular extensa.

**Unión a proteínas:** 2-fluoro-ara-A: ~ 19 a 29%.

**Metabolismo:** IV: el fosfato de fludarabina se desfosforila en el plasma a 2-fluoro-ara-A (metabolito activo), lo cual entra de manera subsiguiente a las células tumorales y es fosforilado por la cinasa de deoxicitidina a derivado trifosfato (2-fluoro-ara-ATP).

**Biodisponibilidad:** oral: 2-fluoro-ara-A: 50 a 65%.



**Vida media, eliminación:** 2-fluoro-ara-A: ~ 20 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima, plasma:** oral: 1 a 2 h.

**Excreción:** orina (60 %, 23% como 2-fluoro-ara-A) en un lapso de 24 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Se deben consultar detalles relacionados con dosis de regímenes combinados.

Oral: adultos: CLL: 40 mg/m<sup>2</sup> 1 vez/día durante 5 días cada 28 días.

IV:

Niños:

Leucemia refractaria aguda: bolo de 10 mg/m<sup>2</sup> en un lapso de 15 min seguido de infusión continua de 30.5 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días o

Bolo de 10.5 mg/m<sup>2</sup> en un lapso de 15 min seguido de 30.5 mg/m<sup>2</sup>/día durante 48 h.

Tumores sólidos refractarios: bolo de 7 mg/m<sup>2</sup> seguido de 20 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua durante 5 días.

Adultos:

CLL: 25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días.

Linfoma no Hodgkin, WM (usos no autorizados): 25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días.

Regímenes de condicionamiento de intensidad reducida antes de trasplante hematopoyético alogénico de células madre (uso no autorizado): 120 a 150 mg/m<sup>2</sup> administrada en dosis divididas en un lapso de 4 a 5 días.

Ajuste de dosis por toxicidad:

Toxicidad hematológica o no hematológica (diferente de

neurotoxicidad): considerar retraso de tratamiento o reducción de la dosis.

Hemólisis: interrumpir tratamiento.

Neurotoxicidad: considerar retraso o suspensión del tratamiento.

### Dosis en disfunción renal:

La etiqueta aprobada por FDA contiene las siguientes recomendaciones para el ajuste de dosis:

Adultos:

Clcr 30 a 70 mL/min: administrar 80% de la dosis.

Clcr < 30 mL/min:

IV: evitar uso.

Oral: administrar 50% de la dosis.

La etiqueta canadiense contiene las siguientes recomendaciones para el ajuste:

Clcr 30 a 70 mL/min: administrar 50% de la dosis.

Clcr ≤ 30 mL/min: uso contraindicado.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fludarabina o a cualquier componente de la fórmula.

Etiqueta canadiense: contraindicaciones adicionales (que no están en la etiqueta de EU): disfunción renal grave (Clcr < 30 mL/min); anemia hemolítica descompensada; uso concurrente con pentostatina.

#### Precauciones:

Agente peligroso; tomar las precauciones apropiadas para manejo y desecho. Usar con cautela en pacientes con insuficiencia renal



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



(reducción de la depuración del metabolito principal 2-fluoro-ara-A); se pueden recomendar modificaciones a la dosis; vigilar de manera cercana. Usar con precaución en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (en particular granulocitopenia) o trastorno preexistente del sistema nervioso central (epilepsia), espasticidad o neuropatía periférica.

**[ Advertencia en la caja de EU ] :** dosis más altas de lo recomendado se asocian con toxicidad neurológica grave (ceguera retrasada, coma, muerte): una neurotoxicidad similar se reportó con dosis estándar (agitación, coma, confusión y convulsión) con CLL. Los síntomas de neurotoxicidad debidos a dosis elevadas aparecen 21 a 60 días después de la última dosis de fludarabina. Se desconocen los posibles efectos neurotóxicos por administración prolongada. Alertar a los pacientes que efectúan tareas que requieren concentración mental (p.ej. operar maquinaria o conducir).

**[ Advertencia en la caja de EU ] :** se han presentado efectos autoinmunes que amenazan la vida (y algunas veces letales), incluidas anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune/púrpura trombocitopénica (ITP), síndrome de Evans y hemofilia adquirida; vigilar de manera cercana por hemólisis; suspender la fludarabina si ocurre hemólisis; los efectos hemolíticos casi siempre recurren con una reexposición a

fludarabina. **[ Advertencia en la caja de EU ] :** puede ocurrir supresión severa de médula ósea (anemia, trombocitopenia y neutropenia): puede ser acumulativa. Se reportó mielosupresión grave (trilinaje de médula ósea hipoplasia/aplasia) (rara); la duración de las citopenias significativas en estos casos puede ser prolongada (hasta por 1 año).

Usar con cautela en pacientes con infección documentada, fiebre, inmunodeficiencia, o con antecedentes de infección oportunista; se deben considerar los antiinfecciosos profilácticos para pacientes con incremento del riesgo para desarrollar infecciones oportunistas (PML) debido a virus JC (con frecuencia letal) con el consumo; casi siempre en pacientes que recibieron antes y/o están en otra quimioterapia; los promedios de inicio varían de pocas semanas a 1 año; evaluar con prontitud cualquier cambio neurológico. Evitar la vacunación con vacunas vivas durante y después del tratamiento con fludarabina. Puede causar síndrome de lisis tumoral; aumento del riesgo en pacientes con grandes cargas tumorales antes del tratamiento. Los pacientes que reciben productos sanguíneos sólo deben recibir productos sanguíneos radiados debido al potencial de la transfusión de GVHD.

**[ Advertencia en la caja de EU ] :** no usar en combinación con pentostatina; puede dar lugar a toxicidad pulmonar grave e incluso letal. Debe administrarse



**bajo supervisión de un médico  
quimioterapista experimentado  
en cáncer.**

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

*Evitar el uso concomitante de fludarabina con cualquiera de lo siguiente:* BCG; natalizumab; pentostatina; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

*La fludarabina puede incrementar las concentraciones/efectos de:* leflunomida; natalizumab; pentostatina; vacunas (vivas).

*Las concentraciones/efectos de fludarabina pueden estar aumentados por:* pentostatina; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); trastuzumab.

#### **Disminución del efecto**

*La fludarabina puede disminuir las concentraciones/efectos de:* BCG; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).

*Las concentraciones/efectos de fludarabina pueden estar disminuidas por:* equinácea; imatinib.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

#### **Mayor a 10%:**

Cardiovasculares: edema (8 a 19%).  
Sistema nervioso central: fiebre (11 a 69%), fatiga (10 a 38%), dolor (5 a 22%), escalofríos (11 a 19%).

Dermatológicas: exantema (4 a 15%).

Gastrointestinales: náusea/vómito (1 a 38%), anorexia ( $\leq$  34%), diarrea (5 a 15%), sangrado gastrointestinal (3 a 13%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (2 a 15%).

Hematológicas: mielosupresión (nadir: 10 a 14 días; recuperación: 5 a 7 semanas; toxicidad limitada por la dosis), anemia (14 a 60%), neutropenia (grado 4: 37 a 59%; nadir: ~ 13 días), trombocitopenia (17 a 55%; nadir: ~ 16%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (9 a 65%), mialgia (4 a 16%), parestesia (4 a 12%).

Oculares: alteraciones visuales (3 a 15%).

Respiratorias: tos ( $\leq$  44%), neumonía (3 a 22%), disnea (1 a 22%), infección de vías respiratorias superiores (2 a 16%), rinitis ( $\leq$  11%).  
Misceláneo: infección (12 a 44%), diaforesis ( $\leq$  14%).

#### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: edema periférico ( $\leq$  7%), angina ( $\leq$  6%), dolor torácico ( $\leq$  5%), CHF ( $\leq$  3%), arritmia ( $\leq$  3%), evento vascular cerebral ( $\leq$  3%), MI ( $\leq$  3%), taquicardia supraventricular ( $\leq$  3%), trombosis venosa profunda (1 a 3%), flebitis (1 a 3%), aneurisma ( $\leq$  1%), ataque isquémico transitorio ( $\leq$  1%).

Sistema nervioso central: cefalea ( $\leq$  9%), malestar general (6 a 8%), trastornos del sueño (1 a 3%), síndrome cerebelar ( $\leq$  1%), depresión ( $\leq$  1%), razonamiento alterado ( $\leq$  1%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Dermatológicas: alopecia ( $\leq 3\%$ ), prurito (1 a 3%), seborrea ( $\leq 1\%$ ).

Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia (1 a 6%), LDH aumentado ( $\leq 6\%$ ), deshidratación ( $\leq 1\%$ ).

Gastrointestinales: dolor abdominal ( $\leq 10\%$ ), estomatitis ( $\leq 9\%$ ), pérdida de peso ( $\leq 6\%$ ), esofagitis ( $\leq 3\%$ ), estreñimiento (1 a 3%), mucositis ( $\leq 2\%$ ), disfagia ( $\leq 1\%$ ).

Genitourinarias: disuria (3 a 4%), tenesmo ( $\leq 3\%$ ).

Hematológicas: hemorragia ( $\leq 1\%$ ), síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (casi siempre asociada con tratamiento anterior o concurrente con agentes antineoplásico).

Hepáticas: colestiasis ( $\leq 3\%$ ), pruebas de funcionamiento hepático anormales (1 a 3%), insuficiencia hepática ( $\leq 1\%$ ).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda ( $\leq 9\%$ ), osteoporosis ( $\leq 2\%$ ), artralgia ( $\leq 1\%$ ).

Óticas: pérdida de la audición (2 a 6%).

Renales: hematuria (2 a 3%), insuficiencia renal ( $\leq 1\%$ ), prueba de función renal anormal ( $\leq 1\%$ ), proteinuria ( $\leq 1\%$ ).

**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, agitación, ceguera, visión borrosa, fibrosis de médula ósea, coma, confusión, diplopía, eosinofilia, linfoproliferación asociada a virus de Epstein-Barr (EBV), reactivación EBV, eritema multiforme, síndrome de Evans, dolor de costado, anemia

hemolítica (autoinmune), hemofilia (adquirida), cistitis hemorrágica, reactivación del herpes zoster, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia, neumonitis intersticial, acidosis metabólica, infección oportunista, neuritis óptica, neuropatía óptica, enzimas pancreáticas anormales, pancitopenia, pénfigo, derrame pericárdico, neuropatía periférica, fotofobia (principalmente con dosis elevadas), leucencefalopatía multifocal progresiva (PML), fibrosis pulmonar, hemorragia pulmonar, infiltrado pulmonar, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, cáncer de piel (nuevo inicio o exacerbación), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia (autoinmune), púrpura trombocitopénica (autoinmune), necrólisis epidérmica tóxica, trilineaje de aplasia de médula ósea, trilineaje de hipoplasia de médula ósea, cristales de ácido úrico, parálisis del nervio radial.

**También se observan:** síndrome neurológico caracterizado por ceguera cortical, coma y parálisis (36% a dosis  $> 96 \text{ mg/m}^2$  durante 5 a 7 días;  $< 0.2\%$  a dosis  $< 125 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$  (el inicio de síntomas neurológicos pueden retrasarse por 3 a 4 semanas)).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: D.**





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Lactancia:** su excreción en leche materna es desconocida/ no se recomienda.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye a este medicamento entre su lista de clases de fármaco que tienen elevado potencial de riesgo para causar daño significativo cuando se usa de manera equivocada.

**Administración:**

Oral: la tableta puede administrarse con o sin alimento; deglutir completa con agua; no masticar, romper o triturar.

IV: casi siempre se administra como infusión durante 30 min; de manera ocasional se usan infusiones continuas.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 713-715.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 721.

## DECANOATO DE FLUFENAZINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Flufenazina

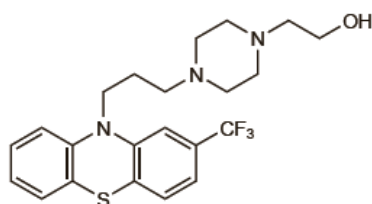
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-{4-[3-(2-Trifluorometil fenotiazin-10-il)propil]piperazin-1-il} etanol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y antipsicóticos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

La flufenazina es estructuralmente una fenotiazida con propiedades generales similares a las de la clorpromazina. Posee una cadena lateral piperazínica. La flufenazina se utiliza en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, la manía, la ansiedad grave y los trastornos del comportamiento. La flufenazina se administra generalmente por vía oral en forma de hidrocloreto o, en algunas veces, mediante inyección

intramuscular. En ambas vías, la dosis se expresan en función del hidrocloreto de flufenazina. Los ésteres de flufenazina, el decanoato o el enantato, de acción más prolongada se administran por vía intramuscular o, en algunas veces, mediante inyección subcutánea; para ambos ésteres, las dosis se expresan en función del éster.

### FARMACODINAMIA<sup>3</sup>:

La flufenazina es una piperazina fenotiazínica antipsicótica que bloquea los receptores postsinápticos mesolímbicos dopaminérgicos D1 y D2 en el cerebro; deprime la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias; se cree que deprime el sistema de activación reticular; por tanto, afecta el metabolismo basal, la temperatura corporal, el estado de alerta, el tono vasomotor y la emesis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

**Inicio de acción:** IM, subcutánea (derivado dependiente):

Sal de clorhidrato: ~ 1 hora.

Efecto máximo: neuroléptico:  
decanoato: 48 a 96 horas.

**Duración:** sal de clorhidrato: 6 a 8 horas; decanoato: 24 a 72 horas.

**Absorción:** oral: errática y variable.

**Distribución:** cruza la placenta; pasa a la leche materna.

**Unión a proteínas:** 91 y 99%.

**Metabolismo:** hepático.



**Vida media, eliminación** (derivado dependiente): clorhidrato: 33 horas; decanoato: 163 a 232 horas.

**Excreción:** orina (como metabolitos).

### DOSIS<sup>3</sup>:

**Niños:** oral: trastorno generalizado del desarrollo al inicio de la niñez (uso no autorizado): 0.04 mg/kg/día.

### Adultos: psicosis:

Oral: 0.5 a 10 mg/día en dosis divididas con intervalos de 6 a 8 horas; algunos pacientes pueden requerir hasta 40 mg/día.

IM: 2.5 a 10 mg/día en dosis divididas con intervalos de 6 a 8 horas (la dosis parenteral es de 1/3 a 1/2 de la dosis oral para las sales de clorhidrato).

IM (decanoato): 12.5 a 37.5 mg cada 2 semanas.

Conversión de clorhidrato a decanoato IM 0.5 mL (12.5 mg) decanoato cada 3 semanas es casi equivalente a 10 mg clorhidrato/día; Nota: desde el punto de vista clínico, un intervalo de cada 2 semanas se usa con frecuencia.

### Ancianos: paciente no psicótico, comportamiento de la demencia

(uso no autorizado): oral: 1 a 2.5 mg/día; aumentar dosis con intervalos de 4 a 7 días con 1 a 2.5 mg/día. Incrementar intervalos de dosis (2 veces/día, 3 veces/día) según sea necesario para controlar la respuesta o los efectos colaterales. Dosis máxima diaria: 20 mg; incrementos graduales (titulación) pueden prevenir algunos

efectos colaterales o disminuir su severidad.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la flufenazina o a cualquier componente de la fórmula (puede ocurrir reactividad cruzada entre fenotiazinas); depresión grave del SNC; coma; daño cerebral subcortical; discrasias sanguíneas; enfermedad hepática.

#### Precauciones:

[Advertencia en la caja de EU]: los pacientes ancianos con demencia relacionada con psicosis tratados con antipsicóticos tienen un aumento del riesgo de muerte comparada con placebo. La mayoría de las muertes parecen ser de naturaleza cardiovascular (p. ej. Insuficiencia cardíaca; muerte súbita) o infecciosa (p. ej. Neumonía). La flufenazina no está aprobada para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia. Puede ser sedante; usar con cautela en trastornos en los que una característica es la depresión del SNC. Emplear con precaución en enfermedad de Parkinson. Cautela en pacientes con inestabilidad hemodinámica; predisposición a crisis convulsivas; o cardiopatía grave. Emplear con precaución en disfunción renal; suspender el tratamiento si el BUN es anormal. Utilizar con cuidado en disfunción hepática; uso contraindicado en pacientes con daño hepático. La falta de motilidad esofágica y aspiración se asocian con el uso



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



antipsicótico; emplear con cautela en pacientes en riesgo de neumonía (es decir, enfermedad de Alzheimer). Puede alterar la regulación de la temperatura o enmascarar la toxicidad de otros medicamentos debido a los efectos aniteméticos. Puede alterar la conducción cardíaca; se detectaron arritmias que ponen en peligro la vida con dosis terapéuticas de fenotiazinas. Puede ocasionar hipotensión, en particular con la administración IM. Puede causar hipotensión ortostática; usar con cautela en pacientes con riesgo de este efecto o en aquellos que pueden tolerar episodios de hipotensión transitoria (enfermedad cerebrovascular, cardiovascular, u otros medicamentos que la puedan predisponer). Los efectos adversos de inyecciones de liberación lenta pueden prolongarse. Uso asociado con incremento de las concentraciones de prolactina; el significado clínico de hiperprolactinemia se desconoce en pacientes con cáncer de glándula mamaria u otros tumores dependientes de prolactina. Puede causar retinopatía pigmentaria, y depósitos lenticulares y corneales, en particular con tratamiento prolongado.

Se reportó leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (algunas veces letal) en ensayos clínicos y reportes poscomercialización con el uso de antipsicóticos; la presencia de factores de riesgo (p. ej. WBC preexistente bajo o antecedentes de leuco/neutropenia inducida por fármacos) debe obligar a efectuar una valoración de recuento

sanguíneo. Interrumpir el tratamiento a los primeros signos de discrasias sanguíneas o si el recuento absoluto de neutrófilos es  $< 1000/\text{mm}^3$ .

Debido a los efectos anticolinérgicos, usar con cautela en pacientes con motilidad gastrointestinal disminuida, retención urinaria, BPH, xerostomía, problemas visuales, glaucoma de ángulo estrecho y miastenia grave. En relación con otros antipsicóticos, la flufenazina tiene bajo potencial de bloqueo colinérgico.

Puede ocasionar acatisia y discinesia tardía (el riesgo de estas reacciones es elevado en relación con otros antipsicóticos). El riesgo de distonía (y posiblemente otros EPS) puede ser mayor con el incremento de la dosis de antipsicóticos convencionales, en varones y pacientes jóvenes. También puede estar asociada con el síndrome maligno neuroléptico (NMS). Usar con cautela en ancianos.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de flufenazina con cualquiera de los siguientes: metoclopramida.*

#### Aumento del efecto/toxicidad

*La flufenazina puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); analgésicos (opioides); anticolinérgicos; agentes antiparkinsonianos (agonista de la*



dopamina); bloqueadores beta;  
depresores del SNC;  
metotrimoprazina.

*Las concentraciones/efectos de la flufenazina pueden estar incrementados por:* inhibidores acetilcolinesterasa (central); agentes antipalúdicos; bloqueadores de CYP2D6 (fuerte); darunavir; formulaciones con litio; metotrimoprazina; metoclopramida; pramlintida; tetrabenazina.

#### **Disminución del efecto**

*La flufenazina puede disminuir las concentraciones/efectos de:* anfetaminas.

Las concentraciones/efectos de flufenazina pueden estar disminuidos por: antiácidos; agentes antiparkinsonianos (agonista de la dopamina); formulaciones con litio; peginterferón alfa-2b.

#### **Etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: evitarlo (puede incrementar la depresión del SNC).

Herbolaria/nutraceuticos: evitar dong quai, hierba de san juan (puede también causar fotosensibilidad). Evitar kava kava, centella asiática, valeriana, hierba de san juan (puede incrementar la depresión del SNC).

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:**

Las siguientes interacciones farmacológicas y/o problemas relacionados han sido seleccionadas en base a su potencial importancia clínica

(posible efecto en paréntesis cuando sea apropiado) – No necesariamente inclusivo (>> = mayor importancia clínica).

Con resultados de pruebas de laboratorio

#### **Prueba de bilirrubina en orina**

(El uso de fenotiazinas puede producir un resultado falso-positivo debido a la presencia de metabolitos en la orina)

#### **>> Lectura de Electrocardiograma (ECG)**

(Puede prolongar el intervalo QTc, disminuye e invierte las ondas T, y se ha reportado la aparición de ondas T o U bífidas; los cambios en el ECG parecen ser causados por una alteración en la repolarización y no por daño miocárdico; además, se cree que las muertes se han debido a un fallo cardíaco, esto ha ocurrido en pacientes quienes previamente mostraron cambios en el ECG durante el tratamiento con fenotiazinas; los cambios en el ECG y las muertes repentinas se han visto con mayor frecuencia con el uso de tioridazida que con el uso de otras fenotiazinas; la utilidad predictiva del monitoreo del ECG en pacientes que toman fenotiazinas es cuestionable)

#### **Prueba de la función de la gonadotropina hipotalámica-pituitaria**

(Las fenotiazinas pueden amortiguar la respuesta a la gonadorelina mediante el incremento de las concentraciones séricas de prolactina)



### Prueba de la metirapona del complejo hipotálamo-pituitaria

(La interferencia puede ser ocasionada por la disminución en la secreción de hormona adrenocorticotropa [ACTH] debido al uso de fenotiazinas)

### Prueba de fenilcetouria (PKU)

(Las fenotiazinas pueden producir resultados falso-positivos)

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>4</sup>:

Los siguientes efectos adversos han sido seleccionadas en base a su potencial importancia clínica (posibles signos y síntomas en paréntesis cuando sea apropiado) – No necesariamente inclusivo.

### Las siguientes indicaciones necesitan atención médica

#### Incidencias más frecuente

**Acatisia** (inquietud o necesidad de mantenerse en movimiento); **visión borrosa asociada con un efecto anticolinérgico**; **efectos distónicos extrapiramidales** (espasmos musculares en la cara, cuello, brazos, o piernas, ocasionando posturas inusuales o expresiones en la cara; sacar la lengua; como el tic o movimientos espasmódicos; problemas para respirar, hablar, o tragar; movimientos de torsión del cuerpo; incapacidad para mover los ojos); **hipotensión** (desmayo) – menos común con la fenotiazina piperazina; **cambios oculares**; **incluida la**

**deposición de material opaco en la lente y la córnea**; **queratopatía epitelial**; **o retinopatía pigmentaria** (visión borrosa); defectos en la visión del color; dificultad para ver en la noche); **efectos parkinsonianos extrapiramidales** (dificultad para hablar o tragar; pérdida del equilibrio; cara con apariencia de máscara, arrastrar los pies al caminar; rigidez de los brazos de las piernas; temblor de las manos y dedos); **discinesia tardía** (lamerse o fruncir los labios; gesticulación facial; movimiento de los dedos de la mano; movimiento oscilatorio de la mandíbula; masticación repetitiva; apretamiento de la lengua); **distonía tardía** (expresiones faciales o posiciones corporales inusuales; exageración en el parpadeo o espasmos en el párpado; movimientos oscilatorios incontrolados del cuello, tronco, brazos o piernas)

Nota: La hipotensión es más frecuente en los ancianos y al inicio del tratamiento, especialmente si las dosis usadas son altas. Raramente se han producido crisis agudas de hipotensión conducen a un paro cardíaco.

Los efectos parkinsonianos se producen con mayor frecuencia en los ancianos, mientras que las distonías se producen más a menudo en los pacientes jóvenes. Los síntomas pueden observarse en los primeros días del tratamiento o después de un tratamiento prolongado, y pueden reaparecer después de una sola dosis. Los efectos extrapiramidales pueden



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



estar relacionados con la dosis y pueden disminuir si se reduce la dosis. Los efectos son más comunes con las fenotiazinas piperazina.

Los cambios oculares se producen con más frecuencia a dosis elevadas o con el uso prolongado de fenotiazinas, las cuales son absorbidas por la melanina en el tracto uveal del ojo. La deposición de una fenotiazina en el ojo puede conducir eventualmente a un daño en los bastones y conos de la retina y a la ceguera. Estos cambios oculares se producen con mayor frecuencia con tioridazina que con otras fenotiazinas. Además el mayor riesgo se produce con dosis de tioridazina por arriba de 800 mg al día, se han reportado casos con el uso de dosis menores de tioridazina.

La discinesia tardía se ve más frecuentemente en pacientes ancianos, pacientes con daño cerebral y en pacientes quienes han recibido un tratamiento prolongado con medicamentos antipsicóticos. Además, puede producirse en cualquier paciente después de 3 meses de tratamiento con antipsicóticos. La discinesia tardía puede ser enmascarada por medicamentos antipsicóticos y puede volverse evidente después de la suspensión del medicamento. El síndrome puede ser irreversible.

Incidencia menos frecuente

**Dificultad para orinar; fotosensibilidad** (erupción cutánea; quemaduras solares severas); erupciones cutáneas (asociadas a

dermatitis por contacto (con productos líquidos), otras reacciones alérgicas, o ictericia colestásica.

Rara incidencia

**Discrasias sanguíneas; incluyendo agranulocitosis; leucopenia; o trombocitopenia** (dificultad para tragar; fiebre; sangrado o moretones inusuales; cansancio o debilidad inusual) – Más frecuente con fenotiazinas alifáticas, menos frecuente con fenotiazina piperazina; **ictericia colestásica** (dolor de estómago o dolor abdominal; dolor de articulaciones y muscular; fiebre y escalofríos; severa picazón en la piel; coloración amarillenta de la piel u ojos; fatiga; náusea, vómitos, o diarrea); **orina oscura; fiebre elevada; melanosis** (descoloración gris-azulada de la piel) – Más común en mujeres con altas dosis o tratamiento prolongado de clorpromazina o tioridazina; **síndrome neuroléptico maligno (NMS)** (dificultad para respirar o respiración rápida); babeo; ritmo cardíaco acelerado; fiebre; alta o baja [irregular] presión sanguínea; alteración de la conciencia, que va desde la confusión hasta el coma; aumento de la sudoración; pérdida del control de la vejiga; severa rigidez muscular; temblor o estremecimiento; dificultad para hablar o tragar); **estreñimiento o íleo paralítico** (estreñimiento severo); **efectos paradójicos; incluye agravamiento de la psicosis; agitación; sueños extraños; intranquilidad; e**



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**insomnio** (problemas para dormir); **neumonía** (dolor de pecho; dificultad para respirar) - Pueden ser asintomáticos; **priapismo** (dolor inadecuado y prolongado del pene durante la erección); **prolongación del intervalo QT y torsade de pointes** (velocidad cardiaca lenta o irregular; desmayos recurrentes; muerte súbita) – Aparentemente está relacionado con la dosis; **convulsiones** – Más comunes en pacientes con antecedentes familiares de convulsiones febriles; **lupus eritematoso sistémico – como síndrome** (fiebre; pérdida del cabello; dolor de cabeza; incremento en la sensibilidad de la piel a la luz solar; dolor en articulaciones; coloración roja de las manos; erupciones cutáneas; llagas en la boca; cansancio o debilidad inusual); **alteraciones en la regulación de la temperatura; incluyendo el golpe de calor** (piel seca y caliente; incapacidad para sudar; debilidad muscular; confusión); **o hipotermia** (torpeza; confusión; somnolencia; debilidad muscular; escalofríos).

**Nota:** La agranulocitosis puede desarrollarse entre los primeros 3 meses de tratamiento, con recuperación entre los primeros 2 meses después de la suspensión del tratamiento; puede aparecer después de una reexposición en pacientes recuperados.

La orina oscura comúnmente es ocasionada por la presencia de los metabolitos de fenotiazina en la orina; además, la disfunción hepática se ha asociado con

fenotiazinas, este efecto se debe informar al médico.

La fiebre elevada, no atribuible a otra causa puede representar una reacción de idiosincrasia a las fenotiazinas. Puede ser necesario suspender la fenotiazina.

Las pruebas de función hepática pueden ser anormales sin manifestación de ictericia. La ictericia puede aparecer alrededor de 2 semanas después de prurito severo y puede progresar a hepatitis activa crónica. La suspensión del tratamiento puede ser necesaria.

El golpe de calor, ocasionado por la fenotiazina inducida por la supresión de la regulación de la temperatura en el hipotálamo, puede producirse en las condiciones ambientales de alta temperatura y alta humedad. La eficacia de la sudoración como mecanismo de enfriamiento puede ser reducida por las condiciones de humedad y por los efectos anticolinérgicos de las fenotiazinas o su combinación con otros medicamentos anticolinérgicos, como medicamentos de venta libre en frío o antihistamínicos. El control adecuado de la temperatura interior del medio ambiente (aire acondicionado) se debe mantener a pacientes internados durante el tiempo caluroso, debido al aumento en el riesgo de golpe de calor y el síndrome neuroléptico maligno (NMS). Los pacientes deben ser aconsejados acerca de mantenerse en áreas frías, para evitar el esfuerzo y la deshidratación, y no deben tomar otros medicamentos





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



anticolinérgicos. Las fenotiazinas también pueden causar hipotermia en clima frío, ya que la alteración de los mecanismos de termorregulación resulta en un estado poiquiloterma.

Los cambios en la pigmentación de la piel en la melanosí se producen en las áreas de la piel expuestas y pueden desaparecer después de la suspensión de la fenotiazina.

El síndrome neuroléptico maligno (NMS) puede producirse en cualquier momento durante la terapia con neurolépticos y es potencialmente mortal. Es comúnmente más visto dentro del primer mes de tratamiento, después de que el paciente ha cambiado de un neuroléptico a otro, o después del incremento de la dosis. Junto con los signos evidentes de rigidez, hipertermia, disfunción autonómica, y alteración de la conciencia, el diagnóstico diferencial puede revelar leucocitosis (9500 a 26000 células por milímetro cúbico), elevación de las enzimas hepáticas, y elevación de la creatina quinasa (CK).

**Las siguientes indicaciones necesitan atención médica solo si ocasionan molestias o se prolongan**

Incidencia más frecuente

**Efectos anticolinérgicos** (estreñimiento; disminución de la sudoración; mareos [hipotensión ortostática]; somnolencia; boca seca) – Menos frecuente con

fenotiazina piperazina; congestión nasal.

Nota: La somnolencia generalmente disminuye durante las primeras semanas de tratamiento o con la reducción de la dosis.

Incidencia menos frecuente

**Cambios en el período menstrual; disminución de la capacidad sexual; fiebre leve, después de la inyección intramuscular de fenotiazinas; hipertrofia de las papilas de la lengua** (lengua áspera o vellosa); **incremento de la salivación; fotofobia** (incremento en la sensibilidad de los ojos a la luz); **inusual secreción de leche; hinchazón o dolor en los senos; aumento de peso inusual.**

**Las siguientes indicaciones necesitan atención médica si se producen después de la interrupción del medicamento**

Incidencia más frecuente

**Discinesia tardía persistente** (lamerse o fruncir los labios; gesticulación facial; movimiento de los dedos de la mano; movimiento oscilatorio de la mandíbula; masticación repetitiva; apretamiento de la lengua); o **distonía tardía persistente** (espasmos en la cara, cuello, cuerpo, brazos o piernas ocasionando posturas corporales inusuales o expresiones faciales o; exageración en el parpadeo o espasmos en el párpado; movimientos oscilatorios incontrolados del cuello, tronco,



brazos o piernas, incapacidad de mover los ojos).

#### Incidencia menos frecuente

**Mareos; náuseas y vómitos; dolor de estómago; temblor de las manos y dedos.**

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>3</sup>:**

**Administración:** Evitar contacto con la solución portal o de la inyección con la piel (dermatitis por contacto). La solución oral se debe diluir sólo de la manera siguiente: agua, salina, leche homogeneizada, bebidas carbonatadas de naranja, jugos de piña, durazno, ciruela, naranja, jitomate y toronja. No diluir en bebidas que contengan cafeína, tánicos o pectina. Observar por hipotensión cuando se administre por vía IM.

**Parámetros de vigilancia:** Signos vitales: perfil de lípidos, glucosa sanguínea en ayunas/Hgb A1c; IMC; estado mental, escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS), síntomas extrapiramidales (EPS).

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

#### **Efectos clínicos de la sobredosis**

**Nota:** El rango de concentración sanguínea tóxica no ha sido establecido para las fenotiazinas. Además, para la tioridazina, el rango de toxicidad puede iniciar a una concentración sanguínea de 1

mg/dL y el rango de concentración letal se cree que es de 2 a 8 mg/dL.

Los siguientes efectos han sido seleccionados en base a su potencial importancia clínica (posibles signos y síntomas en paréntesis cuando sea apropiado) – No necesariamente inclusivo:

#### Agudos

**Arreflexia o hiperreflexia** (pérdida o aumento de los reflejos); **visión borrosa; toxicidad cardíaca; incluyendo arritmias cardíacas; paro cardíaco; insuficiencia cardíaca congestiva; hipotensión; shock; taquicardia; cambios en el intervalo QRS; o fibrilación ventricular** (desmayos; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; dificultad para respirar; cansancio o debilidad muscular inusual); **toxicidad del SNC; incluyendo agitación; confusión; convulsiones** – pueden estar seguidas de depresión respiratoria; **desorientación; somnolencia; estupor, o coma; pupilas dilatadas; sequedad de la boca; hiperpirexia** (fiebre); **o hipotermia** (torpeza, confusión, somnolencia; debilidad muscular; escalofríos); **rigidez muscular; edema pulmonar o depresión respiratoria** (problemas para respirar); **vómitos.**

#### **Tratamiento de la sobredosis**

El tratamiento es básicamente sintomático y de soporte.



### Para disminuir la absorción

Intentar un lavado gástrico pronto, evitar la inducción del vómito debido al potencial de las fenotiazinas de alterar la conciencia o producir reacciones distónicas en la cabeza y el cuello que puede dar lugar a la aspiración del vómito.

Administrar una suspensión de carbón activa repetidamente.

Administrar solución salina catártica, especialmente si se ha ingerido una dosificación de liberación prolongada.

### Tratamiento específico

Controlar las arritmias cardiacas con fenitoína intravenosa, de 9 a 11 mg por kg de peso (mg/kg).

Digitalización por fallo cardíaco.

Tratar la hipotensión con fluidos intravenosos y un vasopresor como norepinefrina o fenilefrina (no usar un vasopresor con actividad agonista mixta alfa y beta, como epinefrina, porque puede causar hipotensión paradójica debido al bloqueo alfa de las fenotiazinas).

Controlar las convulsiones con diazepam seguido por fenitoína mientras se monitorea el ECG; evitar los barbitúricos ya que pueden potenciar una depresión respiratoria y del SNC.

Administrar benztropina o difenhidramina para el manejo de los efectos parkinsonianos agudos que puedan ocurrir.

### Monitoreo

Monitoreo de la función del SNC.

Monitoreo de la función cardiovascular por lo menos durante 5 días.

### Cuidados de soporte

Mantenimiento de la función respiratoria, incluyendo succión faríngea y traqueal para remover el exceso de mucosidad, si es necesario.

Mantenimiento de la temperatura corporal.

Los pacientes en quienes se confirme la sospecha de sobredosis intencional deben ser referidos con un psiquiatra.

Nota: La diálisis de fenotiazinas no es exitosa.

Si se han ingerido dosis de liberación prolongada, el tratamiento debe continuar mientras permanezcan signos y síntomas de sobredosis.

El paciente no puede mostrar actividad para un máximo de 48 horas incluso cuando se utilicen medidas de soporte.

Las fenotiazinas son radiopacas y la ingestión de las tabletas puede verse por medio de una radiografía.

### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 215-216.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 998-999.
3. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.716-718.
4. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. 27<sup>th</sup> Edition. 2007. Vol. I. Pp. 2351-2359.

## FLUMAZENIL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Flumazenil

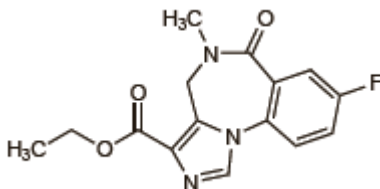
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Etil 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina-3-carboxylato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antídoto para intoxicación por benzodiazepinas.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Antagonista de las benzodiazepinas; revierte los efectos sedantes de las benzodiazepinas usadas en sedación consciente y anestesia general; tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe de manera competitiva la actividad del sitio receptor de las benzodiazepinas en el complejo receptor de GABA/benzodiazepinas. Flumazenil no antagoniza el efecto sobre el SNC de fármacos que afectan las neuronas GABA-érgicas aparte del receptor de las benzodiazepinas (etanol, barbitúricos, anestésicos generales) ni revierte los efectos opioides.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 1 a 3 min; 80% de respuesta en un lapso de 3 min.

**Efecto máximo:** 6 a 10 min.

**Duración:** resedación: ~ 1 h; duración relacionada con las dosis administradas y concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas; los efectos de reversión del flumazenil pueden desaparecer antes de los efectos de las benzodiazepinas.

**Distribución:** inicial: Vd: 0.5 L/kg; Vdss: 0.77 a 1.6 L/kg.

**Unión a proteínas:** 40 a 50%.

**Metabolismo:** hepático; dependiente de flujo sanguíneo hepático.

**Vida media, eliminación:** adultos: alfa: 7 a 15 min; terminal: 41 a 79 min; disfunción hepática moderada: 1.3 h; disfunción hepática grave: 2.4 h.

**Excreción:** en heces; orina (0.2% como fármaco sin cambios).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Niños y adultos: IV: ver cuadro.

Flumazenil

Dosis Pediátrica	
Dosis pediátrica <b>para reversión de sedación consciente y anestesia general:</b>	
Dosis inicial	0.01 mg/kg en 15 s (máximo: 0.2 mg)
Repetir dosis (máximo: 4 dosis)	0.005 a 0.01 mg/kg (máximo: 0.2 mg) repetir con intervalos de 1 min.
Dosis máxima total acumulativa	1 mg o 0.05 mg/kg (el que sea más bajo)
Dosis para Adulto	
Dosis para adulto <b>para reversión de sedación consciente y anestesia general:</b>	
Dosis inicial	0.2 mg intravenosa en 15 s
Repetir dosis (máximo: 4 dosis)	Si no se obtiene el nivel de consciencia deseado, pueden repetirse 0.2 mg con intervalos de 1 min.
Dosis máxima total acumulativa	1 mg (dosis común: 0.6 a 1 mg) en el momento de la resedación: repetir dosis con intervalos de 20 min con un máximo de 1 mg/dosis y 3 mg/h.
Dosis para adulto <b>para revertir la dosis de benzodiacepina:</b>	
Dosis inicial	0.2 mg intravenosos en 30 s; si no se obtiene el nivel de consciencia deseado, administrar 0.3 mg en 30 s.
Repetir dosis	0.5 mg en 30 s repetir con intervalos de 1 min
Dosis máxima total acumulativa	3 mg (dosis común 1 a 3 mg). Los pacientes con respuesta parcial con 3 mg pueden requerir titulación ascendente adicional hasta una dosis total de 5 mg. Si el paciente no responde 5 min después de una dosis acumulativa de 5 mg, la mayor causa de sedación puede no deberse a benzodiacepinas. <b>En el momento de resedación:</b> puede repetir dosis con intervalos de 20 min con una dosis máxima de 1 mg y 3 mg/h.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no se afecta de manera significativa por la insuficiencia renal (Clcr < 10 mL/min) o hemodiálisis iniciada 1 h después de administrar el medicamento.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** usar con cautela con dosis iniciales y/o repetidas en pacientes con enfermedad hepática.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al flumazenil, benzodiacepinas, o a cualquier componente de la fórmula; pacientes a quienes se les administran benzodiacepinas para control de las enfermedades que potencialmente ponen en peligro la vida (p. ej. control de la presión intracraneana o estado epiléptico): pacientes que presentan signos de sobredosis cíclica antidepresiva grave.

### Precauciones:

**[ Advertencia en la caja de EU ] :** en algunos pacientes la reversión de las benzodiacepinas puede ocasionar crisis convulsivas. Los sujetos que desarrollan convulsiones incluyen pacientes con benzodiacepinas para sedación a largo plazo, individuos con sobredosis de benzodiacepinas, supresión concurrente de hipnótico sedante mayor, tratamiento reciente con dosis repetidas de benzodiacepinas parenterales, sacudidas mioclónicas o actividad convulsiva antes de la



administración de flumazenil. El flumazenil puede no revertir de manera confiable la depresión/hipoventilación respiratoria. El flumazenil no es un sustituto para la evaluación de la oxigenación; establecer una vía aérea y valorar la ventilación, según sea necesario, siempre es el paso inicial del tratamiento de una sobredosis. Con más frecuencia vuelve a ocurrir sedación en pacientes en quienes se administra una dosis única elevada o acumulativa de benzodiazepinas junto con un agente bloqueador neuromuscular y agentes anestésicos múltiples. El flumazenil se debe usar con cautela en la unidad de cuidados intensivos, pues incrementa el riesgo de dependencia no identificada a las benzodiazepinas en estos servicios. No usar para diagnosticar sedación inducida por benzodiazepinas. Disminuir el bloqueo neuromuscular antes de considerar su uso. El flumazenil no antagoniza los efectos en el SNC de otros agonistas de la GABA (como alcohol etílico, barbitúricos o anestésicos generales); no revierte narcóticos. El flumazenil no revierte de manera consistente la amnesia; el paciente puede no recordar instrucciones verbales después del procedimiento.

Usar con cautela en sujetos con antecedentes de trastorno de pánico; puede provocar ataques de pánico. Emplear con precaución en pacientes dependientes de alcohol etílico y drogas; también pueden ser dependientes a las benzodiazepinas. No se recomienda

para el tratamiento de la dependencia a las benzodiazepinas. Usar con cuidado en pacientes con lesión cefálica. Utilizar con cautela en pacientes con sobredosis de fármacos mixtos; los efectos tóxicos de otros fármacos ingeridos pueden emerger una vez que se revierten los efectos de las benzodiazepinas. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños < 1 año de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

No se conocen interacciones significativas que involucren el aumento del efecto.

#### **Disminución del efecto**

*Flumazenil puede disminuir las concentraciones/efectos de:* hipnóticos (no benzodiazepínicos).

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Hipnóticos no benzodiazepínicos (zaleplon, zolpidem, zopiclona): el flumazenil revierte los efectos de estos hipnóticos.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

**Mayores a 10%:** gastrointestinales: vómito, náusea.

#### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: vasodilatación (1 a 3%).

Sistema nervioso central: vértigo (10%), agitación (3 a 9%), labilidad



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



emocional (1 a 3%), fatiga (1 a 3%),  
cefalea (1 a 3%).

Gastrointestinales: xerostomía.

Locales: dolor en sitio de inyección  
(3 a 9%).

Neuromusculares y esqueléticas:  
escalofríos con temblor, debilidad y  
parestesia (1 a 3%).

Oculares: visión anormal,  
aumento/disminución de la presión  
arterial, confusión, sensación de  
frialidad, bradicardia, dolor torácico,  
convulsión generalizada, hipo,  
hipertensión, taquicardia  
auriculoventricular, escalofríos,  
somnia, taquicardia, lengua  
gruesa, taquicardia ventricular,  
síndrome de supresión.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción en leche materna desconocida/ usar con cautela.

**Estabilidad:** almacenar de 15 a 30 °C. Sólo para uso IV. Una vez cargada la jeringa o mezclada con solución, usar en un lapso de 24 h. Desechar la solución no usada después de 24 h.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 718-720.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1445.

## FLUORESCÉINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluoresceína

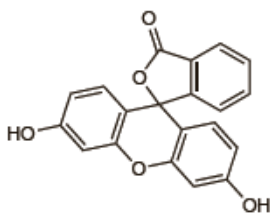
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

3',6'-Dihidroxiestero[isobenzofuran-1(3H),9'(9H)xanten]-3-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente diagnóstico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Inyección: auxiliar diagnóstico en angiografía oftálmica y angioscopia.  
Tópico: para teñir el segmento anterior del ojo para procedimientos (como la colocación de lentes de contacto), diagnosticar lesión de la córnea y la tonometría de aplanación.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oftálmica: tiras: niños y adultos: humedecer la tira con agua estéril, salina o líquido oftálmico. Tocar la conjuntiva o fórnix con la tira hasta que ser tiña de manera adecuada.

Para mejores resultados, el paciente debe parpadear varias veces después de la aplicación.

Inyección:

Niños: 7.7 mg/kg inyectada rápidamente en la vena antecubital.

Adultos: 500 a 750 mg inyectada rápidamente en la vena antecubital.

Nota: antes de usar se puede hacer una prueba intradérmica con una dosis de 0.05 mL si se sospecha alergia. Valorar 30 a 60 min después de la inyección intradérmica.

Oral: adultos: se ha administrado 1 g de inyección solución inyectable a pacientes con venas inaccesibles y cuando no son necesarias las fases tempranas del angiograma.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** inyección: pacientes dializados: disminuir la dosis en 50%.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 721-722.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2306.



## FLUOROMETOLONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluorometolona

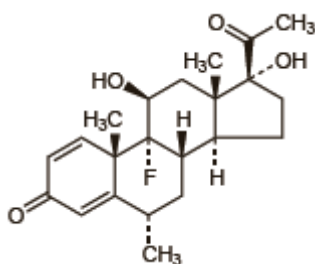
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Corticosteroide oftálmico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de enfermedades inflamatorias del ojo que responden a esteroides.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oftálmica:

Niños > 2 años y adultos: reevaluar tratamiento si no se observa mejoría en un lapso de 2 días; usar con cautela para no interrumpir de

manera prematura; en enfermedades crónicas, disminuir de manera gradual la frecuencia de la dosis antes de suspender el tratamiento.

Suspensión: instilar 1 gota en el saco de la conjuntiva 2 a 4 veces/día; se puede instilar 1 gota cada 4 h durante las 24 a 48 h iniciales.

Adultos: suspensión: instilar 1 a 2 gotas en el saco de la conjuntiva 4 veces/día; se puede incrementar la aplicación a 2 gotas cada 2 h durante las 24 a 48 h iniciales. Consultar al médico si no hay mejoría después de 14 días.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad; queratitis superficial aguda por herpes simple, afecciones fúngicas de estructuras oculares, vaccinia, varicela, afecciones virales de córnea y conjuntiva; tuberculosis ocular.

Precauciones: glaucoma (puede causar aumento de la presión intraocular), antecedentes de herpes simple, no se recomienda administrar a niños menores de 2 años, embarazo. Su uso prolongado puede suprimir la respuesta inmune en tejidos oculares (aumenta posibilidad de infecciones oculares secundarias).



### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Ligero aumento de PIO (presión intraocular), pérdida de la agudeza visual o defectos en el campo de la visión, formación de catarata subcapsular posterior y retrasos en la cicatrización.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 722.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1532.
3. *Vademecum.es.* (s.f.). Recuperado el 08 de junio de 2013, de <http://www.vademecum.es/principios-activos-fluorometolona+oftalmica-s01ba07>.

## FLUOROURACILO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluorouracilo

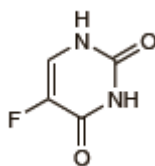
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

5-Fluoropirimidina-2,4(1H,3H)diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico  
antimetabolito (pirimidina).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de carcinomas de la glándula mamaria, colon, recto, páncreas o estómago.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, cáncer anal, cáncer cervical.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Antimetabolito pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la metilación del ácido

deoxiuridílico; inhibe la timidilato sintetasa (TS), o es incorporada dentro de ARN. Se requiere el cofactor reducido del folato para la unión entre 5-FdUMP y TS.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Duración:** ~ 3 semanas.

**Distribución:** Vd: ~ 22% de agua corporal total; penetra el líquido extracelular, LCR y el tercer espacio de líquidos (p. ej. derrames pleurales y líquido de ascitis).

**Metabolismo:** hepático (90%); vía una enzima deshidrogenasa; el FU debe ser metabolizado para ser activo.

**Vida media, eliminación:** bifásica: inicial: 6 a 20 min; 2 metabolitos, FdUMP y FUTR, tienen vidas medias prolongadas de acuerdo con el tipo de tejido.

**Excreción:** pulmón (grandes cantidades como CO<sub>2</sub>); orina (5% como fármaco sin cambio) en 6 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Referirse a protocolos individuales:  
adultos:

IV bolo: 500 a 600 mg/m<sup>2</sup> cada 3 a 4 semanas o 425 mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 5 cada 4 semanas.

Infusión IV continua: 1000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 a 5 días cada 3 a 4 semanas o 2300 a 2600 mg/m<sup>2</sup> el día 1 cada semana o 300 a 400 mg/m<sup>2</sup>/día

o 225 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 a 8 semanas (con terapia de radiación).



### Ajuste de dosis en disfunción

**renal:** la etiqueta aprobada por FDA no contiene lineamientos sobre información específica de ajuste de la dosis; sin embargo, se especifica que se debe tener suma cautela en pacientes con disfunción renal.

Hemodiálisis: administrar dosis después de la hemodiálisis.

Aronoff, 2007: recomienda que el ajuste de la dosis no es necesario en pacientes adultos con  $\text{Clcr} \leq 50$  mL/min y en pacientes hemodializados administrar 50% de la dosis.

### Ajuste de dosis en disfunción

**hepática:** la etiqueta aprobada por la FDA no contiene lineamientos sobre información específica de ajuste de la dosis; sin embargo, se especifica que se debe tener suma cautela con pacientes con disfunción hepática. Algunos clínicos han usado los siguientes lineamientos:

Floyd, 2006: bilirrubina  $> 5$  mg/dL: evitar uso.

Koren, 1992: disfunción hepática (grado no especificado): suministrar  $< 50\%$  de la dosis, después incrementar si no aparece toxicidad.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fluorouracilo o a cualquier componente de la formulación; deficiencia enzimática de deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD); embarazo.

### Precauciones:

Agente peligroso –tomar las precauciones para su manejo y desecho. Usar con cautela en pacientes con trastorno de la función renal o hepática. Se debe suspender el medicamento si se presentan vómito o diarrea incontrolables, caída repentina en la cuenta leucocitaria o de plaquetas, estomatitis, hemorragia o isquemia del miocardio. Emplear con precaución en pacientes que se expusieron a una dosis elevada de radiación o uso previo de agentes alquilantes. El síndrome de eritrodiestesia palmar-plantar (mano-pie) se asocia con el consumo.

La administración a pacientes con deficientes genética de deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD) se asocia con el incremento de la toxicidad después de la administración (diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). [ advertencia en

**la caja de EU ]: se debe suministrar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia contra cáncer.**

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de fluorouracilo (sistémico) con cualquiera de los siguientes:* BCG; natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).



### **Aumento del efecto/toxicidad**

*El fluorouracilo (sistémico) puede incrementar las concentraciones/ efectos de:* carvedilol; sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); leflunomida; natalizumab; fenitoína; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

*Las concentraciones/ efectos de fluorouracilo (sistémico) pueden estar incrementados por:* gamcitabina; leucovorin-levoleucovorin; pimecrolimus; sorafenib; tacrolimus (tópico); trastuzumab.

### **Disminución del efecto**

*El fluorouracilo (sistémico) puede disminuir las concentraciones/ efectos de:* BCG; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

*Las concentraciones/ efectos del fluorouracilo (sistémico) pueden estar disminuidas por:* equinácea; sorafenib.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Decoloración fecal; puede elevar el nivel total de tiroxina.

### **EFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

La toxicidad depende de la duración del tratamiento.

Cardiovasculares: angina, isquemia del miocardio, cambios en las uñas.

Sistema nervioso central: síndrome cerebelar agudo, confusión,

desorientación, euforia, cefalea, nistagmo.

Dermatológicas: alopecia, dermatitis, piel seca, fisuras, síndrome eritrodisestesia palmar-plantar, exantema maculopapular prurítico, fotosensibilidad, pigmentaciones venosas.

Gastrointestinales: anorexia, sangrado, diarrea, esofagofaringitis, náusea, descamación, estomatitis, ulceración, vómito.

Hematológicas: agranulocitosis, anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Mielosupresión:  
Inicio: 7 a 10 días.

Nadir: 9 a 14 días.

Recuperación: 21 a 28 días.

Locales: tromboflebitis.

Oculares: lagrimeo, estenosis del conducto lagrimal, fotofobia, cambios visuales.

Respiratorias: epistaxis.

Misceláneo: anafilaxia, reacciones alérgicas generalizadas, pérdidas de uñas.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** excreción en leche materna desconocida/ no se recomienda.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* incluye este medicamento entre su lista de fármacos que tienen un elevado riesgo de ocasionar daño significativo al paciente cuando se usan de manera equivocada.



**Administración:** IV: bolo IV como inyección lenta o breve (5 a 15 min) infusión por bolo, o como infusión continua. Por lo general se administra 1 dosis > 1000 mg/m<sup>2</sup> como infusión para 24 h. se puede reducir la toxicidad al administrar el fármaco como infusión constante. La dosis se puede administrar en bolo por IVP o IVPB lentas.

**Nota:** la fórmula IV puede suministrarse por vía oral mezclada en agua, jugo de uva o bebida carbonatada. Por lo general, es mejor beber la solución sin diluir, después enjuaga la boca.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

**Signos y síntomas de sobredosis:** acrodinia, alopecia, enfermedad bulosa de la piel/penfingoide, shock cardiogénico, coagulopatía, coma, dermatitis, somnolencia, encefalopatía, hipercalcemia, hiperqueratosis, hipotonía, lagrimación, miocarditis, neutropenia, pénfigo, fotosensibilidad.

#### **Tratamiento de sobredosis:**

Desintoxicación: inducir emesis (antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingestión) o lavado gástrico con carbón activado por vía oral (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingestión).

Tratamiento de soporte: puede ser útil la administración de alopurinol (300 mg 3 veces/día); para el tratamiento de la encefalopatía aguda administrar dexametasona (10 mg cada 6 horas IV) y tiamina; el síndrome de eritrodisestesia

palmar-plantar puede ser tratado con piridoxina 50-100 mg al día; la hiperamonemia se disipa con la eliminación del 5-FU.

**Mejora de la eliminación:** la diuresis forzada o la hemodiálisis pueden aumentar la eliminación.

**Antídoto:** trombopoyetina.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 722.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 722-724.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 313.

## FLUOXETINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluoxetina

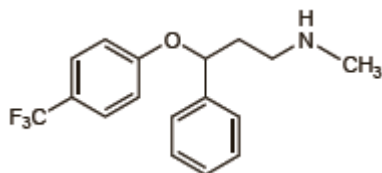
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(±)-N-Metil-3-fenil-3-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-toliloxi)propilamina hidrocloreuro.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de trastorno depresivo mayor (MDD); tratamiento de comer de manera compulsiva y vómito en pacientes con bulimia nerviosa moderada a grave; trastorno obsesivo compulsivo (OCD); trastorno de pánico con o sin agorafobia; en combinación con olanzapina para el tratamiento de depresión resistente a tratamiento o a depresión bipolar I.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Mutismo selectivo; tratamiento de demencia leve asociada a agitación en pacientes no psicóticos; trastorno postraumático por estrés (PTSD).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la receptación de serotonina en las neuronas del SNC; efecto mínimo o sin efecto de la recaptación de noradrenalina o dopamina; no se une de manera significativa a alfa adrenérgicos, histamina o receptores colinérgicos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** depresión: el inicio es de casi una semana; sin embargo, la respuesta individual varía en gran parte y la respuesta completa puede no observarse sino hasta 8 a 12 semanas después de iniciar el tratamiento.

**Absorción:** se absorbe bien; retrasado 1 a 2 h con formulación semanal.

**Distribución:** Volumen de distribución: 12 a 43 L/kg.

**Unión a proteínas:** 95% a albúmina y glucoproteína alfa<sub>1</sub>.

**Metabolismo:** hepático, vía CYP2C19 y 2D6, a norfluoxetina (actividad igual a la fluoxetina).

**Vida media, eliminación:** adultos: Fármaco original: 1 a 3 días (agudo), 4 a 6 días (crónico), 7.6 días (cirrosis).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Metabolito (norfluoxetina): 9.3 días (promedio: 4 a 16 días), 12 días (cirrosis).

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 6 a 8 h.

**Excreción:** orina (10% como norfluoxetina, 2.5 a 5% como fluoxetina).

**Nota:** las formulaciones semanales resultan en mayores fluctuaciones entre concentraciones máximas y mínimas de fluoxetina y norfluoxetina comparadas con una dosis diaria (24% diario/16% a la semana; 17% diario/43% cada semana, respectivamente). Las concentraciones mínimas son 76% más bajas para la fluoxetina y 47% más bajas para norfluoxetina que las concentraciones mantenidas con única dosis diaria de 20 mg. Las concentraciones estables de fluoxetina son: ~ 50% menores después de un régimen semanal único comparado con una sola dosis de 20 mg. Las condiciones estables de las concentraciones promedio de dosis única diaria fueron menores en niños de edades 6 a < 13 años (fluoxetina 171 ng/mL; norfluoxetina 195 ng/mL), seguida por adolescentes de 13 a < 18 años (fluoxetina 86 ng/mL; norfluoxetina 113 ng/mL); se consideraron las concentraciones como promedios reportados para adultos (fluoxetina 91 a 302 ng/mL; norfluoxetina 72 a 258 ng/mL).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: **Nota:** una vez suspendido el tratamiento con fluoxetina, reducir la

dosis de manera gradual. Si ocurren síntomas intolerables después de la reducción, considerar reiniciar la dosis previamente prescrita y/o disminuida a un ritmo más gradual.

Niños:

Depresión: 8 a 18 años: 10 a 20 mg/día; se puede iniciar a los niños con peso más bajo con 10 mg/día, puede incrementarse a 20 mg/día después de 1 semana si es necesario.

Trastorno obsesivo compulsivo: 7 a 17 años: inicial: 10 mg/día, puede incrementarse después de 2 semanas si la respuesta clínica es inadecuada a 20 mg/día; considerar incrementos subsiguientes después de varias semanas para recomendar un promedio de 20 a 30 mg/día (niños de peso más bajo) o 20 a 60 mg/día (adolescentes y niños de más peso).

Mutismo selecto (uso no autorizado): 5 a 18 años: inicial: 5 a 10 mg/día; ajustar de manera gradual en sentido ascendente según sea necesario (dosis máxima común: 60 mg/día).

Adultos: 20 mg/día por la mañana; puede incrementarse después de varias semanas en incrementos de 20 mg/día; máximo: 80 mg/día; dosis > 20 mg pueden administrarse 1 vez/día o dividida 2 veces/día.

**Nota:** se utilizaron dosis más bajas de 5 a 10 mg/día para el tratamiento inicial.

### Indicación de dosis específica:

Bulimia nerviosa: 60 mg/día.

Depresión: inicial: 20 mg/día; puede incrementarse después de varias





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



semanas si la respuesta es inadecuada (máximo: 80 mg/día).

Depresión asociada con trastorno bipolar (en combinación con olanzapina):

Inicial: 20 mg por la tarde; ajustar según se tolere al promedio común de 20 a 50 mg/día. Véase Nota.

Trastorno obsesivo compulsivo: inicial: 20 mg/día; puede incrementarse después de varias semanas si la respuesta es inadecuada promedio recomendado: 20 a 60 mg/día (máximo: 80 mg/día).

Trastorno de pánico: inicial: 10 mg/día; después de 1 semana, incrementar a 20 mg/día; puede incrementarse después de semanas; no se han evaluado las dosis  $\geq$  60 mg/día.

Trastorno por estrés postraumático (PTSD) (uso no autorizado): 20 a 40 mg/día.

Trastorno premenstrual disfórico: 20 mg/día continuamente, o 20 mg/día con inicio 14 días antes de la menstruación y durante 1 día completo de menstruación (repetir con cada ciclo).

Depresión resistente a tratamiento (en combinación con olanzapina): inicial: 20 mg por la tarde; ajustar según se tolere a un promedio común de 20 a 50 mg/día. Véase

**Nota.**

**Nota:** cuando se usen componentes individuales de fluoxetina con olanzapina en lugar de un producto combinado: aproximar la correspondencia de las dosis como sigue:

Olanzapina 2.5 mg + fluoxetina 20 mg = Symbyax® 3/25.

Olanzapina 5 mg + fluoxetina 20 mg = Symbyax® 6/25.

Olanzapina 12.5 mg + fluoxetina 20 mg = Symbyax® 12/25.

Olanzapina 5 mg + fluoxetina 50 mg = Symbyax® 6/50.

Olanzapina 12.5 mg + fluoxetina 50 mg = Symbyax® 12/50.

Ancianos: depresión: algunos pacientes pueden requerir una dosis inicial de 10 mg/día con disminución de la dosis a 10 y 20 mg después de varias semanas según se tolere; no se debe tomar por la noche a menos que el paciente presente sedación.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Estudios de dosis única: la farmacocinética de la fluoxetina y norfluoxetina fueron similares entre sujetos con todos los niveles de trastorno de la función renal, incluidos pacientes anéfricos con hemodiálisis crónica.

Administración crónica: en pacientes con trastorno de la función renal puede ocurrir acumulación adicional de la fluoxetina o norfluoxetina.

Hemodiálisis: no se elimina por hemodiálisis; casi no es necesario el uso de dosis más bajas o menos frecuentes.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

la vida media de eliminación de la fluoxetina se prolonga en pacientes con trastorno hepático; usar una dosis más baja o menos frecuente de fluoxetina en estos sujetos.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Pacientes cirróticos: suministrar una dosis más baja o un intervalo de menor frecuencia de dosis menos frecuente.

Cirrosis compensada sin ascitis: suministrar 50% de la dosis normal.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la fluoxetina o a cualquier componente de la fórmula; pacientes que en la actualidad reciben inhibidores de la MAO, pimozida o tioridazina.

**Nota:** el tratamiento con inhibidor de la MAO debe interrumpirse durante 14 días antes de iniciar la fluoxetina. El tratamiento con inhibidores de la MAO o tioridazina no debe iniciarse sino hasta 5 semanas después de suspender la fluoxetina.

**Precauciones:**

[ **Advertencia en la caja de EU** ] : **los antidepresivos incrementan el riesgo de ideación y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos;** considerar el riesgo antes de prescribir. Los estudios a corto plazo no mostraron aumento del riesgo en sujetos > 24 años de edad y mostraron disminución del riesgo en aquellos  $\geq$  65 años. Vigilar de cerca a los pacientes por empeoramiento clínico, sobre todo durante los 2 meses iniciales del tratamiento o durante periodos de ajuste de la dosis (aumentos o disminuciones); instruir a la familia

del paciente y al cuidador a observarlo de cerca y a comunicar el trastorno al médico. Se debe entregar una guía del medicamento relacionada con el uso de antidepresivos con cada prescripción. **La fluoxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento de OCD en niños  $\geq$  7 años de edad y MDD en niños  $\geq$  8 años de edad.**

La posibilidad de intento suicida es inherente en la depresión mayor y puede persistir hasta que ocurre la remisión. Usar con cautela en pacientes de riesgo elevado. El empeoramiento de la depresión y la tendencia al suicidio que no son parte de los síntomas puede requerir discontinuar o modificar el tratamiento farmacológico. Alertar a la familia del paciente o al cuidador a vigilarlo por emergencia de tendencia al suicidio y conductas asociadas (como agitación, irritabilidad, hostilidad, impulsividad o hipomanía) y llamar al médico.

En algunos pacientes puede empeorar la psicosis o precipitar un cambio a manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar. Los sujetos que presentan síntomas depresivos deben ser explorados por trastorno bipolar. Evitar la monoterapia en pacientes con trastorno bipolar. La FDA no aprueba la monoterapia con fluoxetina para el tratamiento de la depresión bipolar. Puede causar insomnio, ansiedad, nerviosismo o anorexia. Usar con cautela en pacientes en que la pérdida de peso es indeseable. Puede trastornar el

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



desempeño cognitivo o manejar automóvil.

Se presentó síndrome de la serotonina y el síndrome maligno tipo neuroléptico (NMS) con inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) cuando se usan solos, y de manera particular cuando se usa en combinación con agentes serotoninérgicos (p. ej. triptanos) o agentes antidopaminérgicos (p. ej. antipsicóticos). El uso simultáneo con inhibidores de la MAO está contraindicado. La fluoxetina puede elevar las concentraciones plasmáticas de tioridazina o pimozida, e incrementa el riesgo de prolongar el intervalo QTc. Esto puede dar lugar a arritmias ventriculares graves, como taquiarritmia helicoidal y muerte súbita. La fluoxetina se ha asociado con ocurrencias de exantemas significativo y eventos alérgicos, incluidos vasculitis, síndrome tipo lupus, laringoespasma, reacciones anafilactoides y enfermedad pulmonar inflamatoria. Suspender si la causa subyacente de exantema no puede ser identificada.

Usar con cautela en pacientes con convulsiones previas o enfermedad predisponente a convulsiones, como daño cerebral, alcoholismo o tratamiento simultáneo con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo. Emplear con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal graves y en pacientes ancianos. La fluoxetina

(diaria) puede ser inadecuada para ancianos debido al riesgo de agitación, trastornos del sueño y exceso de estimulación del SNC, atribuido a la larga vida media de este fármaco (criterios de Beers). Puede ocasionar hiponantremia/SIADH (ancianos con riesgo aumentado); reducción del volumen (los diuréticos pueden incrementar el riesgo). Pueden aumentar los riesgos asociados con el tratamiento anticonvulsivo. Usar con cuidado con el uso simultáneo de AINE, ASA, u otros fármacos que afecten la coagulación; puede potenciarse el riesgo sangrado. Utilizar con cautela con antecedentes de MI o enfermedad cardíaca inestable; el uso en estos pacientes es limitado. Puede alterar el control glicémico en pacientes con diabetes. Debido a la larga vida media de la fluoxetina y a sus metabolitos, los efectos e interacciones observados pueden persistir durante periodos prolongados después de haberse suspendido. Puede causar o exacerbar la disfunción sexual. Los síntomas de interrupción (p. ej. estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, confusión, ansiedad, insomnio, hipomanía) pueden presentarse con la suspensión repentina. Disminuir la dosis de manera gradual cuando se interrumpa el tratamiento.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

*Evitar el uso concomitante de fluoxetina con cualquiera de los siguientes:* arteméter; clopidogrel;



droneradona; iobenguano I 123;  
lumefantrina; inhibidores de la MAO;  
metoclopramida; nilotinib; pimozida;  
quinina; sibutramina; tamofixeno;  
tetrabenazina; tioridazina;  
ziprasidona.

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

*La fluoxetina puede incrementar las concentraciones/efectos de:* alcohol (etílico); bloqueadores alfa/beta; anticoagulantes; antidepresivos (inhibidor/antagonista de la recaptación de serotonina); agentes antiplaquetarios; ácido acetilsalicílico; atomoxetina; benzodiacepinas (metabolizadas por oxidación); betabloqueadores; buspirona; carbamazepina; clozapina; depresores del SNC; colagenasa (sistémica); sustratos de CYP1A2; sustratos de CYP2C19; sustratos de CYP2D6; desmopresina; dextrometorfano; droneradona; drotrecogina alfa; fesoterodina; galantamina; haloperidol; ibritumomab; litio; metadona; mexiletina; AINE (inhibidor de COX-2); AINE (no selectivos); fenitoína; pimozida; propafenona; agentes que prolongan QTc; quinidina; quinina; risperidona; salicilatos; moduladores de la serotonina; tamoxifeno; tetrabenazina; tioridazina; agentes trombolíticos; tositumomab y yodo I 131; tositumomab; tramadol; antidepresivos tricíclicos; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona.

*Las concentraciones/efectos de la fluoxetina pueden estar incrementados por:* alfuzosina; analgésicos (opioides); arteméter;

buspirona; cloroquina; cimetidina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP2C9 (fuerte); inhibidores de CYP2C9 (moderado); inhibidores de CYP2D6 (moderado); inhibidores de CYP2D6 (fuerte); darunavir; gadobutrol; glucosamina; herbolaria (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); lumefantrina; antibióticos macrólidos; inhibidores de la Mao; metoclopramida; nilotinib; ésteres etílicos del ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; análogos de la prostaciclina; quinina; sibutramina; tramadol; triptófano.

#### **Disminución del efecto**

*La fluoxetina puede disminuir las concentraciones/efectos de:* clopidogrel; iobenguano I 123.

*Las concentraciones/efectos de fluoxetina pueden estar disminuidos por:* carbamacepina; inductores de CYP2C9 (sumamente efectivos); ciproheptadina; peginterferón alfa-2b.

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Aumento de la albúmina en orina; la fluoxetina puede interferir con el análisis de cuantificación de bupropión por HPLC en plasma o suero.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Los porcentajes señalados para los efectos adversos como se reportaron en ensayos controlados



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



con placebo fueron, por lo general, similares en adultos y niños; la frecuencia verdadera puede depender del diagnóstico y en algunos casos el promedio presentado puede ser más bajo o igual al placebo para un trastorno particular.

**Mayores a 10%:**

Sistema nervioso central: insomnio (10 a 33%), cefalea (21%), somnolencia (5 a 17%), ansiedad (6 a 15%), nerviosismo (8 a 14%).

Endocrinas y metabólicas: libido disminuida (1 a 11%).

Gastrointestinales: náusea (12 a 29%), diarrea (8 a 18%), anorexia (4 a 17%), xerostomía (4 a 12%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (7 a 21%), escalofríos con temblor (3 a 13%).

Respiratorias: faringitis (3 a 11%), bostezo ( $\leq$  11%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: vasodilatación (1 a 5%), dolor torácico, hemorragia, hipertensión, palpitación.

Sistema nervioso central: vértigo (9%), sueños anormales (1 a 5%), pensamiento anormal (2%), agitación, amnesia, escalofríos, confusión, labilidad emocional, trastorno del sueño.

Dermatológicas: exantema (2 a 6%), prurito (4%).

Endocrinas y metabólicas: eyaculación anormal ( $\leq$  7%), impotencia ( $\leq$  7%), menorragia ( $\geq$  2%).

Oculares: visión anormal (2%).

Óticas: dolor de oído, acúfenos.

Respiratorias: sinusitis (1 a 6%).

Misceláneo: síndrome tipo influenza (3 a 10%), diaforesis (2 a 8%), epistaxis ( $\geq$  2%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

acné, síndrome abdominal agudo, albuminuria, alergias, alopecia, amenorrea, reacciones anafilactoides, anemia, angina, estomatitis aftosa, anemia aplásica, arritmia, artritis, asma, fibrilación auricular, dolor óseo, equimosis, bursitis, catarata, evento vascular cerebral, CHF, colestiasis, ictericia colestásica, colitis, deshidratación, discinesia, disfagia, edema, neumonía eosinofílica, eritema multiforme, eritema nodoso, esofagitis, euforia, dermatitis exfoliativa, síntomas extrapiramidales (raros), gastritis, úlcera GI, glositis, gota, ginecomastia, alucinaciones, insuficiencia/necrosis hepática, hepatitis, hipo, hostilidad, hipercolesterolemia, hiperprolactinemia, hiperventilación, hipoglucemia, hipopotasemia, hiponantremia (posiblemente en asociación con SIADH), hipotensión, hipotiroidismo, anemia hemolítica inmune relacionada, insuficiencia hepática, laringoespasma, edema laríngeo, calambres en piernas, pruebas de función hepática anormales, síndrome tipo lupus, malestar general, migraña, mal uso/abuso, MI, síndrome maligno neuroléptico (NMS), neuritis óptica, pancreatitis, pancitopenia, reacción de fotosensibilidad, hipotensión postural, priapismo, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, exantema



prurístico, prolongación de QT, síndrome de la serotonina, síndrome de Stevens-Johnson, ideas suicidas, síncope, taquicardia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, necrólisis, vasculitis, taquicardia ventricular (incluida la taquicardia helicoidal).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda (APP lo clasifica "preocupante").

**Medicamento que corresponde a criterios de Beers:** este fármaco puede ser inadecuado para uso en pacientes geriátricos (riesgo alto de gravedad).

**Estabilidad:** almacenar todas las presentaciones a temperatura ambiente controlada desde 15 a 30 °C. Administrar el líquido oral en un recipiente bloqueador de luz.

**Etanol:** evitar el etanol (puede incrementar la depresión del SNC). Los pacientes deprimidos deben evitar o limitar la ingesta.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** agitación, bloqueo AV, bradicardia, trastorno cognitivo, cistitis, delirio, depresión, somnolencia, eosinofilia, reacción extrapiramidal, mareos generalizados, gota, alucinaciones, hirsutismo, hipoglicemia, hipokalemia, hipomanía, hiponantremia, insomnio,

leucocitosis, manía, mioclonías, mioglobulinuria, náusea, nistagmo, prolongación QT, rabdomiólisis, vómitos espontáneos, taquicardia (ventricular), vasculitis, sensación de mareo.

### Tratamiento de la intoxicación:

**Desintoxicación:** lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta).

**Tratamiento de soporte:** los síntomas tóxicos deben ser tratados. Los mareos generalmente responden a lorazepam o diazepam administrado por bolo IV (5-10 mg en adultos hasta un máximo de 30 mg o 0.25-0.4 mg/kg/dosis en niños hasta un máximo de 10 mg/dosis). Si continúan los mareos, puede usarse fenitoína o fenobarbital. La amantadina (100-200 mg 2 veces/día) ha sido usada satisfactoriamente en el tratamiento de la disfunción sexual; también puede ser usado sildenafil (50-100 mg); el bruxismo puede ser tratado con buspirona (5 mg por la noche).  
**Mejora de la eliminación:** la administración de múltiples dosis de carbón activado y la hemodiálisis pueden no ser eficaces.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 726-729.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 391.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 314-315.

## FLURBIPROFENO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Flurbiprofeno

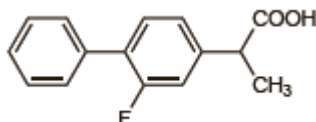
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-(2-Fluorobifenil-4-il) ácido propiónico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Oral: Tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis. Afecciones musculoesqueléticas agudas con dolor e inflamación, patologías acompañadas de dolor y/o aumento de prostaglandinas.  
Oftálmico: inhibición de miosis transoperatoria.  
Dolor asociado con inflamación y dismenorrea.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Derivado del ácido propiónico (como el ibuprofén); inhibe la síntesis de prostaglandinas al disminuir la actividad de la enzima ciclooxigenasa, lo cual resulta en la disminución de la formación de los precursores de las prostaglandinas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** aproximadamente 1 a 2 horas.

**Distribución:** Vd: 0.12 L/Kg.

**Unión a proteínas:** 99%, principalmente a la albúmina.

**Metabolismo:** hepático vía CYP2C9; en forma de metabolitos como 4-hidroxi flurbiprofeno (inactivo).

**Vida media de eliminación:** 5.7 horas.

**Tiempo para alcanzar la concentración máxima:** 1.5 horas.

**Excreción:** orina (principalmente como metabolitos).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Artritis reumatoide y osteoartritis: 200 a 300 mg/día en 2, 3, o 4 dosis divididas; no administrar más de 100 mg para una dosis única; máximo: 300 mg/día.

Dental: tratamiento del dolor posoperatorio: 100 mg cada 12 h.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Dimenorrea: 50 mg 4 veces al día.  
Dolor: 50 mg cada 6 a 8 horas según sea necesario para aliviar el dolor. La dosis diaria máxima no debería exceder los 300 mg.

Ajuste de dosis en disfunción renal: no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Oftálmico:  
Instilar 1 gota cada 30 min, iniciando 2 h antes de la cirugía (total de 4 gotas en cada ojo afectado).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**  
Hipersensibilidad al flurbiprofeno, otros AINES o a cualquier componente de la formulación; dolor perioperatorio debido a cirugía de bypass coronario; queratitis dendrítica; embarazo (3er trimestre).

**Precauciones:**  
Los AINES están asociados con un incremento en el riesgo de eventos adversos incluyendo cardiovasculares, incluyendo IM, accidente cerebrovascular, y recaídas o empeoramiento de hipertensión preexistente. El riesgo puede incrementar con la duración del uso, factores de riesgo cardiovascular preexistentes o enfermedad. Antes de prescribir se debe evaluar cuidadosamente los riesgos cardiovasculares de manera individual. Usar con precaución si existe retención de fluidos, CHF o hipertensión.

El uso de AINES puede comprometer la función renal existente. En pacientes con disfunción renal, en pacientes tomando diuréticos e IECAS, y en anciano puede producirse toxicidad renal, deshidratación, fallo renal, disfunción hepática. Antes de empezar el tratamiento se debe rehidratar a los pacientes. Monitorear la función renal. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal avanzada. Estos eventos pueden producirse durante el tratamiento y sin síntomas previos. Usar con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (sangrado o úlceras), en el tratamiento concomitante con aspirina, anticoagulantes y/o corticosteroides, en pacientes que fuman e ingieren alcohol y en los ancianos.

Usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo de tratamiento, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, para disminuir el riesgo de eventos adversos gastrointestinales o cardiovasculares. Deben considerarse tratamientos alternativos en pacientes de alto riesgo.

Los AINES pueden causar efectos adversos severos en la piel incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones anafilácticas pueden producirse, incluso sin exposición previa; los pacientes con la "triada de la aspirina" (asma bronquial, intolerancia a la aspirina, rinitis) pueden tener un riesgo mayor. No





usar en pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria con el uso de AINES o aspirina.

Usar con precaución en pacientes con disminución de la función hepática. Monitorear de cerca a los pacientes con cualquier anomalía en las pruebas de función hepática. Reacciones hepáticas severas (p. ej., hepatitis fulminante, fallo renal) han ocurrido raramente con el uso de AINES; discontinuar si se presentan síntomas o signos de enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas.

En ancianos aumenta el riesgo de efectos adversos (especialmente úlcera péptica, efectos sobre el SNC, toxicidad renal) con el uso de AINES inclusive a dosis bajas.

Suspender de 4-6 vidas medias antes de procedimientos quirúrgicos o dentales.

No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

El flurbiprofeno puede interferir con los siguientes medicamentos: inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, anticoagulantes, antiplaquetarios, betabloqueadores, colestiramina, corticosteroides, ciclosporina, gentamicina, amikacina, hidralazina, litio, diuréticos de asa, metotrexato, antihipertensivos tiazídicos, warfarina, verapamilo.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Oftálmicos: frecuencia no definida: oculares: disminución de la cicatrización corneal, leve escozor ocular, picazón y ardor, irritación ocular, fibrosis, miosis, midriasis, mayor posibilidad de hemorragia.

Oral:

Cardiovasculares: edema, isquemia cerebrovascular, CHF, hipertensión, vasodilatación.

Sistema nervioso central: amnesia, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, insomnio, nerviosismo, somnolencia, confusión, fiebre, mareos, malestar general.

Dermatológicos: rash, angioedema, moretones, eccema, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, prurito, púrpura, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

Endocrinas y metabólicas: hiperuricemia.

Gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, vómitos, cambios de peso, úlcera gástrica/péptica, estomatitis.

Hematológicas: anemia, eosinofilia; disminución del hematocrito y hemoglobina; leucopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, ictericia.

Neuromusculares y esqueléticas: aumento de los reflejos, temblores, vértigo, debilidad, parestesia.

Oculares: cambios en la visión.

Óticos: tinnitus.

Renales: hematuria, nefritis intestinal, fallo renal.

Respiratorio: rinitis, asma, epistaxis.



Misceláneos: reacción anafiláctica, parosmia.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

Factor de riesgo durante el embarazo: C.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** trastornos cognitivos, somnolencia, gastritis, sangrado gastrointestinal, náusea, síndrome nefrótico, ototoxicidad, tinnitus, vómitos, sibilancias. La intoxicación severa se puede manifestar con coma, fallo renal/hepático, hipotensión, mareos y depresión respiratoria.

#### Tratamiento de la intoxicación:

Desintoxicación: administrar ipecacuana (antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingesta) o lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta).

Tratamiento de soporte: hipotensión/deshidratación pueden manejarse con fluidos por vía IV; la acidosis debe tratarse con bicarbonatos, los mareos con benzodiacepinas, los mareos con benzodiacepinas; antiácidos, los productos hemoderivados están indicados, de manera apropiada, para el tratamiento de hemorragias.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 730- 731.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 61.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 318-319.

## FLUTAMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Flutamida

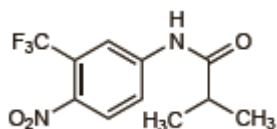
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

$\alpha',\alpha',\alpha'$ -Trifluoro-4'-nitroisobutiro-m-toluidida;  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoro-2-metil-4'-nitro-m-propionotoluidida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antiandrogénico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de carcinoma de próstata metastásico en combinación con terapia de análogos agonistas de LHRH.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Hirsutismo femenino.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Antiandrógeno no esteroideo con propiedades que bloquean la acción

de la dihidrotestosterona en el tejido prostático y testículos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** oral: rápida y completa. Unión a proteínas: fármaco original: 94 a 96%; 2-hidroxiflutamida: 92 a 94%.

**Metabolismo:** ampliamente hepática a más de 10 metabolitos, principalmente 2-hidroxiflutamida (activo).

**Vida media de eliminación:** 5-6 horas (2-hidroxiflutamida).

**Excreción:** principalmente por la orina (como metabolitos).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: adultos:

Carcinoma de próstata: 250 mg 3 veces/día; de manera alternativa, se han utilizado dosis únicas diarias de 0.5 a 1.5 g (dosis no autorizado).

Hirsutismo: femenino (uso no autorizado): 250 mg al día.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a flutamida o a cualquiera de los componentes de la formulación; insuficiencia hepática severa, embarazo.

#### Precauciones:

Se han reportado raramente hospitalización y muerte debidas a falla hepática en pacientes tomando flutamida. Se han reportado



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



elevación de los niveles de transaminasas, ictericia, encefalopatía y falla hepática aguda. Algunos productos reportan en la etiqueta que este fármaco no debe ser usado en mujeres particularmente si no está en riesgo la vida. En algunos pacientes, la toxicidad se revierte al discontinuar el tratamiento. Alrededor del 50% de los casos se producen dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

Los niveles séricos de transaminasas deben ser medidos principalmente al inicio del tratamiento, luego cada 4 meses y después periódicamente. Deben realizarse pruebas de función hepática a la primera señal de disfunción hepática (náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, síntomas de resfriado, hiperbilirrubinemia, ictericia, o dolor en el cuadrante superior derecho.

La flutamida debe discontinuarse de inmediato si el paciente presenta ictericia, y/o niveles de ALT superiores a 2 veces el límite normal.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o enfermedad de la hemoglobina M o fumadores tienen un mayor riesgo de toxicidad asociada con la exposición a la anilina, incluyendo metahemoglobinemia, anemia hemolítica, e ictericia colestásica.

Monitorear los niveles de metahemoglobina.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Los siguientes fármacos pueden disminuir los niveles/efectos de

flutamida: aminoglutetimida, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nafcilina, nevirapina y fenitoína.

Los siguientes fármacos pueden aumentar los niveles/efectos de flutamida: ciprofloxacina, fluvoxamina, ketoconazol, lomefloxacina, ofloxacina, rofecoxib, antimicóticos azoles, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniacida, nefazodona, nicarpidina, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, telitromicina, verapamilo.

Warfarina: la flutamida puede aumentar los niveles de warfarina.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Elevación de los niveles séricos de transaminasas.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Cardiovasculares: hipertensión, edema, infarto miocárdico.

Sistema nervioso central: mareos, confusión, depresión, ansiedad, nerviosismo, dolor de cabeza, somnolencia, insomnio.

Dermatológicos: prurito, equimosis, fotosensibilidad.

Endocrinos y metabólicos: ginecomastia, bochornos, sensibilidad en los senos, galactorrea, impotencia, disminución de la libido, exacerbación del tumor.

Gastrointestinales: náusea, vómitos, anorexia, aumento del apetito,



constipación, indigestión, diarrea, molestias estomacales.

Genitourinarias: decoloración de la orina (amarilla).

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, fallo hepático, ictericia, sulfohemoglobinemia.

Hepáticas: aumento transitorio y leve en los niveles de AST y LDH.

Locales: tromboflebitis.

Neuromusculares y esqueléticos: debilidad.

Respiratorios: embolia pulmonar.

Misceláneos: herpes zóster.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** apnea, ataxia, hipoactividad, lagrimeo, letargo, metahemoglobinemia (mayor a 16.2% ha sido descrita), vómitos.

#### Tratamiento de la intoxicación:

Desintoxicación: inducir emesis (antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingestión) o lavado gástrico (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingestión) con carbón activado.

Tratamiento de soporte: tratamiento de los síntomas de la metahemoglobinemia con azul de metileno.

Mejora de la eliminación: múltiples dosis de carbón activado pueden

ser eficaces; la hemodiálisis no resulta beneficiosa.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 731.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 725.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 320.

## FLUVASTATINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluvastatina

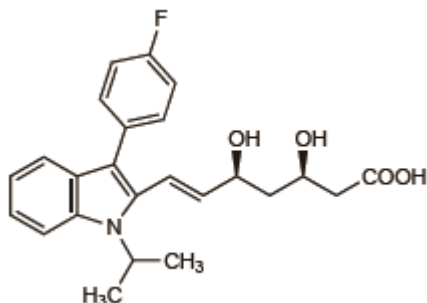
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(±)-(3*R*\*,5*S*\*,6*E*)-7-[3-(*p*-Fluorofenil)-1-isopropilindol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antilipémico, inhibidor de la reductasa HMG-CoA.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Para usarse como componente de la intervención de factor de riesgo múltiple en pacientes con riesgo de aterosclerosis vascular debida a hipercolesterolemia.

Auxiliar del tratamiento dietético para reducir las concentraciones elevadas de colesterol total (C total),

LDL-C, triglicéridos y apolipoproteína B (apo-B) e incrementar la hipercolesterolemia primaria HDL.C y la dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson); para hacer más lento el avance de aterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria; reducir el riesgo de procedimientos de revascularización a pacientes con enfermedad cardiaca coronaria.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Actúa de manera competitiva inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la reducción de HMG-CoA a mevalonato; este es un paso limitador de tasas en la biosíntesis de colesterol. El HDL se encuentra aumentado, mientras que los colesteroles totales LDL y VLDL, la apolipoproteína B y los triglicéridos plasmáticos se encuentran disminuidos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** efecto máximo: las reducciones máximas de LDL-C se logran en 4 semanas.

**Distribución:** Vd: 0.35 L/kg.

**Unión a proteínas:** > 98%.

**Metabolismo:** a metabolitos inactivos y activos (metabolismo oxidativo vía CYP2C9 [75%], 2C8 [~5%], y 3A4 [~20%] isoenzimas); las formas activas no circulan de manera sistémica; extracción



hepática extensa (saturable) de primer paso.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Adolescentes 10 a 16 años: oral: hipercolesterolemia familiar heterocigótica: inicial: 20 mg 1 vez/día; puede incrementarse cada 6 semanas como base en la tolerabilidad y respuesta a la dosis máxima recomendada de 80 mg/día, administrada en 2 dosis divididas (cápsula de liberación inmediata) o como única dosis diaria (tableta de liberación prolongada).

Nota: indicada sólo como tratamiento auxiliar cuando la dieta sola no reduce el LDL-C por debajo de 190 mg/dL, o 160 mg/dL (con factores de riesgo cardiovascular). Las pacientes deben tener más de 1 año posmenarca.

Adultos: oral:

Los pacientes que requieren disminución  $\geq 25\%$  en LDL-C: cápsula de 40 mg 1 vez/día por la tarde, tableta de 80 mg de liberación prolongada 1 vez/día (en cualquier momento), o cápsula de 40 mg 2 veces/día. Los pacientes que requieren disminución  $\leq 25\%$  en LDL-C: inicial: 20 mg cápsula 1 vez/día por la tarde; puede incrementarse con base en la tolerabilidad y respuesta a un máximo de la dosis recomendada de 80 mg/día, administrada en 2 dosis divididas (cápsula de liberación inmediata) o como dosis única diaria (tableta de liberación prolongada).

### Ajuste de dosis en disfunción

**renal:** menos de 6% se excreta por riñón; no es necesario el ajuste de la dosis en disfunción renal leve a moderada; usar con cautela en disfunción grave.

### Ajuste de dosis en disfunción

**hepática:** las concentraciones en pacientes con enfermedad hepática se pueden acumular (incremento de AUC y C<sub>máx</sub>); usar con cautela con disfunción hepática grave o ingestión excesiva de alcohol etílico; contraindicada en enfermedad hepática activa o elevaciones inexplicables de transaminasas; disminuir la dosis y vigilar con cuidado los efectos en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos: no es necesario el ajuste de la dosis con base en la edad.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluvastatina o a cualquier componente de la formulación; enfermedad hepática activa; elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas; embarazo; alimentación al pecho.

#### Precauciones:

Se deben descartar las causas secundarias de hiperlipidemia antes del tratamiento. Vigilar pruebas de función hepática por medio de valoraciones de laboratorio. Se presentaron rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda con fluvastatina y otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA. Puede



aumentar el riesgo con el uso concurrente de otros fármacos que pueden ocasionar rabiomólisis (incluidos colchicina, gemfibrozilo, derivados del ácido fibríco o niacina a dosis  $\geq 1$  g/día). Descontinuar de manera temporal las concentraciones elevadas de CPK, miopatía, o enfermedad aguda/grave que predisponga a insuficiencia renal secundaria a rabiomólisis. Con base en la evidencia, el tratamiento inhibidor de la reductasa HMG-CoA debe continuarse en el período perioperatorio a menos que el riesgo cardioprotector supere el beneficio. Usar con cautela en pacientes de edad avanzada; éstos están predispuestos a miopatía. Emplear con precaución en sujetos con enfermedad hepática previa o uso excesivo de alcohol etílico; en pacientes con medicamentos concurrentes o enfermedades que reducen la esteroidogenesis. No se han establecido la seguridad y la eficacia en  $\leq 10$  años de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

La fluvastatina puede incrementar las concentraciones/efectos de: carvedilol; sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); daptomicina; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de fluvastatina pueden estar incrementados por: amiodarona; colchicina; eltrombopag; fenofibrato; ácido fenofibríco; fluconazol;

niacina; niacinamida; derivados de la rifamicina.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de fluvastatina pueden estar disminuidos por: antiácidos; etravirina; peginterferón alfa 2-b; fenitoína; derivados de rifamicina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Según lo reportado con las cápsulas de fluvastatina; en general, las reacciones adversas reportadas con fluvastatina de liberación prolongada fueron similares, pero la incidencia fue menor.

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (9%), fatiga (3%), insomnio (3%).

Gastrointestinales: dispepsia (8%), diarrea (5%), dolor abdominal (5%), náusea (3%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (2%).

Neuromusculares y esqueléticas: mialgia (5%).

Respiratorias: sinusitis (3%), bronquitis (2%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales)** incluidos eventos adicionales relacionados con la clase (no necesariamente reportados con el tratamiento de fluvastatina): alopecia, anafilaxia, angioedema, artralgia, artritis, cataratas, ictericia colestásica, cirrosis, incremento de CPK ( $\geq 10$ x normal), depresión, dermatomiositis, disnea, eosinofilia, disfunción eréctil,





eritema multiforme, incremento de ESR, paresis facial, hígado graso, fiebre, necrosis hepática fulminante, ginecomastia, anemia hemolítica, hepatitis, hepatoma, reacción de hipersensibilidad, impotencia, leucopenia, pérdida de la memoria, calambres musculares, miopatía, nódulos, oftalmoplegia, pancreatitis, parestesia, parálisis de nervio periférico, neuropatía periférica, fotosensibilidad, polimialgia reumática, ANA positiva, prurito, trastorno psíquico, púrpura, exantema, insuficiencia renal (secundaria a rabdomiólisis), rabdomiólisis, decoloración de piel, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome tipo lupus eritematoso sistémico, alteración del gusto, trombocitopenia, disfunción tiroidea, necrólisis epidérmica tóxica, aumento de transaminasas, escalofríos c/temblor, urticaria, vasculitis, vértigo.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/contraindicado.

**Estabilidad:** almacenar de 15 a 30 °C. Proteger de la luz.

**Administración:** se debe someter al paciente a una dieta hipocolesterolémica antes y durante el tratamiento. Tomar la fluvastatina sin relación con los alimentos. Ajustar la dosis según sea necesario en respuesta a las determinaciones periódicas de lípidos durante las primeras 4 semanas después del cambio de

dosis; los efectos lipidopemiantes son aditivos cuando se combina la fluvastatina con resina de enlace del ácido biliar o con niacina, sin embargo, debe administrarse por lo menos 2 h después de estos fármacos. No romper, masticar o triturar las tabletas de liberación prolongada; no abrir las cápsulas.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

Desintoxicación: lavado gástrico (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingestión), la colestiramina puede inhibir la absorción.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.738-739.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1290.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 320.

## FLUVOXAMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fluvoxamina

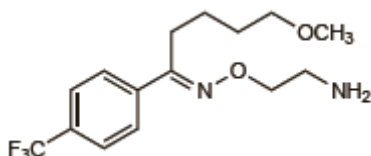
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(*E*)-5-Methoxy-4'-trifluoromethylvalerophenone  
O-2-aminoethyloxime maleate.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo (TOC); tratamiento del trastorno de ansiedad social.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de depresión mayor; trastorno de pánico; trastornos de ansiedad en niños; tratamiento de demencia leve asociada con agitación en pacientes no psicóticos; trastorno por estrés posttraumático (PTSD).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la recaptación de serotonina en las neuronas del SNC; efecto mínimo o sin efecto en la recaptación de noradrenalina o dopamina; no se une de manera significativa a receptores alfa adrenérgicos, histamínicos o colinérgicos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** depresión: el inicio de acción es en un período de 1 semana; sin embargo, la respuesta individual varía de manera importante y la respuesta completa puede no observarse sino hasta 8 a 12 semanas después de iniciar el tratamiento.

**Absorción:** se observaron concentraciones estables en plasma 2 o 3 veces más elevadas en niños que en adolescentes; las niñas demostraron AUC significativamente más elevadas que en niños.

**Distribución:** Vd: ~ 25 L/kg.

**Unión a proteínas:** ~ 80%, principalmente a albúmina.

**Metabolismo:** amplio por la vía oxidativa de desmetilación y desaminación.

**Biodisponibilidad:** liberación inmediata: 53%; no se afecta de manera significativa por los alimentos.

**Vida media, eliminación:** 15 a 16 h; 17 a 26 h en los ancianos.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** 3 a 8 h.

**Excreción:** orina (~ 85% como metabolitos; ~ 2% como fármaco sin cambio).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Trastorno obsesivo compulsivo:

Niños 8 a 17 años: liberación inmediata: inicial: 25 mg 1 vez/día a la hora de dormir; puede incrementarse a 25 mg con intervalos de 4 a 7 días, según se tolere, para máximo efecto terapéutico; dosis promedio común: 50 a 200 mg/día.

**Nota:** cuando la dosis total diaria excede 50 mg, administrar en 2 dosis divididas con la porción mayor a la hora de dormir.

Máximo: niños: 8 a 11 años: 200 mg/día, adolescentes: 300 mg/día; la dosis más baja puede ser más efectiva en mujeres en comparación con pacientes varones.

Adultos:

Liberación inmediata: inicial: 50 mg 1 vez/día la hora de dormir; puede incrementarse 50 mg con intervalos de 4 a 7 días, según se tolere; dosis promedio habitual: 100 a 300 mg/día; máximo dosis: 300 mg/día. **Nota:** cuando la dosis total diaria excede 100 mg, se debe suministrar en 2 dosis divididas con la porción mayor a la hora de dormir.

Liberación prolongada: inicial: 100 mg 1 vez/día a la hora de dormir; puede incrementarse 50 mg con intervalos de por lo menos 1 semana; rango usual de dosificación: 100 a 300 mg/día; dosis máxima: 300 mg/día.

Trastorno de ansiedad social: adultos: liberación prolongada: inicial: 100 mg 1 vez/día a la hora de dormir; puede incrementarse a 50 mg con intervalos de hasta por lo menos 1 semana; rango usual de dosificación: 100 a 300 mg/día; dosis máxima: 300 mg/día.

Trastorno de ansiedad postraumático por estrés (PTSD) (uso no autorizado): adultos: liberación inmediata: 75 mg 2 veces/día.

Ancianos: reducir dosis, ajustar de manera gradual.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** reducir dosis, ajustar de forma gradual.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fluvoxamina o a cualquier componente de la formulación; el uso simultáneo con alosetrón, pimozida, tioridazina o tizanidina; utilizar con o en un lapso de 14 días de inhibidores de la MAO.

### Precauciones:

**[Advertencia en la caja de EU]: los antidepresivos incrementan el riesgo de ideación y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos;** considerar el riesgo antes de prescribir. Los estudios a corto plazo no mostraron aumento del riesgo en pacientes > 24 años de edad y si una disminución del riesgo en aquellos  $\geq$  65 años. Vigilar de cerca a los pacientes por empeoramiento clínico, tendencia al suicidio, o cambios poco comunes del comportamiento, sobre todo durante los 2 meses iniciales de tratamiento o durante periodos de ajuste de la dosis (aumentos o disminuciones); instruir a los familiares del paciente y al cuidador en observar con cuidado y reportar al médico acerca de la enfermedad. Entregar una guía del



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



medicamento en relación con el uso con cada prescripción. **La fluvoxamina está aprobada por la FDA para el tratamiento de OCD en niños  $\geq$  8 años de edad; las cápsulas de acción prolongada no están aprobadas para tratamiento en niños.**

La posibilidad de intento de suicidio es inherente en la depresión mayor y puede resistir hasta que ocurra la remisión. Usar con cautela en pacientes de riesgo elevado. El empeoramiento de la depresión y tendencia repentina al suicidio que no son parte de los síntomas de presentación puede requerir suspender el medicamento o modificar la terapia farmacológica. Alertar a la familia del paciente y al cuidador para vigilar por evidencia de tendencia al suicidio y comportamientos asociados (como agitación, irritabilidad, hostilidad, impulsividad e hipomanía) y llamar al médico.

La psicosis puede empeorar en algunos pacientes o precipitar un cambio a manía o hipomanía en sujetos con trastorno bipolar, y evitar la monoterapia en individuos con este trastorno. **La fluvoxamina no está aprobada por la FDA para la depresión bipolar.**

Se presentó el síndrome de serotonina y síndrome tipo maligno neuroléptico con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNR) e inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina cuando se usan solos, y en particular cuando se usan en combinación con agentes serotoninérgicos (p. ej. Triptanos) o agentes

antidopaminérgicos (p. ej. Antipsicóticos). El uso simultáneo con inhibidores de la MAO está contraindicado. La fluvoxamina tiene bajo potencial para trastornar el desempeño cognitivo o motor; usar con cautela al operar maquinaria o conducir un automóvil. Emplear con precaución en pacientes con trastorno convulsivo previo o enfermedades que predisponen a convulsiones como daño cerebral, alcoholismo o tratamiento concurrente con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo. La fluvoxamina puede incrementar de manera significativa las concentraciones de alosetrón; el uso simultáneo está **contraindicado**. El uso de tioridazina y pimozida está contraindicado por el potencial de prolongar la QTc; el uso concomitante de fluvoxamina con cualquiera de estos agentes está **contraindicado**. El uso simultáneo con tizanidina puede ocasionar disminución significativa de la presión arterial e incrementar la somnolencia; el uso concurrente está **contraindicado**. Las concentraciones de fluvoxamina pueden ser menores en pacientes fumadores.

Puede incrementar los riesgos asociados con terapia electroconvulsiva. Emplear con precaución en pacientes con disfunción hepática y ancianos. Puede causar hiponatremia/SIADH (ancianos en riesgo elevado); disminución del volumen (los diuréticos pueden incrementar el riesgo). Usar con cautela en pacientes con riesgo de sangrado o que reciben terapia anticoagulante concurrente; aun cuando no se observa de manera consistente, la



fluvoxamina puede causar trastorno de la función plaquetaria. Puede ocasionar o exacerbar la disfunción sexual.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de fluvoxamina con cualquiera de los siguientes:* alosetrón; clopidogrel; iobenguano I 123; inhibidores de la MAO; metoclopramida; pimozida; ramelteón; sibutramina; tioridazina; tizanidina.

#### Aumento del efecto/toxicidad

*La fluvoxamina puede incrementar las concentraciones/ efectos de:* alcohol (etílico); alosetrón; clopidogrel; iobenguano I 123; inhibidores de la MAO; metoclopramida; pimozida; ramelteón; sibutramina; tioridazina; tizanidina.

#### Aumento del efecto/toxicidad

*La fluvoxamina puede incrementar las concentraciones/ efectos de:* alcohol (etílico); alosetrón; anticoagulante; antidepresivos (antagonistas/inhibidores de la recaptación de serotonina); agentes antiplaquetarios; asenapina; ácido acetilsalicílico; bendamustina; benzodiazepinas (metabolizadas por oxidación); buspirona; carbamazepina; clozapina; depresores del SNC; colagenasa (sistémica); sustratos de CYP1A2; sustratos de CYP2C19; desmopresina; drotrecogina alfa; duloxetina; erlotinib; haloperidol; ibritumomab; litio; metadona; metotrimoprazina; mexiletina; AINE (inhibidor de COX-2); AINE (no selectivos); olanzapina; fenitoína;

pimozida; propanolol; quinidina; ramelteón; ropivacaína; salicilatos; moduladores de serotonina; tacrina; derivados de teofilina; tioridazina; agentes trombolíticos; tizanidina; tositumomab y yodo I 123; tositumomab; tramadol; antidepresivos tricíclicos; antagonistas de la vitamina K.

*Las concentraciones/efectos de fluvoxamina pueden estar incrementados por:* analgésico (opioides); buspirona; cimetidina; inhibidores de CYP1A2 (fuerte); darunavir; desatinib; glucosamina; herbolaria (propiedades anticoagulantes/ antiplaquetarias); inhibidores de la MAO; metotrimoprazina; metoclopramida; ésteres etílicos del ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; análogos de la prostaciclina; sibutramina; tramadol; triptófanos.

#### Disminución del efecto

*La fluvoxamina puede disminuir las concentraciones/efectos de:* clopidogrel; iobenguano I 123.

*Las concentraciones/efectos de fluvoxamina pueden estar disminuidos por:* carbamazepina; inductores de CYP1A2 (fuerte); ciproheptadina; peginterferón alfa-2b.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

La frecuencia varía por la presentación y la indicación. Se reportan reacciones adversas como un combinado de todas las indicaciones.

#### Mayor a 10%:



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Sistema nervioso central: cefalea (22 a 35%), insomnio (21 a 35%), somnolencia (22 a 27%), vértigo (11 a 15%); nerviosismo (10 a 12%).

Gastrointestinales: náusea (34 a 40%), diarrea (11 a 18%), xerostomía (10 a 14%), anorexia (6 a 14%).

Genitourinarias: eyaculación anormal (8 a 11%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (14 a 26%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: dolor torácico (3%), palpitación (3%), vasodilatación (2 a 3%), hipertensión (1 a 2%), edema ( $\leq 1\%$ ), hipotensión ( $\leq 1\%$ ), síncope ( $\leq 1\%$ , taquicardia ( $\leq 1\%$ )).

Sistema nervioso central: dolor (10%), ansiedad (5 a 8%), sueños anormales (3%), pensamiento anormal (3%), agitación (2 a 3%), apatía ( $\leq 1$  a 3%), escalofríos (2%), estimulación del SNC (2%), depresión (2%), neurosis (2%), amnesia, malestar general, reacción maníaca, reacción psicótica.

Dermatológicas: equimosis (4%), acné (2%).

Endocrinas y metabólicas: libido disminuida (2 a 10%), mayor incidencia en varones), anorgasmia (2 a 5%), función sexual anormal (2 a 4%), menorragia (3%).

Gastrointestinales: dispepsia (8 a 10%), estreñimiento (4 a 10%), vómito (4 a 6%), dolor abdominal (5%), flatulencia (4%), perversión del gusto (2 a 3%), trastorno dental (2 a 3%), disfagia (2%), gingivitis (2%), pérdida de peso ( $\leq 1$  a 2%), aumento de peso.

Genitourinarias: poliuria (2 a 3%), impotencia (2%), infección de vías urinarias (2%), retención urinaria (1%).

Hepáticas: pruebas de función hepática anormales ( $\geq 1$  a 2%).

Neuromusculares y esqueléticas: escalofríos c/temblor (5 a 8%), mialgia (5%), parestesia (3%), hipertensión (2%), contracciones espasmódicas (2%), hiper/hipocinesia, mioclono.

Oculares: ambliopía (2 a 3%).

Respiratorias: infección respiratoria superior (9%), faringitis (3%), bostezo (2 a 5%), laringitis (3%), bronquitis (2%), disnea (2%), epistaxis (2%), aumento de la tos, sinusitis.

Misceláneo: diaforesis (6 a 7%), síndrome tipo influenza (3%), infección viral (2%).

**Menores o iguales a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, acinesia, reacción alérgica, reacción anafiláctica, anemia, angina, angioedema, anuria, anemia aplásica, apnea, asma, ataxia, bloqueo AV, bradicardia, erupción bulosa, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, colecistitis, colelitiasis, colitis, retardo de la conducción, enfermedad de la arteria coronaria, diplopía, discinesia, distonía, síndrome extrapiramidal, émbolo, sangrado GI, gota, alucinaciones, insuficiencia cardíaca, hematemesis, hematuria, púrpura de Henoch-Schölein; hepatitis, hemoptisis, hipercolesterolemia, hiper/hipoglucemia, hipopotasemia, hiponantremia, hipotiroidismo, íleo, obstrucción intestinal, ictericia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía, MI, miastenia, miopatía, neuralgia, síndrome neuroléptico maligno, neuropatía, pancreatitis, parálisis, pericarditis, porfiria, púrpura, desprendimiento de retina, síndrome de la serotonina,



cambios del segmento ST, crisis convulsivas, síndrome de Stevens-Johnson, tendencias suicidas, extrasístoles supraventriculares, discinesia tardía, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, taquicardia ventricular (incluyendo taquiarritmia helicoidal).

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se excreta en la leche materna/ considerar riesgo beneficio.

**Estabilidad:** proteger de humedad elevada y almacenar a temperatura controlada de 25 °C.

**Administración:** puede suministrarse con o sin alimentos. No triturar, abrir o masticar las cápsulas de liberación prolongada.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** amenorrea, bradicardia, coma, muerte, depresión, elevación en las pruebas de la función hepática, hipotensión, insomnio, manía, mareos, taquicardia, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### Tratamiento de la intoxicación:

Desintoxicación: lavado gástrico (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingestión)/carbón activado.

Tratamiento de soporte: ha sido utilizada mianserina (15 mg cada noche) para el tratamiento de acatisia inducida por fluvoxamina; la acatisia puede ser tratada con

propranolol (60-120 mg/día) y trihexifenidil (2 mg/día).

Mejora de la eliminación: múltiples dosis de carbón activado pueden ser efectivas.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.739-742.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 399.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 322.

## FONDAPARINUX

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

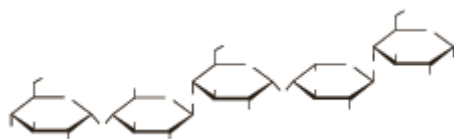
Fondaparinux

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Inhibidor del factor Xa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Profilaxis de la trombosis venosa profunda (DVT) en pacientes sometidos a cirugía de reposición de la cadera, de la rodilla, fractura de cadera (incluida la profilaxis prolongada después de la intervención quirúrgica por fractura de cadera), u operación abdominal (en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas); tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE); tratamiento de DVT aguda sin PE.

Nota: autorizaciones adicionales en Canadá (no aprobadas en EU): angina inestable o infarto al

miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI) para la prevención de la muerte y MI subsecuentes; MI con elevación del segmento ST (STEMI) para la prevención de la muerte y un nuevo infarto al miocardio.

**Uso no autorizado/ de investigación:** profilaxis de DVT en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que causa inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de la coagulación de la sangre e inhibe la formación de trombina y de trombos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** subcutánea: rápida y completa.

**Distribución:** Vd: 7 a 11 L, principalmente en la sangre.

**Unión a proteínas:**  $\geq 94\%$  a la antitrombina III.

**Biodisponibilidad:** subcutánea: 100%.

**Vida media, eliminación:** 17 a 21 h; prolongada en la insuficiencia renal.

**Tiempo de concentración máxima:** subcutánea: 2 a 3 h.

**Excreción:** en orina (~ 77%, fármaco sin cambios).





## DOSIS<sup>1</sup>:

Subcutánea: adultos:

Profilaxis DVT: adultos  $\geq 50$  kg: 2.5 mg 1 vez/día. Nota: iniciar la dosis después de que se haya establecido la hemostasia, 6 a 8 h después de la operación.

Profilaxis DVT ante el antecedente de HIT (uso no autorizado): 2.5 mg 1 vez/día.

Duración habitual: 5 a 9 días (hasta 10 días después de operaciones abdominales o hasta 11 días después de la sustitución de la articulación de cadera o de rodilla).

Se recomienda la profilaxis prolongada después de la intervención quirúrgica por fractura de cadera (se ha tolerado durante un lapso de hasta 32 días en total).

Tratamiento de la DVT/PE aguda: Nota: empezar con warfarina en el primer día del tratamiento y continuar con fondaparinux hasta que la INR esté entre 2 y 3 (por lo general 5 a 7 días).

$\leq 50$  kg: 5 mg 1 vez/día.

50 a 100 kg: 7.5 mg 1 vez/día.

$\geq 100$  kg: 10 mg 1 vez/día.

Duración habitual: 5 a 9 días (se ha administrado hasta por 26 días).

Sólo en etiqueta canadiense: adultos UA/NSTEMI: subcutáneo: 2.5 mg 1 vez/día; iniciar lo antes posible después del diagnóstico; tratar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria.

STEMI: IV: 2.5 mg 1 vez; tratar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria.

## Ajuste de dosis en disfunción renal:

Clcr 30 a 50 mL/min: usar con cuidado.

Clcr  $\leq 30$  mL/min: contraindicado.

## Ajuste de dosis en disfunción hepática:

Insuficiencia leve a moderada: no se requiere ajuste de dosis; vigilar en busca de señales de hemorragia.

Insuficiencia grave: no hay datos.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fondaparinux o cualquier componente de la formulación; insuficiencia renal grave (Clcr  $< 30$  mL/min); peso corporal  $< 50$  kg (profilaxis); hemorragia activa importante; endocarditis bacteriana; trombocitopenia asociada con prueba *in vitro* positiva para anticuerpos antiplaquetarios en presencia de fondaparinux.

### Precauciones:

**[Advertencia en la caja de EU]: pueden ocurrir hematomas raquídeos o epidurales, incluso parálisis subsiguiente, con anestesia neuraxil prevista o reciente (anestesia epidural o raquídea), o punción raquídea en pacientes anticoagulados con LMWH, heparinoides o fondaparinux.** Considerar los riesgos en relación con los beneficios antes de iniciar cualquier procedimiento raquídeo; el riesgo está aumentado con el uso de agentes concomitantes que pueden



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



alterar la hemostasia, el uso de catéteres para analgesia epidural, un antecedente de deformidad o cirugía raquídea, así como el de punciones traumáticas o epidurales o raquídeas repetidas. El paciente debe ser observado de manera cercana en busca de síntomas o signos de insuficiencia neurológica si se administra el tratamiento durante o justo después de una punción lumbar diagnóstica, o del uso de anestesia epidural o raquídea.

No usar de manera intercambiable con heparina (unidad por unidad), heparinas de bajo peso molecular (LMWH) o heparinoides. Usar con precaución en pacientes con disfunción renal moderada (Clcr 30 a 50 mL/min); está contraindicado en pacientes con Clcr < 30 mL/min. Suspender si surge función lábil o disfunción renal importante.

Emplear con cautela en presencia de trastornos congénitos o adquiridos de hemorragia; endocarditis bacteriana, disfunción renal; disfunción hepática; enfermedad gastrointestinal angiodisplásica o ulcerativa activa; evento vascular cerebral hemorrágico; poco tiempo después de intervenciones quirúrgicas cerebrales, raquídeas u oftalmológicas; o en pacientes que toman inhibidores de plaquetas. Los riesgos de hemorragia importante pueden aumentar si la dosis inicial se administra antes de lo recomendado (se exhorta iniciar su administración 6 a 8 h después de la operación). Si es posible,

suspender el uso de agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Aunque se considera una medida insensible de la actividad de fondaparinux, se detectaron hemorragias relacionadas con un aPTT prolongado. También se produjo trombocitopenia con trombosis similar a la inducida por heparina. Vigilar a los pacientes detenidamente y suspender el tratamiento si las plaquetas descienden hasta < 100000/mm<sup>3</sup>.

Para administración subcutánea: no para administrar IM. No usar de manera intercambiable (unidad por unidad) con heparinas de bajo peso molecular, heparina o heparinoides. Usar con precaución en pacientes < 50 kg que están siendo tratados por DVT/PE; se recomienda disminuir la dosificación. Está contraindicado en pacientes < 50 kg cuando se usa con fines profilácticos. Emplear con cautela en los ancianos. La cubierta de la aguja contiene un látex natural.

La administración de fondaparinux **no se recomienda** antes y durante la PCI primaria en pacientes con STEMI, debido a un riesgo aumentado de trombosis por el catéter guía. Aquellos con UA/STEMI o STEMI sometidos a cualquier PCI no deben recibir fondaparinux como único anticoagulante. Se recomienda el uso de un anticoagulante con actividad antitrombina (p. ej. Heparina no fraccionada) como tratamiento conjunto en la PCI incluso si hubo administración



previa de fondaparinux (debe tomarse en cuenta si se administraron antagonistas de GPIIb/IIIa). No suministrar con otros agentes que aumenten el riesgo de hemorragia, a menos que sean indispensables para el manejo del trastorno subyacente (p. ej. Warfarina para el tratamiento de la VTE).

Alertas adicionales en etiquetas canadienses: después del retiro de la vaina, el tratamiento con fondaparinux no debe iniciarse en pacientes con UA/NSTEMI en por lo menos 2 h y en aquellos con STEMI en por lo menos 3 h. evitar la administración 24 h antes y 48 h después de operaciones de injerto de derivación de arterias coronarias (CABG).

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

*Fondaparinux puede aumentar las concentraciones/efectos de:*  
anticoagulantes; colagenasa (sistémica); ibritumomab; tositumumab y tositumumab I 123.

*Las concentraciones/efectos del fondaparinux pueden aumentar por:*  
agentes antiplaquetarios; dasatinib; drotrecogina alfa; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); agentes antiinflamatorios no esteroideos, polisulfato sódico de pentosano; análogos de prostaciclina; salicilatos; agentes trombolíticos.

#### Disminución del efecto

No se conocen interacciones importantes que impliquen una disminución del efecto.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Los estándares internacionales de heparina o LMWH no son calibradores apropiados de la actividad del antifactor Xa de fondaparinux.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Al igual que con todos los anticoagulantes, la hemorragia es el principal efecto secundario. Puede ocurrir hemorragia en cualquier sitio. Los riesgos parecen aumentar por varios factores, que incluyen disfunción renal, edad ( $\geq 75$  años) y peso ( $\leq 50$  kg).

#### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (4 a 14%).

Gastrointestinales: náusea (3 a 11%).

Hematológicas: anemia (1 a 20%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema (9%), hipotensión (4%), hipertensión (2%), dolor de pecho (1%), trombosis del catéter para PCI (sin heparina 1%).

Sistema nervioso central: insomnio (4 a 5%), cefalea (2 a 5%), mareos (4%), confusión (3%), dolor (2%), ansiedad (1%).

Dermatológicas: exantema (8%), púrpura (4%), exantema ampuloso (3%), equimosis (1%).



Endocrinas y metabólicas:  
hipopotasemia (1 a 4%).

Gastrointestinales: estreñimiento (5 a 9%), vómitos (1 a 6%), diarrea (2 a 3%), dispepsia (2%), dolor abdominal (1%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (2 a 4%), retención urinaria (3%).

Hematológicas: hemorragia menor (2 a 4%), trombocitopenia moderada (50 000 a 100 000/mm<sup>3</sup>: 3%), hematomas (3%), hemorragia grave (1 a 3%), disminución de la protombina (1%), el riesgo de hemorragia grave aumentó hasta 5% en pacientes que recibieron la dosis inicial  $\leq$  6 h después de la operación.

Hepáticas: aumento de ALT ( $\leq$  3%), aumento de AST ( $\leq$  2%).

Locales: reacción en el sitio de inyección (hemorragia, exantema, prurito).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda (1%), dolor de piernas (1%).

Respiratorias: tos (2%), neumonía (2%), epistaxis (1%).

Misceláneo: aumento de secreción de la herida (5%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** aumento del aPTT (vinculado con hemorragia), trombocitopenia inducida por heparina (informe de 1 caso), disfunción hepática, trombocitopenia grave ( $<$  50 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna/usar con cautela.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye este medicamento en su lista de fármacos con alto riesgo de causar daño significativo al paciente cuando se usan de forma errónea.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

Etiqueta canadiense: para administración IV: se puede mezclar con 25 o 50 mL de NS; el fabricante recomienda su uso inmediato, una vez diluido en NS, pero es estable durante un máximo de 24 h a 15 a 30 °C.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 745-747.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1291.

## FORMOTEROL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Formoterol

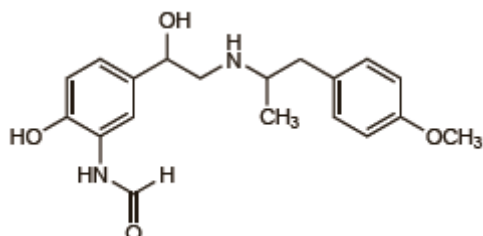
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(•)-2'-Hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[[[(RS)-p-metoxi- $\alpha$ -metilfenetil]amino]etil]formanilida fumarato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente agonista adrenérgico beta<sub>2</sub>; agente agonista adrenérgico beta<sub>2</sub>, de acción prolongada. Antiasmático, broncodilatador simpaticomimético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de mantenimiento del asma y prevención del broncoespasmo en pacientes  $\geq$  5 años de edad con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, incluidos aquellos con síntomas de asma nocturna, que necesitan un tratamiento regular con agonistas beta<sub>2</sub> de acción breve

inhalados; tratamiento de mantenimiento de la broncoconstricción en pacientes con EPOC; prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio en pacientes  $\geq$  5 años de edad.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Relaja el músculo liso bronquial por acción selectiva sobre los receptores beta<sub>2</sub>, con poco efecto sobre la frecuencia cardiaca. El formoterol tiene un efecto de acción prolongada.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** en menos de 3 min.

**Efecto máximo:** 80% del efecto máximo en 15 min.

**Duración:** mejora en el FEV<sub>1</sub> que se observa durante 12 h en la mayoría de los pacientes.

**Absorción:** rápida en el plasma.

**Unión a proteínas:** 61 a 64% in vitro a concentraciones mayores que las conseguidas con dosis habitual.

**Metabolismo:** hepático mediante glucoronidación directa y O-desmetilación; CYP2D6; CYP2C8/9; CYP2C19; CYP2A6 están involucrados en la O-desmetilación.

**Vida media, eliminación:** polvo: ~ 14 a 10 h; solución nebulizada: ~ 7 h.

**Tiempo de concentración máxima:** mejoría máxima en el FEV<sub>1</sub> en 1 a 3 h.



### Excreción:

Niños 5 a 12 años: orina (7 a 9% como metabolitos glucurónidos directos, 2 a 10% como fármaco sin cambios).

Adultos: orina (15 a 18% como metabolitos glucurónidos directos, 2 a 10% como fármaco sin cambios).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Tratamiento de mantenimiento del asma: niños  $\geq$  5 años y adultos: inhalación: Nota: para el control de asma a largo plazo se deben usar agonistas beta2 de acción prolongada (LABA) en combinación con corticosteroides inhalados, y no como monoterapia.

Foradil®: cápsula de 12  $\mu$ g inhalada cada 12 h a través del dispositivo Aerolizer™.

Oxeze® (CAN): Nota: no autorizado para su uso en los EU: niños  $\geq$  6 años y adultos: inhalación: 6 o 12  $\mu$ g cada 12 h. dosis máxima: niños: 24  $\mu$ g/día; adultos: 48  $\mu$ g/día.

Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio: niños  $\geq$  5 años y adultos:

Inhalación:

Foradil®: cápsula de 12  $\mu$ g inhalada a través del dispositivo Aerolizer™ por lo menos 15 min antes del ejercicio, con base en “cuando sea necesario”; no deben utilizarse dosis adicionales antes de 12 h. Nota: si ya se usa para el mantenimiento del asma, entonces no se deben dar dosis adicionales para el broncoespasmo inducido por

ejercicio. Debido a que los LABA pueden disfrazar un mal control del asma persistente, no se recomienda el uso frecuente o crónico de LABA para el broncoespasmo inducido por el ejercicio en las directrices para el asma de los NIH.

Oxeze® (CAN): Nota: uso no autorizado en EU: niños  $\geq$  6 años y adultos: inhalación: 6 o 12  $\mu$ g por lo menos 15 min antes de hacer ejercicio.

Tratamiento de mantenimiento de la EPOC: adultos:

Inhalación:

Foradil®: cápsula de 12  $\mu$ g inhalada cada 12 h a través del dispositivo Aerolizer™.

Perforomist™: frasco de dosis unitaria de 20  $\mu$ g 2 veces/día (dosis máxima: 40  $\mu$ g/día).

Indicación adicional para Oxeze® (aprobada en Canadá): alivio agudo (“cuando sea necesario”) de la broncoconstricción: niños  $\geq$  12 años y adultos: 6 a 12  $\mu$ g como dosis única (dosis máxima: 72  $\mu$ g en un período de 24 h). El uso prolongado de altas dosis (48  $\mu$ g/día durante  $\geq$  3 días consecutivos) puede ser una señal de control subóptimo y debe conducir a la revaloración de la terapéutica.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Foradil®: hipersensibilidad al formoterol, o a cualquier componente de la formulación.

Oxeze®: hipersensibilidad al formoterol, la lactosa inhalada, o



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



cualquier componente de la formulación; en presencia de taquiarritmias.

Perforomist™: no hay contraindicaciones que figuren en la etiqueta del producto.

Precauciones:

[Advertencia en la caja de EU]: los agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA) pueden aumentar el riesgo de muertes relacionadas con el asma. El formoterol para inhalación oral sólo debe utilizarse como tratamiento adyuvante en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados o cuya enfermedad requiere de 2 esquemas terapéuticos de mantenimiento. Foradil® sólo debe utilizarse como terapéutica adyuvante en pacientes no controlados de forma adecuada con otros pacientes no controlados de forma adecuada con otros medicamentos para el asma (p. ej., con dosis baja a media de corticosteroides inhalados); o cuya enfermedad garantice el uso de 2 tratamientos para mantenimiento; no debe usarse como monoterapia para el tratamiento del asma. Optimizar el tratamiento antiinflamatorio antes de iniciar el de mantenimiento con formoterol. No utilizar como un componente de la terapéutica crónica sin un agente antiinflamatorio. Los corticosteroides no deberían interrumpirse o aminorarse al iniciar el formoterol. Los pacientes que utilizan agonistas beta<sub>2</sub> inhalados de corta duración deben ser instruidos para suspender el uso sistemático de estos

medicamentos antes de comenzar el tratamiento; aún se debe proveer agentes de corta duración a los pacientes; sin embargo, su uso debe reservarse para el alivio de los síntomas agudos. Debería instruirse a los pacientes para buscar atención médica en casos donde los síntomas agudos no se alivian con un agonista beta de inicio rápido o cuando el grado previo de respuesta disminuye. El tratamiento no debe retrasarse. En raras ocasiones puede ocurrir broncoespasmo paradójico con el uso de agentes broncodilatadores inhalados lo que se debe distinguir de una respuesta inadecuada. No se han establecido la seguridad y eficacia del Perforomis™ en el tratamiento del asma.

Las crisis agudas deben tratarse con un agonista beta<sub>2</sub> de inicio rápido. Oxeze® es una fórmula de formoterol (disponible fuera de EU, P. ej., Canadá) aprobada para el tratamiento agudo de los síntomas asmáticos. Las etiquetas de las fórmulas aprobadas en EU (Foradil®, Perforomist™) indican que el formoterol no tiene por objeto remediar los síntomas agudos del asma.

Puesto que los LABA pueden encubrir un asma persistente mal controlado, el uso frecuente o crónico de LABA para el broncoespasmo inducido por el ejercicio es desalentado en las directrices para el asma de los NIH. El formoterol no debe utilizarse para el tratamiento de la EPOC con rápido deterioro o sintomática



aguda. El uso y/o la ineficacia creciente de los agonistas beta2 de acción corta pueden indicar un rápido deterioro de la enfermedad y deben conducir a una nueva valoración del estado del paciente.

Se detectaron reacciones de hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo). No rebasar la dosis o frecuencia de administración recomendadas; se vinculan graves eventos adversos (incluso exacerbaciones graves del asma y muertes) con el uso excesivo de los simpaticomiméticos inhalados. Los agonistas beta2 pueden incrementar el riesgo de arritmias, disminuir el potasio sérico, prolongar el intervalo QTc, o aumentar la glucosa sérica. Estos efectos quizás se exacerben en presencia de hipoxemia. Usar con cautela en pacientes con enfermedades cardiovasculares (arritmias, insuficiencia coronaria, hipertensión o HF), convulsiones, diabetes, glaucoma, hipertiroidismo, o hipopotasemia. Los agonistas beta pueden causar aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y dar lugar a la estimulación o excitación del SNC.

El polvo para inhalación oral contiene lactosa; se han comunicado reacciones anafilácticas en muy raras ocasiones en pacientes con alergia intensa a las proteínas de la leche. El contenido de las cápsulas de Foradil® es para inhalación a través del dispositivo Aerolizer™. Ha habido informes de su administración incorrecta (ingestión

de las cápsulas). No se han establecido la seguridad y eficacia del Foradil® en niños menores de 5 años de edad, o las características correspondientes del Perforomist™ en niños menores de 18 años de edad.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de formoterol con cualquiera de los siguientes: iobenguano I 123.

### Aumento del efecto/toxicidad

El formoterol puede aumentar las concentraciones/ efectos de: simpaticomiméticos.

Las concentraciones/ efectos de formoterol pueden aumentar por: atomoxetina; cannabinoides; inhibidores de la MAO; antidepresivos tricíclicos.

### Disminución del efecto

El formoterol puede disminuir las concentraciones/ efectos de: iobenguano I 123.

Las concentraciones/ efectos de formoterol pueden disminuir por: bloqueadores alfa/ beta; bloqueadores beta (beta 1 selectivos), bloqueadores beta (no selectivos), histina beta.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

### 1 a 10%:

Cardiovasculares: dolor torácico (2%), palpitaciones.

Sistema nervioso central: ansiedad (2%), mareo (2%), fiebre (2%),





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



insomnio (2%), disfonía (1%),  
cefalea.

Dermatológicas: exantemas (1%).

Gastrointestinales: diarrea (5%),  
náusea (5%), xerostomía (1 a 3%),  
vómito (2%), dolor abdominal,  
dispepsia, gastroenteritis.

Neuromusculares y esqueléticas:  
temblores.

Respiratorias: exacerbación del  
asma (5 a 12 años de edad: 5 a 6%;  
≥ 12 años: < 4 años), bronquitis  
(5%), infección (3 a 7%), faringitis (3  
a 4%), sinusitis (3%), disnea (2%),  
amigdalitis (1%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** deterioro agudo del asma, reacciones anafilácticas (hipotensión/ angioedema grave), agitación, angina de pecho, arritmias, broncoespasmo (paradójico), fatiga, hiperglucemia, hipertensión, hipopotasemia, intolerancia a la glucosa, malestar general, nerviosismo, taquicardia.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** la excreción en la leche materna se desconoce/ usar con cautela.

**Estabilidad:**

Foradil®: antes de surtir, conservar en refrigeración entre 2 y 8 °C. Después de surtir, almacenar a temperatura ambiente a 20 a 25 °C. Proteger del calcio y la humedad. Las cápsulas siempre se deben guardar en el blíster y sólo sacar justo antes de su uso. Siempre

revisar la fecha de caducidad. Utilizar en un plazo de 4 meses a partir de la fecha de compra o antes de la fecha de caducidad del producto, lo que ocurra primero.

Perforomist™: antes de surtir, conservar en refrigerador entre 2 y 8 °C. Después de surtir, almacenar entre 2 y 25 °C durante un máximo de 3 meses. Proteger del calor. Los frascos de dosis unitaria siempre deben almacenarse en el empaque de aluminio y sólo sacarlas justo antes de su uso.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 747-750.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1122.

## FOSAMPRENAVIR

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fosamprenavir

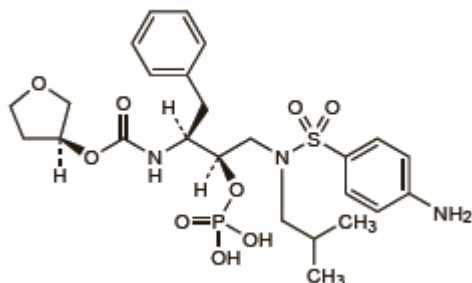
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(3S)-Tetrahidro-3-furil{(αS)-α-[(1R)-1-hidroxi-2-(N1-isobutilsulfanilamida)etil]fenetil} carbamato fosfato cálcico (1:1).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la proteasa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de infecciones por VIH en combinación con al menos otros 2 agentes antirretrovirales.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El fosamprenavir es fácil y casi por completo convertido en amprenavir

por las fosfatasa celulares *in vivo*. El amprenavir se une al sitio de actividad de proteasa del VIH-1 e inhibe la actividad de escisión de los precursores de la plicoproteína viral Gag-Pol en las proteínas funcionales individuales necesarias por el VIH infeccioso. Esto da lugar a la formación de partículas virales inmaduras, no infecciosas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** 63%.

**Unión a proteínas:** ~ 90% (para glucoproteína ácida alfa 1); disminuida en presencia de disfunción hepática).

**Metabolismo:** el fosamprenavir es rápida y casi completamente convertido a amprenavir por fosfatasa celulares en el epitelio intestinal; el amprenavir es degradado por las isoenzimas CYP (principalmente por la CYP3A4) en el hígado.

**Biodisponibilidad:** no establecida; los alimentos no tienen un efecto significativo en la absorción de las tabletas. La administración de la suspensión oral con alimentos reduce la  $C_{máx}$  46% y AUC en 28%.

**Vida media, eliminación:** 1.5 a 4 h (mediana: 2.5 h).

**Excreción:** heces (75% como metabolitos, ≤ 1% como fármaco sin cambios); orina (14% como metabolitos, ~ 1 h como fármaco sin cambios).



## DOSIS<sup>2</sup>:

El fosamprenavir se puede administrar con o sin alimentos. Es administrado por vía oral como su sal de calcio, pero las dosis se expresan en términos de la base.

748 mg de fosamprenavir cálcico son equivalentes a aproximadamente 700 mg de fosamprenavir o a 600 mg de amprenavir y 50 mg de solución fosamprenavir son equivalentes a aproximadamente 43 mg de amprenavir.

En el Reino Unido, la dosis recomendada de ritonavir-fosamprenavir en pacientes adultos con tratamiento previo y sin tratamiento es de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

En los EE.UU., las dosis recomendadas en pacientes adultos con tratamiento previo son las siguientes:

- fosamprenavir 1.4 g dos veces al día sin ritonavir, o
- fosamprenavir 1.4 g una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día, o
- fosamprenavir 1.4 g una vez al día más ritonavir 100 mg una vez al día, o
- 700 mg de fosamprenavir dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.

La dosis recomendada en pacientes previamente tratados es de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día

más ritonavir 100 mg dos veces al día.

**Administración en niños.** Para el tratamiento de la infección por VIH en niños y adolescentes, el fosamprenavir se administra diariamente con otros fármacos antirretrovirales. Las dosis se basan en el peso corporal y no deben exceder la dosis para adultos. En el Reino Unido, la dosis recomendada de la solución oral de fosamprenavir en niños y adolescentes con un peso de 25 a 38 kg es de 18 mg/kg dos veces al día, más solución oral de ritonavir 3 mg/kg dos veces al día. A niños y adolescentes con un peso de al menos 39 kg se les puede administrar la dosis para adultos de fosamprenavir comprimidos. Su uso no está autorizado en niños con un peso menor de 25 kg o menores de 6 años de edad.

En EU, la dosis recomendada de suspensión oral de fosamprenavir en niños de 2 a 5 años de edad sin tratamiento previo es de 30 mg/kg de fosamprenavir dos veces al día. En niños  $\geq$  6 años de edad sin tratamiento previo se puede administrar fosamprenavir 30 mg/kg dos veces al día o 18 mg/kg dos veces al día más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día.

En niños  $\geq$  6 años de edad con tratamiento previo puede administrarse fosamprenavir 18 mg/kg dos veces al día más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día.

Puede administrarse ritonavir cápsulas de 100 mg a niños y adolescentes con un peso de al



menos 33 kg, tomando suspensión oral de fosamprenavir.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad clínicamente significativa (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) a fosamprenavir, amprenavir o cualquier componente de la formulación; tratamiento concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico; uso concomitante de cisaprida, delarvidina, derivados del cornezuelo, lovastatina, midazolam, pimozida, rifampicina, simvastatina, hierba de San Juan y triazolam; uso de flecainida y propafenona en forma concomitante con ritonavir.

En la etiqueta del producto canadiense de fosamprenavir se indica que está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y; además, está específicamente contraindicado el tratamiento simultáneo con inductores potentes de CYP3A4, que incluyen a la rifampicina.

### Precauciones:

Utilizar con cautela en pacientes que toman inhibidores potentes de la CYP3A4, inductores moderados o fuertes y sustratos mayores de la CYP3A4; considerar fármacos alternativos para evitar o disminuir el potencial de interacciones mediadas por la CYP. No usar con anticonceptivos hormonales.

Utilizar con precaución en pacientes con diabetes mellitus o alergia a las

sulfonamidas. Usar con cuidado ante la insuficiencia hepática (se requiere ajuste de la dosis) o hepatitis B o C subyacentes. Se puede producir redistribución de la grasa (p. ej., giba de búfalo, emaciación periférica, aspecto cushingoides). Se requiere ajuste de dosis para tratamientos combinados (ritonavir y/o efavirenz); además, puede aumentar el riesgo de hiperlipidemia durante su uso concomitante. Los inhibidores de proteasa se relacionan con una variedad de reacciones alérgicas (algunas graves), incluidas exantemas, anafilaxia (rara vez), angioedema, broncoespasmo, eritema multiforme y/o síndrome de Stevens-Johnson (raro). En general, es recomendable suspender el tratamiento si ocurre exantema grave o síntomas moderados acompañados por otros de tipo sistémico. Se presentó anemia hemolítica aguda en relación con el uso de amprenavir y hay informes de casos de nefrolitiasis en la vigilancia poscomercialización; se debe considerar la interrupción temporal o permanente del tratamiento si aparecen síntomas. Se ha detectado hemorragia espontánea en pacientes con hemofilia A o B después del tratamiento con inhibidores de la proteasa; usar con cautela. Puede ocurrir síndrome de reconstitución inmunitaria y como resultado, la aparición de una reacción inflamatoria y como resultado, la aparición de una reacción inflamatoria por una infección oportunista indolente o residual; tal vez se requiera valoración y



tratamiento más adelante. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños < 2 años de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evite el uso concomitante de fosamprenavir con cualquiera de los siguientes: alfuzosina; amiodarona; cisaprida; delarvidina; droneradona; eplerenona; derivados del cornezuelo; etravirina; everolimus; halofantrina; lovastatina; midazolam; nilotinib; nisoldipino; pimozida; quinidina; ranolazina; rivaroxaban; romidepsina; salmeterol; silodosina; simvastatina; hierba de San Juan; tamsulosina; tolvaptán; triazolam.

#### Aumento del efecto/ toxicidad

Fosamprenavir puede aumentar las concentraciones/ efectos de: alfuzosina; almotriptán; alosetrón; amiodarona; agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); benzodiacepinas (fragmentadas por oxidación); bortezomib; brinzolamida; antagonistas de los canales de calcio (dihidropiridinas, no dihidropiridinas); carbamazepina; ciclesonida; cisaprida; claritromicina; colchicina; corticosteroides (inhalados por vía oral); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); sustratos de CYP3A4; digoxina; dronedarona; dutasterida; enfuvirtida; eplerenona; derivados del cornezuelo; everolimus; fentanilo; fesoterodina; ácido fusídico; guanfacina; halofantrina; inhibidores de la reductasa de HMG-CoA; ixabepilona; lovastatina; maraviroc; meperidina;

metilprednisolona; midazolam; nefazodona; nilotinib; nisoldipino; paricalcitol; pazopanib; pimecrolimus; pimozida; inhibidores de proteasa; quinidina; ranolazina; derivados de rifamicina; rivaroxabán; romidepsina; salmeterol; saxagliptina; sildenafil; silodosina; simvastatina; sirolimus; sorafenib; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); tacrolimus (tópico); tadalafil; tamsulosina; temsirolimus; tenofovir; tolvaptán; trazodona; triazolam; antidepresivos tricíclicos; vardenafil; warfarina.

Las concentraciones/ efectos de fosamprenavir pueden aumentar por: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos), claritromicina, ciclosporina; ciclosporina (sistémica); delavirdina; efavirenz; enfuvirtida; etravirina; ácido fusídico; inhibidores de la P-glucoproteína; fenitoína.

#### Disminución del efecto

Fosamprenavir puede disminuir las concentraciones/ efectos de: abacavir, claritromicina, anticonceptivos (estrógenos), delavirdina; divalproex; meperidina; metadona; paroxetina; fenitoína; prasugrel; ácido valproico; zidovudina.

Las concentraciones/ efectos de fosamprenavir pueden ser disminuidos por: antiácidos; carbamazepina; anticonceptivos (estrógenos); inductores de CYP3A4 (fuertes); deferasirox; efavirenz; ajo; antagonistas H<sub>2</sub>; nevirapina; peginterferón alfa-2b; inductores de la P-glucoproteína; derivados de rifamicina; hierba de San Juan; tenofovir.



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

De frecuencia indefinida: diabetes mellitus, redistribución de la grasa y síndrome de reconstitución inmutaria se han relacionado con el tratamiento de un inhibidor de proteasa. Se ha comunicado hemorragia espontánea en pacientes con hemofilia A o B después del tratamiento con inhibidores de proteasa. Hay informes de anemia hemolítica aguda en relación con el uso de amprenavir.

### Mayores a 10%:

Dermatológicas: exantemas ( $\leq 19\%$ ; con inicio  $\sim 11$  días; duración  $\sim 13$  días).

Endocrinas y metabólicas: hipertrigliceridemia ( $> 750$  mg/dL:  $\leq 11\%$ ).

Gastrointestinales: diarrea (moderada a intensa, 5 a 13%).

### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (moderada a grave: 2 a 4%), fatiga (moderada a intensa: 2 a 4%).

Dermatológicas: prurito (7 a 8%).

Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia ( $> 251$  mg/dL:  $\leq 2\%$ ).

Gastrointestinales: aumento de la lipasa sérica ( $> 2$  veces el ULN: 5 a 8%), náusea (moderada a intensa, 3 a 7%), vómito (moderado a intenso, 2 a 6%), dolor abdominal (moderado a intenso:  $\leq 2\%$ ).

Hematológicas: neutropenia ( $< 750$  células/mm<sup>3</sup>: 3%).

Hepáticas: elevación de las transaminasas ( $> 5$  veces el ULN: 4 a 8%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** angioedema, hipercolesterolemia, infarto de miocardio, nefrolitiasis, parestesia oral, síndrome de Stevens-Johnson.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se desconoce la excreción en leche materna/contraindicado.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 877.

## FOSAPREPITANT

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fosaprepitant

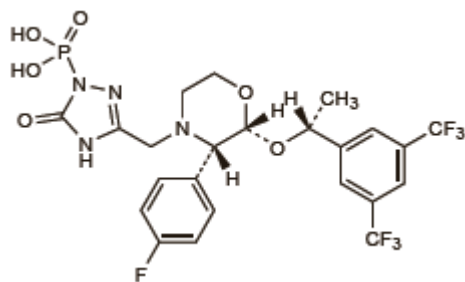
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

{3-[[((2*R*,3*S*)-2-((1*R*)-1-[3,5-bis (Trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]} ácido fosfónico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonistas del receptor de la sustancia P y neurocinina 1; antiemético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Prevención de náusea y vómito agudos y tardíos relacionados con la quimioterapia muy emetógena (en combinación con otros antieméticos).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Fosaprepitant es un profármaco del aprepitant, que impide el vómito agudo y tardío por inhibición del receptor de la sustancia P/ neurocinina 1 (NK1); aumenta la actividad de los corticosteroides e inhibe la emesis inducida por la quimioterapia.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** fosaprepitant: ~ 5 L; aprepitant: Vd: ~70 L; atraviesa la barrera hematoencefálica.

Unión a proteínas: aprepitant: > 95%.

#### Metabolismo:

Fosaprepitant: hepático y extrahepático; se convierte rápidamente en aprepitant (conversión casi completa).

Aprepitant: hepático a través de CYP3A4 (mayor); CYP1A2 y CYP2C19 (menores); forma 7 metabolitos débilmente activos.

**Biodisponibilidad:** 115 mg IV de fosaprepitant es bioequivalente a 125 mg de aprepitant por vía oral.

**Vida media, eliminación:** fosaprepitant: ~ 2 min; aprepitant: ~ 9 a 13 h.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** fosaprepitant se convierte en aprepitant a los 30 min siguientes al término de la infusión.

**Excreción:** orina (57%); heces (45%).



## DOSIS<sup>1</sup>:

IV: adultos: prevención de náusea o vómito inducidos por quimioterapia: 115 mg 30 min antes de la quimioterapia en el día 1 (seguidos por aprepitant 80 mg por vía oral en los días 2 y 3) en combinación con otros antieméticos.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** alteración leve, moderada o grave: no requiere ajuste.  
Enfermedad renal en etapa terminal dependiente de diálisis (ESRD): no requiere ajuste.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**  
Clases A y B de Child-Pugh: no se requiere ajuste.  
Clase C de Child-Pugh: no se ha valorado.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Contraindicaciones:**  
Hipersensibilidad a fosaprepitant, aprepitant, polisorbato 80, o cualquier componente de la formulación, uso concomitante con pimizida o cisaprida.

**Precauciones:**  
Fosaprepitant se convierte rápidamente en aprepitant, que tiene un alto potencial de interacciones farmacológicas. Tener cuidado con los agentes metabolizados principalmente por la vía CYP3A4; sobre los sustratos de 3A4 administrados por vía oral es mayor que el de los administrados

por vía intravenosa. usar con cautela ante alteraciones hepáticas; no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). No está diseñado para el tratamiento de la náusea y el vómito preexistentes o para tratamiento crónico continuo.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

**Evitar el uso concomitante** de fosaprepitant con cualquiera de los siguientes: cisaprida; everolimus; pimizida; tolvaptán.

**Aumento del efecto/toxicidad**  
Fosaprepitant puede aumentar las concentraciones/ efectos de: benzodiazepinas (metabolizadas por oxidación); cisaprida; colchicina; corticosteroides (sistémicos); sustratos de CYP3A4; diltiazem, eplerenona; everolimus; fentanilo; halofantrina; pimecrolimus; pimizida; ranolizina; salmeterol; saxagliptina; tolvaptán.

Las concentraciones/ efectos del fosaprepitant pueden incrementarse con: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); inhibidores de CYP3A4 (fuertes); desatinib, diltiazem.

**Disminución del efecto**  
Fosaprepitant puede disminuir las concentraciones/ efectos de: anticonceptivos (estrógenos); anticonceptivos (progestágenos); saxagliptina; warfarina.

Las concentraciones/ efectos de fosaprepitant puede ser disminuidos





por: inductores de CYP3A4 (fuertes); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); rifampicina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Las reacciones adversas comunicadas con aprepitant y fosaprepitant (como parte de un esquema de quimioterapia combinada) se presentan con una frecuencia más alta que con el tratamiento estándar:

#### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga ( $\leq 18\%$ ).

Gastrointestinales: náusea ( $\leq 13\%$ ).

Neuromusculares y esqueléticas: hipo (11%).

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: mareo ( $\leq 7\%$ ), cefalea ( $\leq 3\%$ ).

Endocrinas y metabólicas: deshidratación (6%), bochornos (3%).

Gastrointestinales: diarrea ( $\leq 10\%$ ), dispepsia ( $\leq 8\%$ ), dolor abdominal (5%), estomatitis ( $\leq 5\%$ ), molestias epigástricas (4%), gastritis (4%), dolor de garganta ( $\leq 3\%$ ).

Locales: dolor en el sitio de inyección (8%), induración en el sitio de inyección (2%).

Renales: proteinuria ( $\leq 7\%$ ), incremento del BUN ( $\leq 5\%$ ).

**Menores a 0.5% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** reflujo ácido, acné, incremento de la fosfatasa alcalina, anemia, ansiedad, disminución del

apetito, artralgias, dolor de espalda, candidosis, confusión, conjuntivitis, tos, depresión, diabetes mellitus, diaforesis, DVT, disfagia, disnea, disuria, edema, eructos, eritrocituria, flatulencia, herpes simple, hiper/hipotensión, hipopotasemia, hiponantremia, incremento de leucocitos, leucocituria, malestar general, MI, debilidad muscular, dolores musculoesqueléticos, mialgia, secreción nasal, estreñimiento grave, palpitaciones, dolor pélvico, neuropatía periférica, faringitis, neumonía, embolia pulmonar, erupción cutánea, insuficiencia renal, infección respiratoria, insuficiencia respiratoria, rigidez, aumento de la salivación, neuropatía sensorial, choque séptico, trastorno de la deglución, taquicardia, alteraciones gustativas, temblor, infección de vías urinarias, trastornos vocales, pérdida de peso, xerostomía.

**Poscomercialización y/o informes de casos (con fosaprepitant o aprepitant):** disminución de la albúmina, reacción anafiláctica, angioedema, aumento de la bilirrubina, bradicardia, desorientación, úlcera duodenal (perforación), disartria, enterocolitis, fiebre, glucosuria, hematoma, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesias, hipotermia, hipovolemia, hipoxia, miosis, infección neutropénica, neumonía, prurito, alteración sensorial, taquicardia sinusal, síndrome de Stevens-Johnson, subíleo, síncope, urticaria, disminución de la agudeza visual, sibilancias.



## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se desconoce si hay excreción hacia la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** almacenar los frascos intactos a 2 a 8 °C. Reconstituir con 5 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%, dirigir el diluyente por el costado del frasco para evitar la formación de espuma. Añadir el contenido reconstituido del frasco a 110 mL de cloruro de sodio al 0.9%, lo que da como resultado una concentración final de 1 mg/mL; invertir la bolsa con suavidad para mezclar. Las soluciones diluidas para administrar por infusión son estables durante 24 h a temperatura ambiente  $\leq 25$  °C.

**Administración:** administrar por infusión durante 15 min.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 752-753.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1732.

## FOSFOMICINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fosfomicina

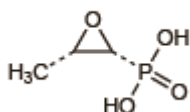
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Ácido (1R, 2S)-1,2-Epoxi-propilfosfonico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antibiótico, misceláneo.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Dosis oral única para el tratamiento de las infecciones no complicadas de las vías urinarias en las mujeres por cepas susceptibles de *E. coli* y *Enterococcus faecalis*.

Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas, tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas, infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones dermatológicas producidas por gérmenes sensibles a la fosfomicina.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Se han investigado dosis múltiples por infecciones complicadas de las vías urinarias en varones.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Derivado del ácido fosfórico, inhibe la síntesis de la pared bacteriana en el tracto urinario masculino.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** bien absorbido.

**Distribución:** Vd: 2 L/Kg; altas concentraciones en la orina, ingresa a los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica con mayor facilidad si hay inflamación de las meninges.

**Unión a proteínas:** menor a 3%.

**Biodisponibilidad:** 34 a 58%.

**Vida media de eliminación:** 4-8 horas; Clcr menor a 10 mL/minuto: 50 horas.

**Tiempo para alcanzar la concentración máxima sérica:** 2 horas.

**Excreción:** urinaria (como fármaco inalterado); niveles elevados en la orina (100 mcg/mL) persisten por más de 48 horas.



### DOSIS<sup>1</sup>:

#### **Infecciones urinarias no complicadas:**

Administración oral: mujeres de 18 años y adultas: 3 g por vía oral en una dosis única.

#### **Infecciones del tracto urinario no complicadas, infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones dermatológicas, producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico:**

Administración oral:

- Adultos: 500 mg o 1 g cada 8 horas.
- Niños de más de 1 año: 250 mg o 500 mg (en la forma de suspensión) cada 8 horas.
- Prematuros y lactantes: 150 o 300 mg (en la forma de suspensión) cada 8 horas.

Administración parenteral:

La fosfomicina (sal disódica) por vía intramuscular, está indicada en infecciones del tracto genitourinario, del tracto respiratorio y en infecciones de tejidos blandos producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico.

- Adultos: 1-2 g cada 8 horas. En infecciones graves pueden administrarse hasta 8 g diarios.
- Niños de más de 2,5 años: 500-1.000 mg cada 8 horas.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no es necesario disminuir la dosis.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### **Contraindicaciones:**

La fosfomicina está contraindicada en personas hipersensibles a la misma.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

La fosfomicina puede interferir con los siguientes fármacos:

- Los antiácidos y las sales de calcio.
- Metoclopramida.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (10.3%).

Gastrointestinales: diarrea 10.4% (la diarrea está relacionada con la dosis); anorexia.

Hematológicos: eosinofilia.

Misceláneo: anafilaxia.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se distribuye en la leche materna/no se recomienda.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

#### **Tratamiento de la intoxicación:**

Desintoxicación: oral: administrar ipecacuana antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingesta o lavado gástrico con carbón activado antes



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



de cumplirse 1 hora luego de la ingesta.

Tratamiento de soporte: fluidos cristaloides por vía IV para tratar la diarrea acuosa.

Mejora de la eliminación: la hemodiálisis puede aumentar la eliminación de fosfomicina.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.758-759.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp.278.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 324-325.

## FULVESTRANT

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Fulvestrant

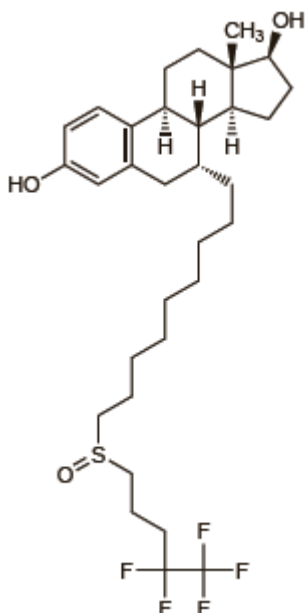
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

7 $\alpha$ -[9-(4, 4, 5, 5,5-Pentafluorofenil sulfonil) nonil] estra-1, 3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antagonista de receptores de estrógenos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas con avance de la enfermedad después de tratamiento con antiestrógenos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Compuesto esteroideo que se une competitivamente a los receptores de estrógenos en tumores y otros tejidos blanco, con producción de un complejo nuclear que disminuye la síntesis de ADN e inhibe los efectos de los estrógenos. Fulvestrant no tiene actividad antagonista del receptor de estrógenos. Causa regulación descendente de los receptores estrogénicos e inhibe el crecimiento tumoral.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Duración:** IM: las cifras plasmáticas se mantienen al menos durante 1 mes.

**Distribución:** Vd: 3 a 5 L/kg.

**Unión a proteínas:** 99%.

**Metabolismo:** hepático a través de múltiples vías (sustrato de CYP3A4, se desconoce su contribución relativa al metabolismo).

**Biodisponibilidad:** oral: mala.

Vida media, eliminación: ~ 40 días.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** IM: 7 a 9 días.



**Excreción:** en heces ( $\geq 90\%$ ), en orina ( $\leq 1\%$ ).

### DOSIS<sup>1</sup>:

IM: en adultos (mujeres en la posmenopausia): 250 mg a intervalos de 1 mes.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no hay ajuste necesario.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se ha valorado su uso en presencia de disfunción hepática moderada a grave; usar con precaución.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fulvestrant o a cualquiera de los componentes de la fórmula; contraindicaciones de inyecciones IM (diátesis de hemorragia, trombocitopenia, o anticoagulación terapéutica), embarazo.

#### Precauciones:

Agente peligroso –tomar las medidas adecuadas para su manipulación y eliminación. Tener precaución con la insuficiencia hepática. No se han establecido la seguridad y eficacia en los niños.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

No se conocen interacciones por las cuales se recomienda evitar el uso concomitante.

#### Aumento del efecto/toxicidad

No se conocen interacciones importantes que hagan suponer un incremento del efecto.

#### Disminución del efecto

No se conocen interacciones importantes que hagan suponer una disminución del efecto.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayores a 10%:

Cardiovasculares: vasodilatación (18%).

Sistema nervioso central: dolor (19%), cefalea (15%).

Endocrinas y metabólicas: sofocos (19 a 24%).

Gastrointestinales: náusea (26%), vómito (13%), estreñimiento (13%), diarrea (12%), dolor abdominal (12%).

Locales: reacción en el sitio de inyección (11%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (23%), dolor de huesos (16%), dolor dorsal (14%).

Respiratorias: faringitis (16%), disnea (15%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema (9%), dolor de tórax (7%).

Sistema nervioso central: mareos (7%), insomnio (7%), parestesias (6%), fiebre (6%), depresión (6%), ansiedad (5%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Dermatológicas: exantema (7%).  
Gastrointestinales: anorexia (9%),  
aumento de peso (1 a 2%).  
Genitourinarias: dolor pélvico (10%),  
infección urinaria (6%), vaginitis (2 a  
3%).  
Hematológicas: anemia (5%).  
Neuromusculares y esqueléticas:  
artritis (3%).  
Aparato respiratorio: tos (10%).  
Misceláneo: diaforesis mayor (5%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** angioedema, reacciones de hipersensibilidad, leucopenia, mialgias, trombosis, urticaria, hemorragia vaginal, vértigo.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** excreción en la leche materna desconocida/contraindicada.

**Administración:** inyección IM en un músculo relativamente grande (p. ej. Las nalgas); no administrar vía IV, subcutánea, o intraarterial. Puede suministrarse como 1 sola inyección de 5 mL o 2 de 2.5 mL simultáneas.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.764-765.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp.726.



## FUROSEMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Furosemida

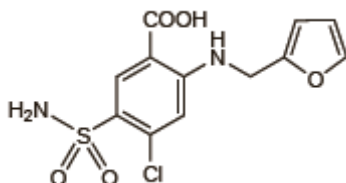
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Ácido 4-Cloro-*M*furfuril-5-sulfamoilantranílico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Diurético de asa. Agente hipertensivo.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del edema relacionado con la insuficiencia cardíaca y las enfermedades hepática o renal, el edema pulmonar agudo; tratamiento de la hipertensión arterial (como agente único o en combinación con otros antihipertensivos).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la resorción de sodio y cloro en la porción ascendente del asa de

Henle y el túbulo renal distal, lo que interfiere con el sistema de cotransporte con unión de cloro, que causa un incremento de la excreción de agua, sodio, cloro, magnesio y calcio.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** diuresis: oral, SL: 30 a 60 min; IM: 30 min; IV: ~ 5 min. Mejoría sintomática del edema pulmonar agudo: en 15 a 20 min; ocurre antes del efecto diurético.

**Efecto máximo:** oral, SL: 1 a 2 h.

**Duración:** oral, SL: 6 a 8 h; IV: 2 h.

**Unión a proteínas:** 91 a 99%; principalmente a la albúmina.

**Metabolismo:** hepático mínimo.

**Biodisponibilidad:** tableta oral: 47 a 64%; solución oral: 50%; administración SL de tableta oral: ~ 60%; los resultados de un pequeño estudio comparativo (n = 11) mostraron que la biodisponibilidad con la administración SL de la tableta fue ~ 12% mayor que con la administración oral de la tableta.

**Vida media, eliminación:** función renal normal: 0.5 a 2 h; con nefropatía en etapa terminal: 9 h.

**Excreción:** en orina (oral: 50%, IV: 80%) en menos de 24 h; en heces (como fármaco sin cambios); depuración no renal prolongada en la disfunción renal.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Lactantes y niños: edema, insuficiencia cardíaca:



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Oral: inicial: 2 mg/kg/dosis, con incrementos de 1 a 2 mg/kg/dosis en cada dosis sucesiva a intervalos de 6 a 8 h hasta obtener una respuesta satisfactoria; dosis máxima: 6 mg/kg/dosis.

IM, IV: inicial: 1 mg/kg/dosis; si la respuesta es inadecuada, se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg/kg/dosis y administrarla no antes de 2 h después de la anterior, hasta obtener una respuesta satisfactoria; la dosis de mantenimiento se puede administrar a intervalos de cada 6 a 12 h; dosis máxima: 6 mg/kg/dosis.

Niños: 1 a 17 años: hipertensión, resistencia (uso no autorizado; AAP, 2004): oral: inicial: 0.5 a 2 mg/kg/dosis 1 o 2 veces/día; dosis máxima: 6 mg/kg/dosis.

Adultos:

Edema, insuficiencia cardiaca:

Oral: inicial: 20 a 80 mg/dosis; si la respuesta es inadecuada repetir la misma dosis o aumentarla en incrementos de 20 a 40 mg/dosis a intervalos de 6 a 8 h; el intervalo usual de la dosis de mantenimiento es 1 o 2 veces/día; puede ajustarse de manera gradual hasta 600 mg/día; puede ajustarse de manera gradual hasta 600 mg/día ante estados edematosos graves. Nota: también puede suministrarse en 2 a 4 días consecutivos de cada semana.

IM, IV: inicial: 20 a 40 mg/dosis; si la respuesta es inadecuada, se puede repetir la misma dosis o aumentarla en incrementos de 20 mg/dosis y administrarse 1 a 2 h después de la previa (dosis máxima; 200 mg/dosis). La dosis determinada individualmente debe administrarse

1 o 2 veces/día, aunque algunos pacientes pueden requerir inicialmente una dosificación tan frecuente como cada 6 h. **Nota:** en las directrices de ACC/AHA 2009 para la insuficiencia cardiaca se recomienda una dosis de 160 a 200 mg como única máxima.

Infusión IV continua: inicial: bolo IV de 20 a 40 mg durante 1 a 2 min, seguido por la dosis IV continua en solución de 10 a 40 mg/h. Si la diuresis es < 1 mL/kg/h, duplicar la dosis si es necesario hasta un máximo de 80 a 160 mg/h. el riesgo relacionado con las mayores velocidades de administración (80 a 160 mg/h) debe sopesarse con estrategias alternas. **Nota:** en las directrices de ACC/AHA 2009 para la insuficiencia cardiaca se recomienda una carga IV de 40 mg y a continuación infusión de 10 a 40 mg/h.

Edema pulmonar agudo: IV: 40 mg durante 1 a 2 min. Si la respuesta es inadecuada en el transcurso de 1 h, se puede aumentar a 80 mg la dosis. **Nota:** en las directrices de ACC/AHA 2009 para la insuficiencia cardiaca se recomienda una dosis única de 160 a 200 mg como máximo.

Hipertensión, resistente: oral: 20 a 80 mg/día en 2 dosis divididas.

Insuficiencia cardiaca refractaria: oral, IV: se utilizaron dosis de hasta 8 g/día.

Ancianos, oral, IM, IV: inicial: 20 mg/día; aumentar poco a poco hasta alcanzar la respuesta deseada.

**Ajuste de dosis/comentario en disfunción renal:**

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Insuficiencia renal aguda: se utilizaron dosis altas (de hasta 1 a 3 g/día vía oral/IV) para iniciar la respuesta deseada; evitar su uso en estados oligúricos.

**Ajuste de dosis/comentario en disfunción hepática:** disminución del efecto natriurético con mayor sensibilidad a la hipopotasemia y la depleción de volumen en presencia de cirrosis; vigilar los efectos, sobre todo con dosis altas.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la furosemida o cualquier otro componente de la fórmula; anuria.

#### Precauciones:

**[Advertencia en la caja de EU]:** si se da en cantidades excesivas, la furosemida, a semejanza de otros diuréticos de asa, puede llevar a la diuresis intensa, que causa una depleción de líquidos y electrolitos; se requieren supervisión médica y valoración de las dosis estrechas. Vigilar y corregir los trastornos electrolíticos; ajustar la dosis para evitar la deshidratación. Cuando hay consumo excesivo de electrolitos, no se debe iniciar el tratamiento, a menos que los electrolitos séricos, en especial el potasio, se normalicen. Evitar los desequilibrios de electrolitos y acidobásico antes del inicio del tratamiento cuando se presente coma hepático. La administración concomitante de antihipertensivos puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Vigilar el estado de líquidos y la función renal en un intento por prevenir la oliguria, azoemia y los aumentos reversibles de BUN y creatinina; se requiere supervisión médica estrecha de la diuresis intensiva. Su rápida administración IV, la insuficiencia renal, las dosis excesivas y el uso concomitante de otras toxinas auditivas se relacionan con ototoxicidad. Se comunicó hiperuricemia asintomática con su uso; rara vez puede precipitarse una crisis de gota. A veces ocurre fotosensibilización.

Utilizar con precaución en pacientes con prediabetes o diabetes mellitus; puede observarse un cambio en el control de la glucosa. Usar con cautela en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES); puede causar su exacerbación o activación. Hay similitudes químicas entre las sulfonamidas, sulfonilureas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, las tiazidas y los diuréticos de asa (excepto el ácido etacrínico). Hay riesgo de reacción cruzada en los pacientes con alergia a cualquiera de estos compuestos; evitar su uso con el antecedente de una reacción grave. Suspender si se observan signos de hipersensibilidad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de furosemida con cualquiera de los siguientes: ácido etacrínico.*



### **Aumento del efecto/toxicidad**

*La furosemida puede aumentar las concentraciones/efectos de:* inhibidores de ECA; alopurinol; amifostina, aminoglucósidos, antihipertensivos, dofetilida, ácido etacrínico; agentes hipotensores; litio; agentes bloqueadores neuromusculares; rituximab; salicilatos.

*Las concentraciones/efectos de furosemida pueden aumentar por:* corticosteroides (inhalados por vía oral); corticosteroides (sistémicos); diazóxido; hierbas (con propiedades hipotensoras); inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; análogos de la prostaciclina.

### **Disminución del efecto**

*La furosemida puede disminuir las concentraciones/efectos de:* litio; agentes bloqueadores neuromusculares.

*Las concentraciones/efectos de furosemida pueden disminuir por:* aliskirén, secuestradores de ácidos biliares; hierbas (con propiedades hipertensivas); metilfenidato; antiinflamatorios no esteroideos; fenitoína; salicilatos; yohimbina.

### **Otras interacciones:**

Antidiabéticos: puede disminuir la tolerancia a la glucosa.  
Cefaloridina o cefalexina: puede producirse nefrotoxicidad.  
Colestiramina o colestipol: pueden disminuir la biodisponibilidad de la furosemida.  
Digoxina: la hipopotasemia inducida

por la furosemida puede predisponer a toxicidad por la digoxina.

Derivados del ácido fibríco: pueden aumentarse los niveles sanguíneos de furosemida y derivados de ácido fibríco (clofibrato y el fenofibrato).

La indometacina y otros AINES: pueden reducir el efecto natriurético e hipotensor de la furosemida.  
Metformina: puede disminuir las concentraciones de furosemida.  
Medicamentos ototóxicos (aminoglucósidos, cisplatino): El uso concomitante con furosemida puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, especialmente en pacientes con disfunción renal.  
Fenobarbital o fenitoína puede reducir la respuesta diurética a la furosemida.

### **EFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Frecuencia indefinida.

Cardiovasculares: hipotensión aguda, aortitis crónica, angeítis necrosante, hipotensión ortostática, vasculitis.

Sistema nervioso central: mareo, fiebre, cefalea, encefalopatía hepática, euforia, inquietud, vértigo.

Dermatológicas: penfigoide buloso, vasculitis cutánea, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, prurito, púrpura, exantema, urticaria.

Endocrinas y metabólicas: prueba de tolerancia a la glucosa alterada, gota, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipnantremia, alcalosis metabólica.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Gastrointestinales: anorexia, estreñimiento, cólicos, diarrea, náusea, irritación gástrica y oral, pancreatitis, vómito.

Genitourinarias: espasmo vesical, frecuencia urinaria.

Hematológicas: agranulocitosis (poco frecuente), anemia, anemia aplásica (poco frecuente), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: ictericia colestásica intrahepática, hepatitis isquémica.

Locales: dolor en el sitio de inyección (después de la aplicación IM), tromboflebitis.

Neuromusculares y esqueléticas: espasmo muscular, parestesias, debilidad.

Oculares: visión borrosa, xantopsia.

Óticas: alteración auditiva (reversible o permanente con la administración IV o IM rápida), acúfenos.

Renales: nefritis intersticial alérgica, descenso de la tasa de filtración glomerular y el riego sanguíneo renal (debido a diuresis excesiva), glucosuria, aumento transitorio del BUN.

Misceláneo: anafilaxia (rara), exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

**Administración:** inyección IM en un músculo relativamente grande (p. ej. Las nalgas); no administrar vía IV, subcutánea, o intraarterial. Puede suministrarse como 1 sola inyección de 5 mL o 2 de 2.5 mL simultáneas.

#### REFERENCIAS:

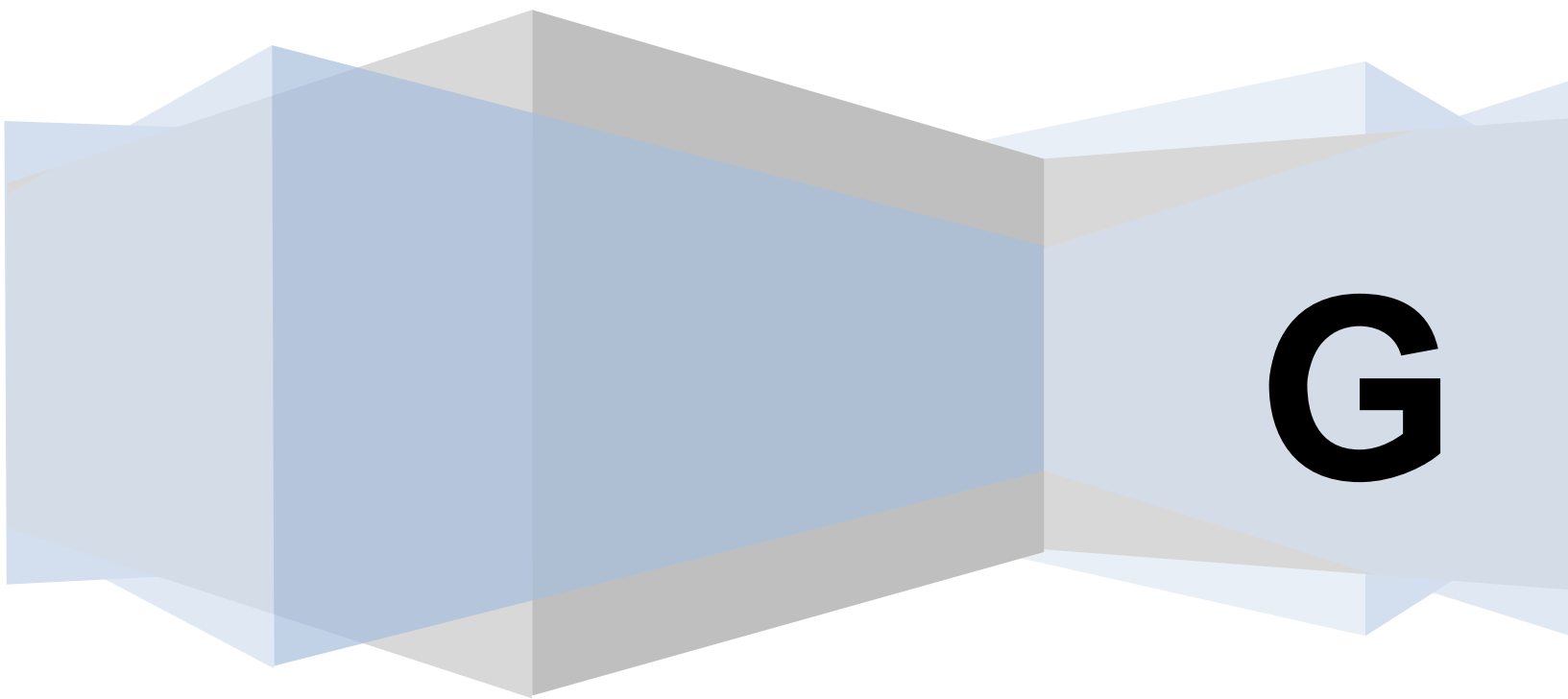
1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.765-767..
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp.1292.
3. Leikin; J. & (2008). Poisoning and Toxicology Handbook. New York: Informa Healthcare. Pp. 328.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** excreción en la leche materna desconocida/contraindicada.

**Estabilidad:** almacenar en refrigeración entre 2 y 8 °C.



## GABAPENTINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Gabapentina.

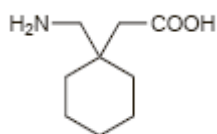
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Ácido acético 1-(Aminometil)ciclohexano.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Anticonvulsivante.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Complementario para el tratamiento de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes > 12 años de edad con epilepsia; complemento para el tratamiento de las convulsiones parciales en pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad; tratamiento de la neuralgia posherpética (NPH) en adultos.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El efecto de la gabapentina puede producirse como resultado de una

acción farmacológica retardada o indirecta, hasta ahora desconocida. Se ha sugerido efecto sobre un sistema de transporte neuronal de L-aminoácidos. Carece de efectos sobre receptores GABA, benzodiazepínicos o ureidos. No afecta la recaptación de GABA.

La gabapentina ejerce acciones farmacológicas en diferentes estructuras que participan en la transmisión nociceptiva. Acciones sobre la transmisión excitatoria por glutamato o inhibitoria por GABA. La unión a canales de calcio y la activación de canales de potasio pueden tener papel relevante en disminución de la hiperexcitabilidad presente en las condiciones clínicas en que es utilizada.

La gabapentina influye la síntesis de glutamato e inhibe su liberación.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La gabapentina se absorbe en el tracto gastrointestinal por medio de un mecanismo saturable. Después de múltiples dosis las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente dentro de 2 a 3 h de una dosis y el estado de equilibrio alcanzado al cabo de 1 a 2 días. La gabapentina no se metaboliza apreciablemente y la mayor parte de la dosis se excreta inalterada en la orina y el resto en las heces. La gabapentina es ampliamente distribuida por todo el cuerpo, sino la unión a proteínas



plasmáticas es mínima. La vida media de eliminación se ha informado de que alrededor de 5 a 7 h. Se excreta en la leche materna.

## DOSIS<sup>2</sup>:

### Niños: anticonvulsiva:

- 3 a 12 años: inicial: 10 a 15 mg/kg/día en 3 dosis al día; ajustar en forma gradual hasta la dosis más eficaz hasta por ~ 3 días; en los estudios clínicos se toleraron dosis de hasta 50 mg/kg/día.
- 3 a 4 años: dosis eficaz: 40 mg/kg/día en 3 dosis al día.
- $\geq 5$  a 12 años: dosis eficaz: 25 a 35 mg/kg/día en 3 dosis al día.

Véase **Nota** en la dosificación de adultos.

### Niños > 12 años y adultos:

- Anticonvulsiva: inicial: 300 mg 3 veces/día; si es necesario la dosis puede aumentarse hasta 1800 mg/día. Se toleraron dosis de hasta 2400 mg/día en los estudios clínicos a largo plazo, y de hasta 3600 mg/día en los de corto plazo.

**Nota:** si se interrumpe la gabapentina o si se añade otro anticonvulsivo al tratamiento, se debe hacer de forma lenta durante un mínimo de 1 semana.

- Dolor (uso no autorizado): los límites de dosificación más comunes han sido de 300 a 1800 mg/día administrados en 3 dosis al día.

### Adultos:

- Neuralgia posherpética o el dolor neuropático: día 1: 300 mg; día 2: 300 mg 2 veces/día; día 3: 300 mg 3 veces/día; la dosis puede aumentarse de manera gradual, según sea necesario, para aliviar el dolor (límites: 1800 a 3600 mg/día; las dosis diarias > 1800 mg por lo general, no muestran mayor beneficio).
- Síntomas vasomotores relacionados con la menopausia: 300 mg, 3 veces/día.

**Ancianos:** los estudios en pacientes de edad avanzada mostraron una disminución de la depuración conforme avanza la edad. Es muy probable que esto se deba a disminución de la función renal relacionada con la edad; pueden requerirse reducciones de la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** niños  $\geq 12$  años y adultos: véase cuadro.

### Hemodiálisis: dializable

Ajustes de dosis de gabapentina en presencia de disfunción renal.

Depuración de creatinina (mL/min)	Límites de dosis diarias
$\geq 60$	300-1200 mg 3 veces/día
> 30-59	200-700 mg 2 veces/día
> 15-29	200-700 mg diarios
15 <sup>1</sup>	100-300 mg diarios
Hemodiálisis <sup>2</sup>	125-350 mg





$Cl_{cr} < 15$  mL/min: reducir la dosis diaria en relación con la depuración de creatinina.

Dosis única complementaria que se administra después de cada 4 h de hemodiálisis.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la gabapentina o cualquier componente de la formulación.

#### Parámetros de vigilancia

Estar alerta de las cifras séricas del tratamiento concomitante con anticonvulsivos; tendencia al suicidio (p.ej., ideas suicidas, depresión, cambios conductuales).

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

La gabapentina puede aumentar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); depresores del SNC; metotrimoprazina.

Las concentraciones/efectos de gabapentina pueden aumentar por: metotrimoprazina.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de gabapentina pueden disminuir por: ketorolaco (sistémico); mefloquina.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar etanol (puede aumentar la depresión del SNC).

Alimentos: no cambia la velocidad o el grado de absorción.

Herbolaria/nutracéuticos: evitar la primarrosa nocturna. Evitar valeriana, hierba de San Juan, kava kava, centella asiática (puede aumentar la depresión del SNC).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

#### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: somnolencia (20%; niños 8%), mareo (17 a 28%; niños 3%), ataxia (13%), fatiga (11%).

Misceláneo: infección viral (niños 11%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema periférico (2 a 8%), vasodilatación (1%).

Sistema nervioso central: fiebre (niños 10%), hostilidad (niños 8%), labilidad emocional (niños 4%), fatiga (niños 3%), cefalea (3%), ataxia (3%), anomalías del pensamiento (2 a 3%; niños 2%), amnesia (2%), depresión (2%), disartia (2%), nerviosismo (2%), anomalías de coordinación (1 a 2%), contracciones (1%), hiperestesia (1%).

Dermatológicas: prurito (1%), exantema (1%).

Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia (1%).

Gastrointestinales: diarrea (6%), náusea/vómito (3 a 4%; niños 8%), dolor abdominal (3%), xerosomía (2 a 5%), estreñimiento (2 a 4%), aumento de peso (adultos y niños 2 a 3%), dispepsia (2%), flatulencia (2%), resequeidad faríngea (2%), anomalías dentales (2%), estimulación del apetito (1%).

Genitourinarias: impotencia (2%).



Hematológicas: leucopenia (1%), disminución de leucocitos (1%).

Neuromusculares y esqueléticas: temblor (7%), debilidad (6%), hipercinesia (niños 3%), trastornos de la marcha (2%), dolor dorsal (2%), mialgias (2%), fracturas (1%).

Oculares: nistagmo (8%), diplopía (1 a 6%), visión borrosa (3 a 4%), conjuntivitis (1%).

Óticas: otitis media (1%).

Respiratorias: rinitis (4%), bronquitis (niños 3%), infecciones respiratorias (niños 3%), faringitis (1 a 3%), tos (2%).

Misceláneo: infección (5%).

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

El uso de antiepilépticos se relaciona con un mayor riesgo de conductas/pensamientos suicidas (sin importar la indicación); se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión, tendencias suicidas y otros cambios de la conducta inusuales durante el tratamiento, con la instrucción de informar a su médico de inmediato si se presentan síntomas. Evitar la interrupción brusca, puede precipitar crisis convulsivas; usar con cuidado en pacientes con disfunción renal grave; los estudios en ratas macho muestran un vínculo con el adenocarcinoma pancreático (implicación clínica desconocida). Puede causar depresión del SNC, que afecta las habilidades físicas o mentales. Se debe precaver a los pacientes acerca de la realización de tareas que requieren un estado

de alerta mental (p.ej., operar maquinaria o conducir). Se puede potenciar sus efectos con otros medicamentos sedantes o etanol. Los pacientes pediátricos (3 a 12 años de edad) tienen mayor incidencia de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central, incluidos labilidad emocional, hostilidad, trastornos del pensamiento e hipercinesia. No se han establecido la seguridad y eficacia en < 3 años de edad.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado antes de pasar 1 de su ingestión.

Mejora de la eliminación: la administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser útil, la hemodiálisis es útil.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 482-484.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. J. Leinkin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 329.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GALANTAMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Galantamina.

relacionada a la enfermedad de Parkinson; demencia con cueros de Lewy, desórdenes neuromusculares.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Hidrobromuro de (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzacepin-6-ol.

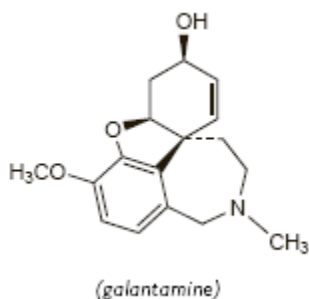
### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La galantamina es un alcaloide terciario, inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. En adición, galantamina aumenta las acciones intrínsecas de la acetilcolina sobre el receptor nicotínico, probablemente a través de la unión al sitio alostérico del receptor. Como consecuencia, un aumento en la actividad del sistema colinérgico se asocia con una mejoría en las funciones cognitivas en los pacientes con demencia tipo Alzheimer.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Inhibidor reversible (central) de la acetilcolinesterasa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

La galantamina es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 h después de la ingestión de las formulaciones convencionales, con las formulaciones de liberación modificada, las concentraciones máximas se producen alrededor de 4 a 5 h después de una dosis y son algo más bajas. La biodisponibilidad oral absoluta de la galantamina es de aproximadamente 90%. La presencia de alimentos retrasa la

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la demencia leve a moderada en la enfermedad de Alzheimer.

### Uso no autorizado/de investigación

Demencia intensa relacionada con la enfermedad de Alzheimer; demencia leve a moderada



velocidad de absorción, aunque el grado de absorción no se ve afectado. La unión a proteínas es alrededor del 18%. La galantamina se metaboliza parcialmente por las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4, una serie de metabolitos activos se forman. La vida media de eliminación es de aproximadamente 7 a 8 h. Después de 7 días, la mayoría de una sola dosis oral se recupera en la orina con hasta aproximadamente 6% detectado, en las heces; aproximadamente 20 a 30% de la dosis se excreta en la orina como galantamina inalterada. La eliminación es 20% menor en mujeres que en hombres y menor de 25% en los metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos.

## DOSIS<sup>2</sup>:

### Oral: adultos:

**Nota:** la solución oral y las tabletas se deben tomar con el desayuno y la cena; la cápsula debe ingerirse con el desayuno. Si el tratamiento se interrumpe durante 3 o más días, reiniciar con la dosis más baja y aumentar hasta la actual.

- Tableta o solución de liberación inmediata: demencia de Alzheimer leve a moderada: Inicial: 4 mg 2 veces/día durante 4 semanas; si se tolera, aumentar a 8 mg 2 veces/día durante  $\geq 4$  semanas; si se tolera, aumentar hasta 12 mg 2 veces/día.  
Rango: 16 a 24 mg/día en dosis divididas.

- Cápsula de liberación prolongada: inicial: 8 mg 1 vez/día durante 4 semanas; si se tolera, aumentar a 16 mg 1 vez/día durante  $\geq$  semanas; si se tolera, aumentar hasta 24 mg 1 vez/día.  
Rango: 16 a 24 mg 1 vez/día.

### **Cambio a galantamina de otros inhibidores de la colinesterasa:**

los pacientes que experimenten baja tolerancia con donezepil o rivastigmina debe esperar hasta que desaparezcan los efectos secundarios o permitir un período de eliminación de 7 días antes del comienzo de la galantamina. Los pacientes que no experimenten efectos secundarios con donezepil o rivastigmina pueden comenzar el tratamiento con galantamina el día posterior a la interrupción de los anteriores.

**Ancianos:** no es necesario ajustar la dosis.

### **Ajuste de dosis en disfunción renal:**

- Disfunción renal moderada: dosis máxima: 16 mg/día.
- Disfunción renal grave ( $Cl_{cr} < 9$  mL/min): no se recomienda su uso.

### **Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

- Disfunción hepática moderada: dosis máxima: 16 mg/día.
- Disfunción hepática grave: no se recomienda su uso.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la galantamina o cualquier componente de la formulación; disfunción hepática grave; disfunción renal grave ( $Cl_{cr} < 9$  mL/min).

### Parámetros de vigilancia

Estado mental.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

La galantamina puede aumentar las concentraciones/efectos de: antipsicóticos; bloqueadores beta; agonistas colinérgicos; succinilcolina.

Las concentraciones/efectos de galantamina puede aumentar por: corticosteroides (sistémicos), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

### Disminución del efecto

La galantamina puede aminorar las concentraciones/efectos de: anticolinérgicos; agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes).

Las concentraciones/efectos de galantamina puede disminuir por: anticolinérgicos; peginterferón alfa-2b.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: Puede aumentar los efectos adversos en el SNC.

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las

cifras séricas de galantamina; evitar el uso concomitante.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### Mayor al 10%:

Gastrointestinales: náusea (6 a 24%), vómito (4 a 13%), diarrea (6 a 12%).

### 1 a 10%:

Cardiovasculares: bradicardia (2 a 3%), síncope (0.4 a 2.2%: relacionado con la dosis), dolor torácico ( $\geq 1\%$ ).

Sistema nervioso central: mareo (9%), cefalea (8%), depresión (7%), fatiga (5%), insomnio (5%), somnolencia (4%).

Gastrointestinales: anorexia (7 a 9%), disminución de peso (5 a 7%), dolor abdominal (5%), dispepsia (5%), flatulencia ( $\geq 1\%$ ).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (8%), hematuria ( $< 1$  a 3%), incontinencia ( $\geq 1\%$ ).

Hematológicas: anemia (3%).

Neuromusculares y esqueléticas: temblor (3%).

Respiratorias: rinitis (4%).

**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** agresividad, aumento de la fosfatasa alcalina, afasia, apraxia, ataxia, fibrilación auricular, bloqueo AV, bloqueo de rama, convulsiones, deshidratación, delirium, diverticulitis, disfagia, epistaxis, perforación esofágica, fiebre, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca, hiper/hipocinesia, hipopotasemia, hipotensión, malestar general,



melena, MI, palpitaciones, reacción paranoica, parestesia, paroniria, hipotensión postural, púrra, prolongación del intervalo QT, hemorragia rectal, cálculos renales, insuficiencia renal (debida a deshidratación), evento vascular cerebral, suicidio, taquicardia suraventricular, inversión de la onda T, trombocitopenia, TIA, taquicardia ventricular, vértigo, debilidad.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Tener cuidado en pacientes con retrasos de la conducción supraventricular (sin un marcapasos funcional in situ); en las pautas de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se considera a la bradicardia una contraindicación relativa del uso de inhibidores de la colinesterasa de acción central. Usar con cautela en pacientes que toman medicamentos que retardan la conducción a través de los nódulos SA o AV. Precaución en presencia de enfermedad ulceropéptica (o en pacientes con riesgo); trastornos convulsivos; asma; EPOC; disfunción hepática de leve a moderada; disfunción renal moderada. Puede causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Puede exagerar los efectos de bloqueo neuromuscular de la succinilcolina y agentes similares. Puede provocar náusea, vómito, diarrea, disminución de peso y

anorexia. No se han establecido la seguridad y eficacia en niños.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 366.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 789-771.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GEMCITABINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Gemcitabina.

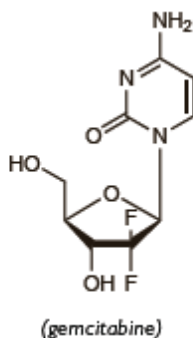
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Clorhidrato de difluorocitidina 4-Amino-1-(2-deoxi-2,2-difluoro-β-D-ribofuranosil)pirimidina-2(1H)-ona clorhidrato de; 2'-Deoxi-2',2'.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico antimetabolito (pirimidina).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de cáncer de mama metastásico; cáncer pulmonar avanzado localmente o no microcítico, cáncer de páncreas; recaídas del cáncer avanzado de ovario.

### Uso no autorizado/de investigación

Tratamiento del cáncer vesical, cáncer cervicouterino, enfermedad de Hodking, linfoma No Hodking, cáncer pulmonar microcítico, cáncer hepatobiliar mesotelioma pleural maligno.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La gemcitabina es específica en el ciclo celular actuando en la fase S, eliminando las células que se encuentran en síntesis de ADN (fase S) y bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S.

La gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasas a difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de la gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCDP y del dFdCTP. Primero, el dFdCOP inhibe a la ribonucleótido-reductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis del ADN.

La inhibición de esta enzima por el dFdCDP, causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, y especialmente en aquella del dCTP. Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación al ADN (autopotenciación). De este modo,



la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN.

El ADN polimerasa épsilon es fundamentalmente incapaz de remover la gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN.

Luego que la gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleótido adicional se agrega a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN (terminación encubierta de la cadena). Después de la incorporación al ADN, la gemcitabina aparece luego para inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Después de dosis por vía intravenosa de gemcitabina se elimina rápidamente de la sangre y es metabolizada por la citidina deaminasa en el hígado, los riñones, la sangre y otros tejidos. El aclaramiento es aproximadamente un 25% menor en mujeres que en hombres. Casi la totalidad de la dosis se excreta en la orina como 2'-desoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), sólo el 1% se encuentra en las heces. El metabolismo intracelular produce mono-, di-, y metabolitos trifosfato, estos dos últimos activos. La vida media de gemcitabina se encuentra entre los rangos de 42 a 94 min dependiendo de la edad y el género. La semivida

intracelular del trifosfato se afirma que va desde 0.7 a 12 h.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Consultar protocolos individuales.  
**Nota:** se demostró que la prolongación del tiempo de infusión > 60min y el suministro más frecuente que 1 vez/semana aumentan la toxicidad IV.

- Cáncer de páncreas: inicial: 1000 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 7 semanas, seguidas e 1 descanso, luego cada semana durante 3 semanas de cada mes. Ajuste de dosis: los pacientes que concluyan 1 ciclo completo de tratamiento pueden ser objeto de aumento de la dosis en 25% en ciclos subsecuentes, siempre y cuando la cifra nadir absoluta de granulocitosis (AGC) sea > 1500 x 10<sup>6</sup>/L, y que la toxicidad no hematológica sea menor que la de grado 1 de la OMS. Si se tolera la dosificación aumentada (con los mismos parámetros) la dosis en ciclos sucesivos podrá volver a incrementarse en 20%.
- Cáncer de pulmón no microcítico: 1000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15, repetir el ciclo cada 28 días o 1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1y 8, repetir el ciclo cada 21 días.
- Cáncer de mama: 1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1y 8; repetir el ciclo cada 21 días.
- Cáncer de ovario: 1000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1y 8; repetir el ciclo cada 21 días.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



- Cáncer de vejiga (uso no autorizado):  
IV: 1000 mg/m<sup>2</sup> 1 vez/semana durante 3 semanas; repetir el ciclo cada 4 semanas.  
Instilación intravesical; 2000 mg (en 100 mL de NS; mantener por 1 h) 2 veces/semana durante 3 semanas; repetir el ciclo cada 4 semanas durante al menos 2 ocasiones.
- Mesotelioma pleural maligno (uso no autorizado): en combinación con cisplatino: 1000 mg/m<sup>2</sup>/dosis en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1250 mg/m<sup>2</sup>/dosis en los días 1 y 8 cada 3 semanas.

**Ajuste de dosis por toxicidad:**

- Cáncer pancreático: toxicidad hematológica:  
ACG  $\geq 1000 \times 10^6/L$  y cifra de plaquetas  $\geq 100000 \times 10^6/L$ : administrar 100% de la dosis completa.  
ACG de 500 a 999  $\times 10^6/L$  y cifra de plaquetas  $\geq 50000$  a 90000  $\times 10^6/L$ : administrar 100% de la dosis completa.  
ACG  $< 500 \times 10^6/L$  y cifra de plaquetas  $< 50000 \times 10^6/L$ : suspender la dosis.
- Cáncer de pulmón o microcítico: Toxicidad hematológica: consultar las directrices para el cáncer de páncreas. La dosis de cisplatino también puede necesitar ajuste.  
Toxicidad no hematológica grave (grados 3 o 4) (excepto alopecia, náusea y vómito): evitar o disminuir la dosis 50%.
- Cáncer de mama:

Toxicidad hematológica: los ajustes se basan en la cifra de granulocitos y plaquetas en el día 8:

ACG  $\geq 1200 \times 10^6/L$  y cifra de plaquetas  $> 75000 \times 10^6/L$ : administrar 100% de la dosis completa.

ACG de 1000 a 1199  $\times 10^6/L$  o cifra de plaquetas de 50000 a 75000  $\times 10^6/L$ : administrar 75% de la dosis completa.

ACG  $< 700 \times 10^6/L$  o cifra de plaquetas  $< 50000 \times 10^6/L$ : evitar la dosis.

Toxicidad no hematológica grave (grados 3 o 4) (excepto alopecia, náusea y vómito): evitar o disminuir la dosis 50%. La dosis de paclitaxel también puede necesitar ajuste.

- Cáncer de ovario:

Toxicidad hematológica: los ajustes se basan en la cifra de granulocitos y plaquetas en el día 8:

ACG  $\geq 1500 \times 10^6/L$  y cifra de plaquetas  $\geq 100000 \times 10^6/L$ : administrar 100% de la dosis completa.

ACG de 1000 a 1499  $\times 10^6/L$  y/o cifra de plaquetas de 75000 a 99999  $\times 10^6/L$ : administrar 50% de la dosis completa.

ACG  $< 1000 \times 10^6/L$  y/o cifra de plaquetas  $< 75000 \times 10^6/L$ : evitar la dosis.

Toxicidad no hematológica grave (grados 3 o 4) (excepto alopecia, náusea y vómito): evitar o disminuir la dosis 50%. La dosis de carboplatino también puede necesitar ajuste.

Ajuste de dosis para ciclos posteriores:



ACG < 500 x 10<sup>6</sup>/L por más de 5 días, ACG < 100 x 10<sup>6</sup>/L durante > 3 días, neutropenia febril, cuenta de plaquetas < 25000 x 10<sup>6</sup>/L, retraso del ciclo > 1 semana debido a toxicidad: reducir la gemcitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8.

Para la recurrencia de cualquiera de las toxicidades mencionadas tras reducir la dosis inicial:

Administrar gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 solo en el ciclo subsiguiente.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** la etiqueta aprobada por la FDA no contiene pautas de ajuste de la dosificación; usar con precaución. La gemcitabina no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal significativa.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** la etiqueta aprobada por la FDA no contiene las pautas de ajuste de la dosificación; utilizar con cautela. La gemcitabina no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática importante. Algunos clínicos usaron las siguientes directrices: bilirrubina sérica > 1.6 mg/dL: usar una dosis inicial de 800 mg/m<sup>2</sup>.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la gemcitabina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

**Parámetros de vigilancia:**  
CBC con diferencial y determinación de plaquetas (antes de cada dosis),

pruebas de función hepática y renal (antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces); cuantificación de electrolitos, como potasio, magnesio y calcio (cuando es tratamiento combinado con cisplatino).

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

##### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de gemcitabina con cualquiera de los siguientes: BCG, natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (atenuadas).

##### Aumento del efecto/toxicidad

La gemcitabina puede aumentar las concentraciones/efectos de: bleomicina; fluorouracilo; fluorouracilo (sistémico); fluorouracilo (tópico); leflunomida; natalizumab; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de gemcitabina pueden aumentar por: pimecrolimus; tacrolimus (tópico); trastazumab.

##### Disminución del efecto

La gemcitabina puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG, vacunas (vivas); vacunas (inactivadas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de gemcitabina pueden disminuir por: equinácea.

##### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar etanol (debido a la irritación GI).



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### Mayor al 10%:

Cardiovasculares: edema periférico (20%), edema (13%).

Sistema nervioso central: dolor (10 a 48%), fiebre (30 a 41%), somnolencia (5 a 11%).

Dermatológicas: exantema (24 a 30%), alopecia (15 a 18%), prurito (13%)

Gastrointestinales: náusea/vómito (64 a 71%; grado 3/4: 1 a 13%), estreñimiento (10 a 31%), diarrea (19 a 30%), estomatitis (10 a 14%).

Hematológicas: anemia (65 a 73%; grado 4: 1 al 3%), leucopenia 62 a 71%; grado 4:  $\leq$  1%), neutropenia (61 a 63%; grado 4: 6 a 7%), trombocitopenia (24 a 47%; grado 4:  $\leq$  1%). Hemorragia (4 a 17%; grados 3/4:  $<$  1 a 2%); la mielosupresión constituye la toxicidad limitante de la dosis.

Hepáticas: elevación de las transaminasas (67 a 78%; grados 3/4: 1 a 12%), aumento de la fosfatasa alcalina (55 a 77%; grados 3/4: 12 a 16%), aumento de la bilirrubina (1 a 26%; grados 3/4:  $<$  1 a 6%).

Renales: proteinuria (10 a 45%; grados 3/4:  $<$  1%), hematuria (13 a 35%; grados 3/4:  $<$  1%), aumento de BUN (8 a 16%; grados 3/4: 0%).

Respiratorias: disnea (6 a 23%).

Misceláneo: síndrome tipo influenza (19%), infección (8 a 16%; grados 3/4:  $<$  1 a 2%).

### 1 a 10%:

Locales: reacciones en el sitio de inyección (4%).

Neuromusculares y esqueléticas: parestesias (2 a 10%)

Renales: aumento de la creatinina (2 a 8%)

Respiratorias: broncoespasmo ( $<$  2%).

### Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales; rara vez comunicadas con el uso en monoterapia o con el tratamiento combinado):

síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, reacción anafiláctica, anorexia, arritmias, exantemas ampulosos, celulitis, evento vascular cerebral, CHF, escalofríos, tos, descamación, diaforesis, gangrena, aumento de GGT, cefalea, síndrome urémico hemolítico (HUS), reacción hepatotoxicidad (rara), hipertensión, insomnio, neumonitis intersticial, disfunción hepática, malestar general, MI, vasculitis periférica, petequias, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, memoria de radiación, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, rinitis, septicemia, arritmia supraventricular, delirio.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Agente peligroso –tomar las precauciones adecuadas para su manipulación y eliminación. Se ha mostrado que el tiempo de infusión  $>$  60 min y las dosis más frecuentes que la semanal aumentan la



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



toxicidad. La gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia); la mielosupresión constituye normalmente la toxicidad limitante de la dosis. La gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica. Se produjo toxicidad pulmonar; interrumpir el fármaco si es grave. Se detectó la presencia de síndrome urémico hemolítico; vigilar en busca de pruebas de hemólisis microangiopática (elevación de la bilirrubina o LDH, reticulocitosis, trombocitopenia grave o insuficiencia renal); emplear con cautela en pacientes con disfunción renal preexistente. Se observó hepatotoxicidad grave. Tener cuidado en presencia de disfunción hepática (antecedentes de cirrosis, hepatitis o alcoholismo) o en pacientes con metastásis hepáticas; puede llevar a la exacerbación de la disfunción hepática. Utilizar con precaución con la radioterapia concomitante; se ha informado toxicidad por radiación con su administración concomitante y no concomitante; puede tener actividad radiosensibilizante cuando se suministra gemcitabina y radioterapia con  $\leq 7$  días de diferencia; no se ha determinado el esquema óptimo de tratamiento combinado para todos los tipos de tumores. Usar con cuidado en ancianos; la depuración es afectada por la edad. No se ha establecido su eficacia en niños.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 775-777.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 727-728.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GEMFIBROZILO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Gemfibrozilo.

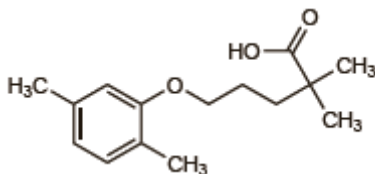
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Ácido valérico 2,2-dimetil-5-(2,5-xililoxi).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agentes antilipémicos diversos.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la hipertrigliceridemia en la hiperlipidemia de Fredrickson tipos IV y V de los pacientes que corren un mayor riesgo de pancreatitis y no han respondido a la intervención dietética; para disminuir el riesgo de aparición de CHD en la enfermedad de Fredrickson tipo IIb en individuos sin antecedentes o síntomas de CHD que no han respondido a intervenciones dietéticas u otras (incluido el tratamiento

farmacológico) y que presentan disminución de HDL, aumento de LDL, y aumento de triglicéridos.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El gemfibrozilo disminuye fundamentalmente las VLDL (triglicéridos) y el colesterol LDL. Además tiene el particular efecto de elevar los niveles de colesterol HDL. El mecanismo de acción es múltiple. Entre los hechos concretos y demostrados está que:

- En seres humanos: inhibe la lipólisis periférica. Disminuye la captación hepática de ácidos grasos libres y por lo tanto disminuye la producción hepática de triglicéridos (que forman las VLDL). Además, inhibe las síntesis de apoproteína de VLDL. Estos 2 últimos mecanismos explican su gran capacidad de disminuir los triglicéridos y VLDL.
- Estudios en animales de experimentación: Aumenta la producción de colesterol HDL (lo que ha sido corroborado últimamente en ensayos clínicos). Reduce la incorporación de ácidos grasos de cadena larga a los triglicéridos recién formados. Acelera la remoción del colesterol desde el hígado. Aumenta la excreción del colesterol a través de las heces. Se han comparado los efectos de gemfibrozilo y clofibrato en el tratamiento de hiperlipidemias en diabéticos y los triglicéridos fueron reducidos un 40% por el



gemfibrozilo contra un 5% por el clofibrato.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El gemfibrozilo se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad es cercana al 100% y es mayor cuando se toma gemfibrozilo 30 minutos antes de comer. El pico de las concentraciones en plasma ocurre dentro de 1 a 2 h, la vida media es de aproximadamente 1.5 h. La unión a proteínas plasmáticas de gemfibrozilo es alrededor del 98%. Alrededor del 70% de la dosis se excreta en la orina, principalmente como conjugados glucurónidos de gemfibrozilo y sus metabolitos, se excreta poco en las heces.

### DOSIS<sup>2</sup>:

**Adultos:** oral: 600 mg 2 veces/día; administrar 30 min antes del desayuno y la comida.

#### Ajuste de dosis en disfunción renal:

- Disfunción leve a moderada: tener precaución; se ha reportado deterioro de la función renal en pacientes con creatinina sérica basal > 2 mg/dL.
- Disfunción grave: su uso está contraindicado.
- Hemodiálisis: no se elimina por hemodiálisis; no se necesita dosis complementaria.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** su uso está contraindicado.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al gemfibrozilo o a cualquiera de los componentes de la formulación; disfunción renal o hepática grave; cirrosis biliar primaria; enfermedad preexistente de la vesícula biliar; uso concomitante con repaglinida.

#### Parámetros de vigilancia

Colesterol sérico, CBC y pruebas de función hepática periódicas (primer año).

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Gemfibrozilo puede aumentar las concentraciones/efectos de: agentes antidiabéticos (tiazolidindionas); carvedilol; colchicina; ezetimiba; inhibidores de la reductasa de HMG-CoA; repaglinida; sulfonilureas; treprostinil; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos del gemfibrozilo pueden aumentar por: ciclosporina, ciclosporina (sistémica).

#### Disminución del efecto

Gemfibrozilo puede disminuir las concentraciones/efectos de: clopidogrel; ciclosporina, ciclosporina (sistémica).



Las concentraciones/efectos de gemfibrozilo pueden disminuir por: secuestradores de ácidos biliares.

### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: evitar etanol para disminuir los triglicéridos.

Alimentos: la AUC del gemfibrozilo disminuye cuando se administra después de ingerir alimentos.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:**

Posible resultado falso positivo en prueba de orina para los cannabinoides que utilizan el método OnTrak TesTcup.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

#### **Mayor al 10%:**

Gastrointestinales: dispepsia (20%).

#### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: fibrilación auricular (1%).

Sistema nervioso central: fatiga (4%), vértigo (2%).

Dermatológicas: eccema (2%), exantema (2%).

Gastrointestinales: dolor abdominal (10%), náusea/vómito (3%).

#### **Menor a 1% o informes de casos con probable causalidad (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

Aumento de fosfatasa alcalina, anemia, angioedema, artralgias, aumento de la bilirrubina, visión borrosa, hipoplasia de médula ósea, colestiasis, colecistitis, ictericia

colestática, aumento de la dosdocinasa de creatinina, depresión, dermatitis exfoliativa, cefalea, hipoestesias, hipopotasemia, impotencia, edema laríngeo, leucopenia, disminución de la libido, mialgias, miastenia, miopatía, nefrotoxicidad, dolor en las extremidades, parestesias, neuritis periférica, prurito, fenómeno de Raynaud, rabdomiólisis, somnolencia, sinovitis, desgeusia, aumento de transaminasas, urticaria.

Informe donde no se ha establecido relación causal: alopecia, anafilaxia, cataratas, colitis, confusión, disminución de la fecundidad (masculina), síndrome arecido al lupus inducido por medicamentos, extrasístoles, hepatoma, hemorragia intracraneal, pancreatitis, enfermedad vascular periférica, fotosensibilidad, ANA positivos, disfunción renal, edema retiniano, crisis convulsivas, síncope, trombocitopenia, vasculitis, disminución de peso.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

#### **Factor de riesgo durante el embarazo: C.**

Se deben descartar causas secundarias de hiperlipidemia antes del tratamiento. Posible aumento del riesgo del cáncer y colestiasis. Rara vez se detecta anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipoplasia de médula ósea. Se recomienda la vigilancia periódica durante el primer año de tratamiento. Pueden observarse elevaciones de las transaminasas



séricas. Suspender si no se obtiene respuesta de los lípidos. Tener cuidado en la selección de los pacientes; éste no es un fármaco de primera o segunda línea. Otros agentes pueden ser más adecuados. Pueden requerirse ajustes del tratamiento con warfarina cuando su uso es concomitante. Se ha vinculado en raras ocasiones con miositis o rhabdomiólisis; debe vigilarse a los pacientes de forma estrecha. Se debe instruir a los pacientes para comunicar dolor muscular inexplicable, hipersensibilidad, debilidad u orina de color marrón. Tener cuidado al combinar gemfibrozilo con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (pueden dar lugar a la miopatía, rhabdomiólisis). Usar con precaución en pacientes con disfunción renal leve a moderada; contraindicado en aquellos con disfunción grave. Se observó deterioro de la función renal cuando se usa en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dL.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: emesis dentro de los 30 minutos o lavado (a menos de 1 hora)/carbón activado.

Mejora de la eliminación: la administración de dosis múltiples de carbón activado puede aumentar la compensación.

### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1295-1296.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. J. Leikin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 334.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## GENTAMICINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Gentamicina.

tejidos blandos y piel, así como infecciones abdominales y de vías urinarias, septicemia; tratamiento de la endocarditis infecciosa.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Sulfato de gentamicina.

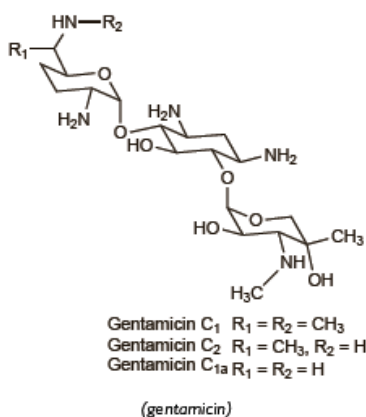
### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido que se obtiene por fermentación de *Micromonospora purpurea*. Mediante inhibición de la síntesis proteica bacteriana la gentamicina ejerce efecto bactericida y actúa contra bacterias grampositivas y gramnegativas por ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa* especies de *Proteus* (positivas al indol y negativas al indol) *Escherichia coli* especies de *Salmonella* y *Shigella* especies de *Klebsiella* *Enterobacter* y *Serratia*.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antibiótico aminoglucósido.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de las infecciones por bacterias susceptibles, con frecuencia por microorganismos gramnegativos que incluyen especies de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* y estafilococos grampositivos; tratamiento de infecciones óseas, infecciones de las vías respiratorias, infecciones de

Acinetobacter clases de estafilococos (inclusive cepas resistentes a penicilina y meticilina) así como *Neisseria gonorrhoeae*. La acción se basa en el enlace del antibiótico a las subunidades 30S de los ribosomas de las bacterias. En infecciones causadas por gérmenes moderadamente susceptibles se recomienda la realización de una prueba de sensibilidad a fin de poder excluir una eventual resistencia. La sensibilidad a la gentamicina puede ser determinada con pruebas de disco o de dilución.



## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La gentamicina y otros aminoglucósidos se absorben mal desde el tracto gastrointestinal, pero son rápidamente absorbidos después de la inyección intramuscular. El pico promedio de concentraciones en plasma es de alrededor de 4 µg/mL, se han alcanzado en pacientes con función renal normal, 30 a 60 minutos después de una dosis intramuscular equivalente a gentamicina 1 mg/kg, que es similar a las concentraciones alcanzadas después de la infusión intravenosa.

Puede haber una variación individual considerable. Varias dosis requieren concentraciones de equilibrio antes de llegar al plasma y esto puede representar la saturación de los sitios de unión en los tejidos del cuerpo como el riñón. La unión de gentamicina a las proteínas plasmáticas es generalmente baja.

En el uso parenteral, la gentamicina y otros aminoglucósidos se difunden sobre todo en los líquidos extracelulares. Sin embargo, existe poca difusión en el líquido cefalorraquídeo y aun cuando las meninges están inflamadas, las concentraciones eficaces no se consiguen, la difusión en el ojo es también pobre.

Los aminoglucósidos difunden fácilmente en la perilinfa del oído interno. Ellos atraviesan la placenta, aunque limitadas cantidades se han notificado en la leche materna.

La absorción sistémica de gentamicina y otros aminoglucósidos se ha reportado después de uso tópico en la piel desnuda y quemaduras y en la instilación, y el riego de las heridas, las cavidades del cuerpo (excepto la vejiga), y las articulaciones.

La vida media de eliminación plasmática de gentamicina se ha reportado que es de 2 a 3 h aunque puede ser considerable en los recién nacidos y pacientes con insuficiencia renal.

Aminoglucósidos como la gentamicina y otros no parece que se metabolizan y se excretan casi sin cambios en la orina por filtración glomerular. En estado estacionario por lo menos 70% de una dosis puede ser recuperado en la orina en 24 h y las concentraciones de orina en exceso de 100 µg/mL puede ser alcanzado.

Sin embargo, la gentamicina y los otros aminoglucósidos parecen que se acumulan en los tejidos del cuerpo, en cierta medida, principalmente en el riñón, aunque el grado relativo a que este puede variar con diferentes aminoglucósidos. La eliminación de estos en los diferentes sitios es lenta y pequeñas cantidades de aminoglucósidos puede ser detectada en la orina hasta 20 días o más después de finalizado el tratamiento. Pequeñas cantidades de gentamicina aparecen en la bilis. La farmacocinética de los aminoglucósidos se ve afectada por muchos factores, que pueden llegar a ser significativa debido a la diferencia relativamente pequeña entre efecto terapéutico y las



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



concentraciones de tóxicos, lo que refuerza la necesidad de para el tratamiento.

- Absorción de los sitios intramusculares pueden reducirse en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en las condiciones que reducen la perfusión, tales como shock, dando lugar a reducirse Las concentraciones plasmáticas también pueden reducirse en pacientes con condiciones que amplían el volumen de líquido extracelular o aumentan el aclaramiento renal incluyendo ascitis, cirrosis, el corazón, el fracaso, la malnutrición, la lesión de la médula espinal, quemaduras, quística la fibrosis, y la leucemia, posiblemente. La eliminación es también aumentada en los consumidores de drogas intravenosas, y en pacientes que tienen fiebre.
- En contraste, insuficiencia renal o aclaramiento renal es reducida por cualquier motivo (p.ej., en recién nacidos con la función renal inmadura, o en los ancianos en los que la función glomerular tiende a disminuir con la edad) puede aumentar las concentraciones plasmáticas notablemente y/o prolongadas vidas medias. Sin embargo, en los recién nacidos las concentraciones iniciales de plasma puede ser en realidad reducidas, debido a un mayor volumen de distribución. En el plasma las concentraciones también pueden ser mayores de lo esperado para una dosis dada en pacientes obesos (en quienes

el volumen extracelular es bajo en relación con el peso), y en pacientes con la anemia. El aclaramiento renal, y por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos pueden variar de acuerdo con un ciclo circadiano y se ha sugerido que esto se debe tomar en cuenta para determinar y comparar el plasma y las concentraciones de aminoglucósidos.

### DOSIS<sup>2</sup>:

**Nota:** la individualización de la dosis es crítica por su bajo índice terapéutico.

**El uso del peso corporal ideal (IBW) para determinar los mg/kg/dosis parece más preciso que la dosificación con base en el peso corporal total (TBW).** En la obesidad mórbida, el requerimiento de dosis puede estimarse mejor al utilizar un peso de dosificación de  $IBW + 0.4 (TBW - IBW)$ .

Deben determinarse las cifras inicial y periódica del fármaco en plasma (p.ej., máxima y mínima con las dosis convencionales), en particular en pacientes gravemente enfermos con infecciones importantes o estados patológicos que se sabe alteran de manera significativa la farmacocinética de los aminoglucósidos (p.ej., fibrosis quística, quemaduras o intervenciones quirúrgicas mayores).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Rango usual de dosificación:**

- Neonatos, lactantes y niños < 5 años: IM, IV: 2.5 mg/kg/dosis cada 8 h\*.
- Niños ≥ 5 años: IM, IV: 2 a 2.5 mg/kg/dosis cada 8 h\*.

**\*Nota:** se pueden requerir dosis individuales más altas o intervalos más frecuentes (p.ej., cada 6 h) en circunstancias clínicas seleccionadas (fibrosis quística) o al demostrarse la necesidad de acuerdo con las cifras séricas.

- Adultos:

IM, IV:

Convencional: 1 a 2.5 mg/kg/dosis cada 8 a 12 h; para asegurar concentraciones máximas adecuadas en etapas tempranas del tratamiento, se puede considerar una dosis inicial más alta en pacientes seleccionados cuando presentan aumento del agua extracelular edema, choque séptico, estado posquirúrgico o traumatismo).

1 vez/día: 4 a 7 mg/kg/dosis; algunos clínicos recomiendan este abordaje para todos los pacientes con función renal normal; esta dosis es al menos tan eficaz con toxicidad similar, si no es que menor, que la convencional.

Intratecal: 4 a 8 mg/día.

**Dosis con indicación específica**

Recién nacidos: IV:

- Meningitis:  
0 a 7 días de edad: < 2000 g: 2.5 mg/kg cada 18 a 24 h; > 2000 g: 2.5 mg/kg cada 12 h.

8 a 28 días de edad: < 2000 g; 2.5 mg/kg cada 8 a 12 h; > 2000 g: 2.5 mg/kg cada 8 h.

Niños y adultos: IM, IV:

- Brucelosis: 240 mg (IM) al día. O 5 mg/kg (IV) al día durante 7 días; se recomienda cualquiera de estos esquemas en combinación con doxiciclina.
- Colangitis: 4 a 6 mg/kg 1 vez/día con ampicilina.
- Diverticulitis (complicada): 1.5 a 2 mg/kg cada 8 h (con ampicilina y metronidazol).
- Endocarditis: tratamiento: 3 mg/kg/día en 1 a 3 dosis divididas.
- Meningitis:  
*Enterococcus* sp. O  
*Pseudomonas aeruginosa*: dosis de carga 2 mg/kg y después 1.7 mg/kg/dosis cada 8 h (administradas con otro fármaco bactericida).  
*Listeria*: 5 a 7 mg/kg/día (con penicilina) durante 1 semana.
- Enfermedad inflamatoria pélvica: dosis de carga: 2 mg/kg, y después 1.5 mg/kg cada 8 h. Tratamiento alternativo: 4.5 mg/kg 1 vez/día.
- Peste (*Yersinia pestis*): tratamiento: 5 mg/kg/día, seguidos por profilaxis con doxiciclina después de la exposición.
- Neumonía vinculada con el hospital o el ventilador: 7 mg/kg/día (con un betalactámico contra especies de *Pseudomonas* o carbapenem).
- Sinergia (para infecciones por prampositivos): 3 mg/kg/día en 1



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



a 3 dosis divididas (con ampicilina).

- Tularemia: 5 mg/kg/día divididos cada 8 h durante 1 a 2 semanas.
- Infección de vías urinarias: 1.5 mg/kg/dosis cada 8 h.

### Intervalo de dosis en disfunción renal:

Dosis convencional:

$Cl_{cr} \geq 60$  mL/min: administrar cada 8 h.

$Cl_{cr}$  40 a 60 mL/min: administrar cada 12 h.

$Cl_{cr}$  20 a 40 mL/min: administrar cada 24 h.

$Cl_{cr} < 20$  mL/min: dosis de carga después vigilar la concentración.

- Tratamiento de dosis alta: el intervalo se puede ampliar (p.ej., cada 48 h) en pacientes con alteración renal moderada ( $Cl_{cr}$  30 a 59 mL/min) o ajustar con base en las determinaciones de la cifra sérica.
- Hemodiálisis: dializable: retiro por hemodiálisis: ocurre eliminación de 30% de los aminoglucósidos durante 4 h de HD; administrar la dosis después de la diálisis y vigilar su concentración.
- Retiro por diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD): Administración en el líquido de CAPD:  
Infección por gramnegativos: 4 a 8 mg/L (4 a 8  $\mu$ g/mL) de líquido de CAPD.  
Infección por grampositivos (p.ej., sinergia): 3 a 4 mg/L (3 a 4  $\mu$ g/mL) de líquido de CAPD.  
Administración por vía IV, IM, durante CAPD: dosis de acuerdo

con una  $Cl_{cr} < 10$  mL/min y vigilancia de la concentración.

Retiro por hemofiltración arteriovenosa o venovenosa continua: dosis de acuerdo con  $Cl_{cr}$  10 a 40 mL/min y vigilancia de la concentración.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglucósidos.

### Parámetros de vigilancia

Análisis de orina, gasto urinario BUN, creatinina sérica, deben hacerse pruebas auditivas antes, durante y después del tratamiento, en particular en pacientes en riesgo de ototoxicidad o quienes recibirán un tratamiento prolongado (> 2 semanas).

Algunos derivados de penicilina pueden acelerar la degradación de los aminoglucósidos *in vitro*. Esto puede tener importancia clínica para ciertas penicilinas (ticarcilina, piperacilina, carbenicilina) y aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina) en los tratamientos combinados de pacientes con alteración renal significativa. Se justifica la vigilancia estrecha de las cifras de aminoglucósidos.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

La gentamicina puede aumentar las concentraciones/efectos de: toxina abobotulínica A; derivados de bisfosfonatos; carboplatino; colistimetato; ciclosporina;



ciclosporina (sistémica); nitrato de galio; agentes bloqueadores neuromusculares; toxina onabotulínica A; toxina rimabotulínica B.

Las concentraciones/efectos de la gentamicina pueden aumentar por: anfotericina B, capreomicina; cisplatino; diuréticos de asa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; vancomicina.

### Disminución del efecto

La gentamicina puede aminorar las concentraciones/efectos de: BCG; vacuna tifoidea.

Las concentraciones/efectos de gentamicina pueden disminuir por: penicilinas.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Algunos derivados de penicilina pueden acelerar la degradación de los aminoglucósidos *in vitro*, lo que lleva a una subestimación potencial de la concentración sérica de aminoglucósidos.<sup>2</sup>

Pruebas: ↑proteínas, urea, AST, GPT, fosfatasa alcalina, creatinina (S); ↓ magnesio, potasio, sodio, calcio, la presencia de esta droga puede resultar la disminución de la reactividad de esterasa de leucocitos urinaria.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

#### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: neurotoxicidad (vértigo, ataxia).

Neuromusculares y esqueléticas: inestabilidad de la marcha.

Óticas: ototoxicidad (auditiva), ototoxicidad (vestibular).

Renales: nefrotoxicidad, disminución de la depuración de creatinina.

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema.

#### Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

reacción alérgica de agranulocitosis, anorexia, ardor, somnolencia, disnea, enterocolitis, eritema, granulocitopenia, cefalea, aumento de LFT, calambres musculares, náusea, pseudotumor cerebral, aumento de la salivación, trombocitopenia, escalofríos con temblor, vómito, debilidad, disminución de peso.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**[Advertencia en la caja de EU]: los aminoglucósidos pueden causar neurotoxicidad o nefrotoxicidad;** los factores de riesgo usuales incluyen alteración renal previa, uso concomitante de medicamentos neuro/nefrotóxicos, edad avanzada y deshidratación. La ototoxicidad puede ser directamente proporcional a la cantidad de fármaco administrada y la duración del tratamiento; la presencia de acúfenos o vértigo es índice de lesión vestibular y pérdida auditiva inminente; el daño renal suele ser reversible. Puede causar



bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria; en especial cuando se administra poco después de la anestesia o de relajantes musculares.

No se pretende para uso prolongado por los riesgos tóxicos vinculados con su administración prolongada; tener precaución ante una insuficiencia renal previa, alteración vestibular o coclear, miastenia grave, hipocalcemia y trastornos que deprimen la transmisión neuromuscular. Se requiere modificación de la dosis en pacientes con alteración en la disfunción renal. El uso prolongado puede causar superinfección micótica o bacteriana, incluida la diarrea relacionada con *C. difficile* (CDAD) y la colitis pseudomembranosa; se ha observado CDAD > 2 meses después del tratamiento con antibiótico.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Terapia de apoyo: 14 días de terapia con aspirina (1 g 3 veces al día) puede proporcionar una protección antioxidante contra ototoxicidad.

Mejora de la eliminación: Mientras que la hemodiálisis es de beneficio cuestionable en aquellos pacientes con función renal normal, se debe realizar en pacientes con insuficiencia renal, la adición de ticarcilina (2-5 g IV cada 4-6 h hasta que los niveles séricos de gentamicina sean < 0.2 µg/mL) puede ser complejo con gentamicina y disminuir la vida

media de la gentamicina mediante la mejora de la excreción renal.

### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 282-286.
2. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 783-786.
3. J. Leikin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 334-336.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GLIMEPIRIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Glimepirida.

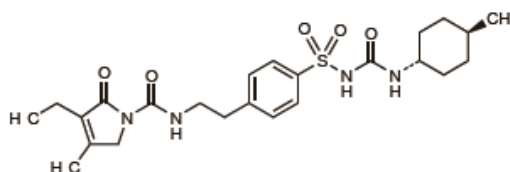
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

1-({p-[2-(3-Etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolino-1-carboxamido)etil]fenil} sulfonil)-3-(trans-4-metilciclohexil) urea.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente hipoglicemiante sulfonilureico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente, NIDDM) como adyuvante de dieta y ejercicio para aminorar la glucosa sanguínea; se puede usar en combinación con metformina o insulina en pacientes cuya hiperglucemia no puede controlarse por la combinación de alimentos y

ejercicio con un solo agente hipoglucemiante oral.

### FARMACODINAMIA:

La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta-pancreáticas. Este efecto se basa en el aumento de la respuesta de las células beta-pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Glimepirida es completamente absorbido por el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan en 2 a 3 h, y se une a proteínas. El fármaco se metaboliza a dos metabolitos principales, un derivado hidroxilado y un derivado de carboxi. La vida media después de dosis múltiples es de aproximadamente 9 h. Alrededor del 60% de la dosis se elimina en la orina y el 40% en las heces.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

- **Niños 10 a 18 años de edad (uso no autorizado):** inicial: 1 mg 1 vez/día; mantenimiento; 1 a 4 mg 1 vez/día.
- **Adultos:** inicia: 1 a 2 mg 1 vez/día, administrados con el





desayuno o la primera comida importante; dosis usual de mantenimiento: 1 a 4 mg 1 vez/día, aumentar a razón de 2 mg a intervalos de 1 a 2 semanas, con base en la respuesta de la glucemia del paciente, hasta un máximo de 8 mg 1 vez/día. Si la respuesta de inadecuada ante la dosis máxima, puede considerarse el tratamiento combinado con metformina.

Conversión del tratamiento con agentes de vida media prolongada: observar con cuidado al paciente durante q a 2 semanas cuando se cambia de un agente con vida media de acción más prolongada (p.ej., clorpropamida) a glimepirida, por la superposición de los efectos hipoglucemiantes.

#### **Ajuste de dosis/comentarios en disfunción renal:**

$Cl_{cr} < 22$  mL/min: la dosis de inicio debe ser de 1 mg, con incrementos basados en las concentraciones de glucemia en ayuno.

**Ancianos:** inicial: 1 mg/día: la titulación de esta dosis y la de mantenimiento debe ser conservadora para evitar la hipoglucemia.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

Hipersensibilidad a la glimepirida, cualquier componente de la fórmula, o las sulfonamidas; cetoacidosis diabética (con o sin coma).

#### **Parámetros de vigilancia**

Cuantificación de glucosa y cetonas en la orina; vigilancia de signos y síntomas de hipoglucemia (fatiga, hambre excesiva, sudación profusa, entumecimiento de extremidades), glucemia en ayuno, hemoglobina  $A_{1c}$ , fructosamina.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

La glimepirida puede aumentar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); agentes hipoglucemiantes.

Las concentraciones de la glimepirida pueden aumentar por: betabloqueadores; cloranfenicol; cimetidina; antidepresivos cíclicos; derivados del ácido fíbrico; fluconazol; agonistas de GLP-1; hierbas (con propiedades hipoglucemiantes); pegvisomant; antibióticos tipo quinolona; ranitidina; salicilatos; derivados de sulfonamidas.

##### **Disminución del efecto**

Las concentraciones/efectos de la glimepirina pueden disminuir por: corticosteroides (orales inhalados); corticosteroides (sistémicos); análogos de la hormona liberadores de hormona liuteinizante; peginterferón alfa-2b; antibióticos tipo quinolona; rifampicina; somatotropina; diuréticos tiacídicos.

##### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: cuidado con etanol (puede causar hipoglucemia).



Herbolaria/nutracéuticos:  
precaución con cromo, ajo, especies del género *Gymnema* (pueden causar hipoglucemia).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: mareo (2%), cefalea (2%).

Endocrinas y metabólicas:  
hipoglucemia (1 a 2%).

Gastrointestinales: náusea (1%).

Neuromusculares y esqueléticas:  
debilidad (2%).

#### Menor a 1% o con frecuencia indefinida:

agranulocitosis, anorexia, anemia aplásica, ictericia colestática, estreñimiento, diarrea, reacción tipo disulfiram, efecto diurético, edema, plenitud epigástrica, dolor gastrointestinal, eritema, pirosis, anemia hemolítica, hepatitis, hipoglucemia, hiponatremia, leucopenia, anomalías en las pruebas de la función hepática, náusea, pancitopenia, fotosensibilidad, porfiria cutánea tardía, prurito, exantema (morbiliforme o maculopapular), SIADH, trombocitopenia, urticaria, vasculitis (alérgica), cambios de la acomodación visual (tratamiento temprano), vómito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

#### Factor de riesgo durante el embarazo: C.

Todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia intensa. Es

más probable que ocurra hipoglucemia cuando la ingestión calórica es deficitaria, después del ejercicio intenso o prolongado, cuando se ingiere etanol, o cuando se usa más de un fármaco para la disminución de la glucosa. También es más probable en pacientes de edad avanzada, desnutridos y aquéllos con alteración de la función renal o hepática; usar con precaución. La neuropatía autonómica, la edad avanzada y el uso concomitante de betabloqueadores u otros agentes simpaticolíticos pueden alterar la capacidad del paciente para reconocer los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Hay similitudes químicas entre sulfonamidas, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiazidas y diuréticos de asa (excepto el ácido etacrínico). Su uso en pacientes con alergia a las sulfonamidas no está específicamente contraindicado en la etiqueta del producto; sin embargo, hay riesgo de reacción cruzada en sujetos con alergia a cualquiera de estos compuestos; evitar su uso cuando una reacción previa fue importante.

Los fármacos hipoglucemiantes orales pueden vincularse con una mayor mortalidad cardiovascular, en comparación con el tratamiento con dieta sola o aunada a insulina. Los datos para respaldar dicho vínculo son limitados, y varios estudios, incluido uno grande de tipo prospectivo, no respaldan tal asociación.

#### Puede ser necesario interrumpir el tratamiento y administrar



**insulina si el paciente se expone a estrés (fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas). No se han establecido su seguridad y eficacia en niños.**

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Intoxicación con sulfonilureas pueden causar hipoglucemia y se manejan mejor con la administración de glucosa (ingesta oral para el más leve o por inyección en las formas más graves). Los pacientes deben ser monitoreados por un mínimo de 24-48 h después de la ingestión.

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado.

Terapia de apoyo: la glucosa (25 g IV) es pilar de la terapia; tendrá beneficios limitados administrar glucagón (1-5 mg por vía IV, IM, o subcutánea) (0.03 a 0.1 mg/kg en pediatría); diazóxido es un agente de tercera línea (3-8 mg/kg/24 h); puede ser útil administrar octreótido en caso de sobredosis sulfonilurea (50 µg subcutáneo cada 12 h).

Para los pacientes pediátricos con profunda hipoglucemia inducida por sulfonilurea: dar 0.5 g de dextrosa por kg de peso corporal (5 mL/kg de concentración de dextrosa al 10% de líquidos por vía intravenosa, 2 mL/kg de D<sub>25</sub> o 1 mL/kg de D<sub>50</sub>).

#### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.

2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 791-792.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 441.
4. J. Leikin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 336-337.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GLUCAGÓN

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Glucagón.

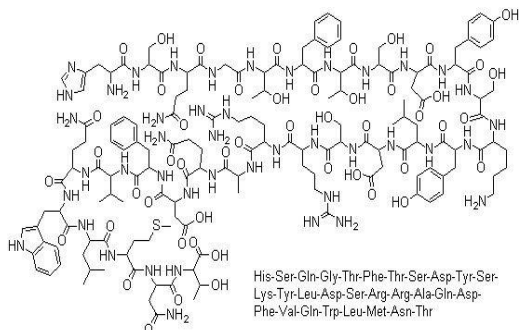
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente hipoglucemiente.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de la hipoglucemia; auxiliar diagnóstico en estudios de radiología para inhibir de manera temporal los movimientos del tubo digestivo.

### Uso no autorizado/de investigación

Se utiliza con algún éxito como estimulante cardíaco en el tratamiento de casos graves de sobredosis de un agente bloqueador adrenérgico beta; tratamiento de la depresión miocárdica por sobredosis de antagonistas de los canales de calcio.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El glucagón es un agente hiperglucemiante que moviliza el glucógeno hepático que se libera en la sangre en forma de glucosa. El glucagón no será efectivo en aquellos pacientes cuyo glucógeno hepático esté agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayunas durante un periodo prolongado, o sufre insuficiencia adrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, al contrario que la adrenalina, no tiene efecto sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede ayudar en la transferencia de carbohidratos desde los grandes almacenes de glucógeno que están presentes en la musculatura esquelética.

El glucagón estimula la liberación de las catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede ocasionar que el tumor libere grandes cantidades de



catecolaminas, lo que ocasionará una reacción de hipertensión aguda.

El glucagón inhibe el tono y la motilidad de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El glucagón tiene una vida media en plasma de aproximadamente 3 a 6 minutos, pero valores más largos se han reportado en los diabéticos. Se inactiva en el hígado, los riñones y de plasma.

### DOSIS<sup>2</sup>:

**Hipoglucemia o tratamiento de choque insulínico:** IM, IV, subcutáneo;

Niños < 20 kg: 0.5 mg o 20 a 30 µg/kg/dosis; repetir en 20 min, según sea necesario.

Niños ≥ 20 kg y adultos: 1 mg; se puede repetir en 20 min, según sea necesario.

**Nota:** debe administrarse solución glucosada IV tan pronto como se disponga de ella; si un paciente no responde al glucagón, se le debe administrar solución glucosada IV.

**Sobredosis de bloqueadores beta, sobredosis de antagonistas de los canales de calcio (uso no autorizado):** adultos: IV: 5 a 10 mg durante 1 min, seguidos por infusión de 1 a 10 mg/h. también se detectó lo siguiente para la sobredosis de betabloqueadores: 3 a 10 mg, o inicialmente 0.5 a 5 mg en dosis

súbita, seguida por la administración continua de 1 a 5 mg/h.

**Auxiliar diagnóstico:** adultos: IM, IV; 0.25 a 2 mg, 10 min antes del procedimiento.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al glucagón o cualquier componente de la fórmula; insulinoma; feocromocitoma.

#### Parámetros de vigilancia

Presión arterial, glucosa sanguínea, ECG, frecuencia cardíaca, estado mental.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

El glucagón puede aumentar las concentraciones/efectos de: antagonistas de la vitamina K.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

El glucagón consume las reservas de glucógeno.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

Su frecuencia no se ha definido.

Cardiovasculares: hipotensión (hasta 2 h después de procedimientos GI), hipertensión, taquicardia.

Gastrointestinales: náusea, vómito (alta incidencia con la administración rápida de dosis altas).



Misceláneo: reacciones de hipersensibilidad; anafilaxia.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

#### Factor de riesgo durante el embarazo: B.

El uso de glucagón está contraindicado en el insulinoma; el glucagón exógeno puede causar un aumento inicial de la glucosa sanguínea seguido por un rebote de hipoglucemia. Está contraindicado en el feocromocitoma; el glucagón exógeno puede causar la secreción de catecolaminas, con el resultado de un aumento de la presión arterial. Tener precaución con el ayuno prolongado, la inanición, la insuficiencia suprarrenal o la hipoglucemia crónica; las concentraciones de glucosa de reserva en el hígado pueden estar disminuidas. Deben administrarse carbohidratos complementarios a los pacientes que responden al glucagón en la hipoglucemia grave, para prevenir una hipoglucemia secundaria. Vigilar de manera estrecha las cifras de glucosa sanguínea. Puede contener lactosa; evitar su administración en presencia de intolerancia de galactosa hereditaria, deficiencia de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp.

2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 797-798.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1447.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Gonadotropina coriónica humana.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Hormona del embarazo en orina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Estimulante de la ovulación;  
Gonadotropina.

### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Induce la ovulación y el embarazo en mujeres anovulatorias, infértiles; tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrópico, criptorquidia prepuberal; inducción de la espermatogénesis con folitropina alfa.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La acción de la gonadotropina coriónica humana es análoga a la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis y por lo tanto:

En el hombre se traduce en la estimulación de las células intersticiales del testículo y en la secreción de la testosterona.

En la mujer, en la inducción de la ovulación después de la maduración del folículo ovárico producida por la administración de gonadotropina foliculoestimulante

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Las concentraciones máximas de gonadotropina coriónica humana se producen alrededor de 6 h después de una dosis por vía intramuscular y de 16 a 20 h después de una inyección subcutánea. Se distribuye principalmente a las gónadas. Las concentraciones en sangre descienden de forma bifásica, con una vida media de alrededor de 6 a 11 h y 23 h a 38 h, respectivamente. Gonadotropina coriónica humana se metaboliza principalmente en los riñones. Alrededor del 10 al 12% de una dosis intramuscular se excreta en la orina dentro de las 24 h.

Después de dosis subcutánea, la gonadotropina coriónica alfa tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 40%. Se metaboliza y excreta de manera similar a la gonadotropina coriónica.

### DOSIS<sup>2</sup>:

IM:

#### Niños: varios esquemas:

- Criptorquidia prepuberal:  
4000 unidades 3 veces/semana durante 3 semanas o  
5000 unidades cada 2 días por 4 inyecciones o  
500 unidades 3 veces/semana por 4 a 6 semanas o  
15 inyecciones de 500 a 1000 unidades administradas en 6 semanas.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico: hombres:



500 a 1000 unidades 3 veces/semana durante 3 semanas, seguidas de la misma dosis 2 veces por semana durante 3 semanas o 4000 unidades 3 veces/semana durante 6 a 9 meses. Después disminuir la dosis a 2000 unidades 3 veces/semana durante 3 meses adicionales.

#### Adultos:

- Inducción de la ovulación: mujeres: 5000 a 10000 unidades 1 día después de la última dosis de menopinas.
- Inducción de la espermatogénesis relacionada con hipogonadismo hipogonadotrópico: hombres: los esquemas de tratamiento varían (intervalo: 1000 a 2000 unidades 2 a 3 veces a la semana). Administrar hCG hasta que las concentraciones séricas de testosterona sean normales (pueden requerir 2 a 3 meses de terapia), luego puede agregarse folitropina alfa o gonadotropina menopáusica si es necesario para inducir la espermatogénesis; continuar hCG a la dosis requerida para mantener las concentraciones de testosterona.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a gonadotropina coriónica o a cualquier componente de la formulación; pubertad precoz; carcinoma prostático o neoplasias similares; embarazo.

#### Parámetros de vigilancia

Hombres: concentraciones séricas de testosterona, análisis de semen.

Mujeres: ecografía o concentraciones de estradiol para evaluar el desarrollo folicular; ecografía para evaluar la cantidad y tamaño de los folículos; ovulación (temperatura corporal inicial, concentración sérica de progesterona, menstruación, ecografía).

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

La frecuencia no se ha definido.

Cardiovasculares: edema.

Sistema nervioso central: depresión, fatiga, cefalea, irritabilidad, agitación.

Endocrinas y metabólicas: ginecomastia, pubertad precoz.

Locales: reacción en el sitio de inyección.

Misceláneo: reacción de hipersensibilidad (local o sistémica).

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

Usar con cautela en asma, crisis convulsivas, migraña, enfermedad cardíaca o renal.

No es eficaz en el tratamiento de la obesidad. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños < 4 años de edad.

Criptorquidia: puede inducir la pubertad precoz en niños que reciben tratamiento para criptorquidia; suspender si ocurren signos de pubertad precoz.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Inducción de la ovulación: estos medicamentos sólo deben utilizarse por médicos que estén familiarizados a fondo con problemas de infertilidad y su manejo. Puede ocasionar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS); caracterizado por crecimiento ovárico grave, distensión/dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, disnea y oliguria, y pueden acompañarse por ascitis, derrame pleural, hipovolemia, desequilibrio electrolítico, hemoperitoneo y eventos tromboembólicos. Si ocurre hiperestimulación grave, suspender el tratamiento y hospitalizar a la paciente. Este síndrome se desarrolla con rapidez en 24 h a varios días y por lo general se presenta 7 a 10 días después del tratamiento. El crecimiento ovárico puede acompañarse por distensión abdominal o dolor abdominal y por lo general presenta regresión sin tratamiento en menos de 2 a 3 semanas. Si los ovarios están aumentados de tamaño de manera anormal el último día de tratamiento, suspender hCG para disminuir el riesgo de OHSS. En relación con y separado de OHSS, se ha informado eventos tromboembólicos. Puede producirse por el uso de estos medicamentos; aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 801-802.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 2085-2086.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GOSERELINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Goserelina.

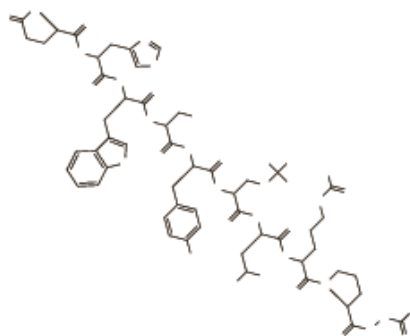
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

3-[5-Oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-(3-*O-tert*-butil)-D-seril-L-leucil-L-arginil-L-prolil] carbazamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antineoplásico, diversos; Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento (incluido el paliativo) del cáncer de próstata; tratamiento paliativo del cáncer mamario avanzado; tratamiento de la endometriosis, incluido el alivio del dolor y la disminución de las

lesiones; agente de adelgazamiento endometrial como parte de la terapéutica de la hemorragia uterina disfuncional.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La goserelina es un análogo sintético de la hormona natural LHRH. En la etapa inicial del tratamiento, como otros agonistas de la LHRH, puede elevar en forma pasajera la concentración sérica de la LH y de la FSH, seguida por la supresión de las mismas. La administración crónica provoca la inhibición de la secreción hipofisiaria de la LH, lo cual conduce a una disminución de las concentraciones séricas de testosterona en los hombres y de las concentraciones séricas de estradiol en las mujeres. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La goserelina se absorbe casi por completo después de la inyección subcutánea, y tiene una vida media de eliminación en suero de 2 a 4 h, que puede ser incrementado en la insuficiencia renal. Más del 90% de la dosis se excreta en la orina, como fármaco inalterado y sus metabolitos.

### DOSIS<sup>2</sup>:

#### Subcutánea: Adultos:

- Cáncer de próstata, paliativo:



Implante mensual: 3.6 mg cada 28 días.

Implante de 3 meses: 10.8 mg cada 12 semanas.

- Tratamiento de cáncer de próstata en combinación con flutamida y radioterapia; iniciar 8 semanas antes de la radioterapia):

Combinación mensual/implante de 3 meses: implante de 3.6 mg, seguido a los 28 días por el implante de 10.8 mg.

Implante mensual (dosis alterna): 3.6 mg; se repite cada 28 días durante un total de 4 ocasiones.

- Cáncer mamario: implante mensual: 3.6 mg cada 28 días.
- Endometriosis: implante mensual: 3.6 mg cada 28 días durante 6 meses.
- Adelgazamiento endometrial: implante mensual: 3.6 mg cada 28 días por 1 o 2 dosis.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:**

Hipersensibilidad a la goserelina, GnRH, análogos agonistas de GnRH o cualquier componente de la formulación; embarazo (excepto si se usa para el tratamiento paliativo del cáncer mamario avanzado).

#### **Parámetros de vigilancia**

Densidad mineral ósea, calcio sérico.

Cáncer de próstata: debilidad, parestesias y obstrucción de vías urinarias en las primeras semanas del tratamiento; realizar detección de diabetes.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:**

##### **Disminución del efecto/toxicidad**

La goserelina puede disminuir las concentraciones/efectos de. Agentes antidiabéticos.

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>2</sup>:**

Interfiere con las pruebas de función gonadal y de gonadotropinas hipofisarias durante y hasta por 12 semanas después de suspenderse.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:**

Porcentajes comunicados en hombres con carcinoma prostático y mujeres con endometriosis con el uso del implante de 1 mes:

##### **Mayor al 10%:**

Cardiovasculares: edema (periférico [mujeres 21%]).

Sistema nervioso central: cefalea (mujeres 32 a 75%; hombres 1 a 5%), labilidad emocional (mujeres 60%), depresión (mujeres 54%; hombres 1 a 5%), dolor (mujeres 17%; hombres 8%), insomnio (mujeres 11%; hombres 5%).

Dermatológicas: acné (mujeres 42%), seborrea (mujeres 26%).

Endocrinas y metabólicas: bochornos (mujeres 96%; hombres 62%), disminución de la libido (mujeres 61%), disfunción sexual (hombres 21%), atrofia mamaria (mujeres 33%), aumento del volumen mamario (mujeres 18%), disminución de las erecciones



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



(18%), aumento de la libido (mujeres 12%).

Genitourinarios: vaginitis (75%), síntomas pélvicos (mujeres 18%), dispareunia (mujeres 14%), síntomas de vías urinarias bajas (hombres 13%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (mujeres 11%).

Misceláneo: diaforesis (mujeres 45%; hombres 6%); infección (mujeres 13%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca (hombres 5%), arritmias, evento vascular cerebral, hipertensión, infarto al miocardio, trastorno vascular periférico, dolor de tórax, palpitaciones, taquicardia, edema.

Sistema nervioso central: letargo (hombres 8%), mareo (mujeres 6%; hombres 5%), pensamientos anormales, ansiedad, escalofríos, fiebre, malestar general, migraña, nerviosismo, somnolencia.

Dermatológicas: hirsutismo (mujeres 7%), eritema (mujeres > 1%; hombres 6%), alopecia, equimosis, piel seca, prurito, descoloración cutánea.

Endocrinas y metabólicas: dolor mamario (mujeres 7%), edema/hipersensibilidad mamarias (hombres 1 a 5%), dismenorrea, gota, hiperglucemia.

Gastrointestinales: anorexia (mujeres > 1%; hombres 5%), náusea (mujeres 8%; hombres 5%), aumento del apetito, estreñimiento, diarrea, flatulencia, dispepsia, úlcera, vómito, aumento/disminución de peso, xerostomía.

Genitourinarias: insuficiencia renal, frecuencia urinaria, obstrucción urinaria, infección de las vías urinarias, hemorragia vaginal.

Hematológicas: anemia, hemorragia.

Locales: reacción en el sitio de aplicación (mujeres 6%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor dorsal (mujeres 7%), artralgias, disminución de la densidad mineral ósea (mujeres, ~4% de disminución en 6 meses; informes poscomercialización en hombres), hipertensión, trastornos oculares, calambres de piernas, mialgias, parestesias.

Oculares: ambliopía, ojos secos.

Respiratorias: infección de las vías respiratorias altas (hombres 7%), EPOC (hombres 5%), faringitis (mujeres 5%), bronquitis, tos, epistaxis, rinitis, sinusitis.

Misceláneo: reacción alérgica, alteración de la voz (mujeres 3%).

Poscomercialización o informes de casos: aumento de ALT (Alanina aminotransferasa), anafilaxia, aumento de AST (Aspartato aminotransferasa), aumento de lípidos, disminución de la tolerancia de la glucosa, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, quistes ováricos, evento vascular cerebral hipofisiario, trastornos psicóticos, urticaria.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Agente peligroso –tomar las precauciones apropiadas para su manejo y eliminación. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad alérgica (incluida la anafilaxia) y formación de anticuerpos; vigilar. El tratamiento de privación de andrógenos puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se puede presentar empeoramiento transitorio de los signos y síntomas (activación del tumor) durante las primeras semanas del tratamiento. Se ha comunicado obstrucción de vías urinarias y compresión de la médula espinal cuando se usa para el cáncer de próstata; observar de cerca a los pacientes en cuanto a debilidad, parestesias y obstrucción de vías urinarias en las primeras semanas de tratamiento. Se ha comunicado disminución de la densidad ósea en mujeres y puede ser irreversible; tener precaución si hay otros factores de riesgo; valorar e instituir el tratamiento preventivo si es necesario. Las mujeres con potencial de procreación no deben recibir el tratamiento hasta que se haya descartado un embarazo. Se recomienda la anticoncepción no hormonal durante el tratamiento y 12 semanas después de la suspensión. Pueden aumentar la resistencia del cuello uterino; usar con precaución cuando se requiere su dilatación. El implante de 3 meses en la actualidad no tiene indicación aprobada para su uso en mujeres. Se han observado casos raros de evento vascular cerebral hipofisiaria (a menudo secundaria a un adenoma hipofisiario) con la administración de leuprolida (con

inicio desde 1 h hasta por lo general < 2 semanas); puede presentarse como cefalea súbita, vómito, cambios del estado visual o mental y, rara vez, colapso cardiovascular; se requiere atención médica inmediata. Se ha comunicado hiperglucemia en hombres y se puede manifestar como diabetes o empeoramiento de una diabetes previa. Puede observarse menor biodisponibilidad cuando se usa el implante de 3 meses en pacientes con obesidad. Vigilar la cifra de testosterona si no se observa la respuesta clínica deseada. No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

#### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2108-2109.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 564-565.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GRANISETRÓN

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Granisetron.

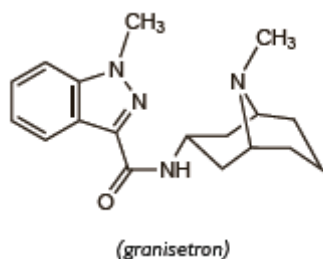
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Hidrocloruro de carboximida 1-Metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1] non-3-il)-1H-indazol-3.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antagonista del receptor selectivo de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>);  
Antiemético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Profilaxis de náusea y vómito vinculados con la quimioterapia y radioterapia emetógenas; profilaxis y tratamiento de la náusea y el vómito posoperatorios.

### Uso no autorizado/de investigación

Recaída en el tratamiento de la náusea y el vómito vinculados con la quimioterapia.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El granisetron actúa como bloqueador de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. La ausencia completa de antagonismo dopamínico confirma la selectividad farmacológica. No se encontraron efectos sobre el sistema endocrino, lo que habla de un efecto farmacológico selectivo. En relación con el sistema cardiovascular, los estudios clínicos en voluntarios sanos no mostraron alteraciones de la conducción intracardiaca, despolarización y repolarización ventricular ni siquiera con las máximas dosis. Por otra parte, no se detectaron cambios en el ritmo medidos a través de monitorización electrocardiográfica. Tampoco se detectaron efectos clínicos sobre el pulso y la tensión arterial en voluntario sanos. Se estudió la acción de granisetron en el sistema nervioso central (SNC), utilizando diversas pruebas psicomotoras de valoración subjetiva sobre escalas analógicas visuales y registro de electroencefalograma, observándose la total ausencia de efectos secundarios del granisetron sobre el SNC, aun en grandes dosis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El granisetron se absorbe rápidamente después de dosis orales, con concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2 h. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente 60% como resultado del metabolismo hepático de primer paso. El granisetron tiene



un gran volumen de distribución de alrededor de 3 lts/kg; la unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 65%. La farmacocinética muestra una considerable variación interindividual, y la vida media de eliminación después de una dosis intravenosa se informó de que alrededor de 4 a 5 h en sujetos sanos, pero unos 9 a 12 h en pacientes con cáncer. Se metaboliza en el hígado, principalmente por la N-desmetilación, con menos del 20% de una dosis se recupera inalterada en la orina, el resto se excreta en las heces y la orina como metabolitos. El aclaramiento de granisetron no se ve afectado por la insuficiencia renal, pero es menor en los pacientes ancianos y con insuficiencia hepática.

## DOSIS<sup>2</sup>:

### Oral: Adultos:

- Profilaxis de la emesis relacionada con la quimioterapia: 2 mg 1 vez/día hasta 1 h antes de la quimioterapia, ó 1 mg cada 12 h; la primera dosis de 1 mg debería administrarse hasta 1 h antes de la quimioterapia.
- profilaxis de la emesis relacionada con la radioterapia: 2 mg 1 vez/día, administrados 1 h antes de la radioterapia.

### IV:

- Niños  $\geq$  2 años y adultos: profilaxis de la emesis relacionada con la quimioterapia: En EU: 10  $\mu$ g/kg/dosis (máximo: 1 mg/dosis) administrados 30 min antes de la quimioterapia; para algunos fármacos (p.ej., carboplatino, ciclofosfamida) con un inicio tardío de la acción

emética, pueden requerirse 10  $\mu$ g/kg cada 12 h.

Fuera de EU: 40  $\mu$ g/kg/dosis (o 3 mg/dosis); máximo: 9 mg/24h.

Recaída: no se ha demostrado que el granisetron tenga eficacia para eliminar la náusea y el vómito una vez que se presentan y no debería usarse para ese propósito.

### Adultos: Vómito posoperatorio:

Prevención: 1 mg administrado sin dilución durante 30 s; el fabricante recomienda inyectarlo antes de la inducción de la anestesia o justo antes de su reversión.

Nota: en las pautas de la Sociedad de Anestesia Ambulatoria (SAMBA) se recomiendan límites de dosis de 0.35 a 1.5 mg de administración al término de la operación quirúrgica. Sin embargo, en general se usan dosis  $\leq$  1 mg puesto que las dosis  $>$  1 mg no son más eficaces. Es importante mencionar que 5  $\mu$ g/kg ( $\sim$ 0.35 mg en un adulto de 70 kg) han mostrado eficacia; las dosis  $>$  5  $\mu$ g/kg no fueron más eficaces.

Tratamiento: 1 mg sin dilución administrado durante 30 s.

- Parche transdérmico: adultos: profilaxis de la emesis relacionada con la quimioterapia: aplicar 1 parche al menos 24 h antes de la quimioterapia; no suministrar  $\geq$  48 h antes. Retirar el parche como mínimo 24 h después de concluir la quimioterapia. Duración máxima: el parche se puede usar hasta por 7 días, lo que depende de la duración del esquema de quimioterapia.



### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al granisetron o cualquier componente de la formulación.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

El granisetron puede aumentar las concentraciones/efectos de: apomorfina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

#### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (3 a 21%; parche transdérmico: 1%).

Gastrointestinales: estreñimiento (3 a 18%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (5 a 18%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: prolongación de QT<sub>c</sub> (1 a 3%), hipertensión (1 a 2%).

Sistema nerviosos central: dolor (10%), fiebre (3 a 9%), mareo (4 a 5%), insomnio (< 2 a 5%), somnolencia (1 a 4%), ansiedad (2%), agitación (<2%), estimulación del SNC (< 2%).

Dermatológicas: exantema (1%).

Gastrointestinales: diarrea (3 a 9%), dolor abdominal (4 a 6%), alteración del gusto (2%).

Hepáticas: aumento de las enzimas (5 a 6%).

Renales: oliguria (2%).

Respiratorias: tos (2%).

Misceláneo: infección (3%).

**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** agitación, reacciones alérgicas, anafilaxia (incluidas hipotensión, disnea, urticaria); angina, reacciones en el sitio de aplicación (parche transdérmico), arritmias, fibrilación auricular, síndrome extrapiramidal, sofocos, hipotensión, hipersensibilidad, síncope.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

Tener cuidado en pacientes con síndrome congénito de QT largo y otros factores de riesgo de prolongación de QT (p.ej., medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, anomalías de electrolitos y tratamiento acumulativo de dosis alta con antraciclina). Los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> se han vinculado con varios aumentos en los intervalos del ECG dependientes de la dosis (p.ej., duración de PR, QRS, QT/QT<sub>c</sub>, JT), que por lo general se presentan de 1 a 2 h después de su administración IV. En general, estos cambios no tienen importancia clínica; sin embargo, cuando se usa en conjunción con otros agentes que prolongan dichos intervalos se presentan arritmias. Cuando se utiliza con agentes que prolongan el intervalo QT (p.ej., antiarrítmicos de clases I y III), puede haber una prolongación clínicamente importante del intervalo QT que origine taquicardia ventricular polimorfa. Las fórmulas IV de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> se han asociado más con los





cambios de intervalos de ECG en comparación con las fórmulas orales. Para la emesis relacionada con la quimioterapia, **el granisetron debe usarse con base en un horario, no "según sea necesario" (PRN)**, ya que los datos respaldan el uso de este fármaco en la prevención de náusea y vómito, no en el rescate respecto de esas primeras 24 a 48 h que siguen a la quimioterapia o la irradiación. Los datos no respaldan algún aumento de la eficacia del granisetron en la náusea y el vómito tardíos.

Usar con cautela en pacientes alérgicos a otros antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub>; se ha comunicado reactividad cruzada. No se recomienda la profilaxis sistemática de PONV en pacientes donde hay poca expectativa de náusea y vómito en el posoperatorio. En aquellos en los que se debe evitar la náusea y el vómito en el posoperatorio, administrar incluso cuando la incidencia esperada de náusea y vómito sea baja. Tener precaución después de operaciones abdominales o en la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia; puede enmascarar un íleo progresivo o la distensión gástrica. Se han presentado reacciones en el sitio de aplicación, en general leves, con el uso del parche transdérmico; retirar el parche si la reacción cutánea es grave o generalizada. Cubrir el sitio de aplicación con un paño para protegerlo de la exposición a la luz natural del sol o luz artificial mientras se aplica el parche y durante 10 días después de su retiro; el granisetron puede verse afectado potencialmente por la luz del sol o la artificial. No aplicar el parche en piel artematosa, irritada o dañada. El preparado

inyectable contiene alcohol bencílico (1 mg/mL) y no debe usarse en recién nacidos.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Lavado (a menos de 1 h)/carbón activado.

Mejora de la eliminación: administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1733.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 805-807.
3. J. Leikin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 341-342.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GRISEOFULVINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Griseofulvina.

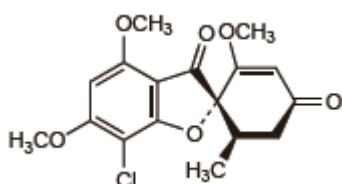
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

2*S*,4'*R*)-7-Cloro-2',4,6-trimetoxi-4'-metilspiro[benzofuran-2(3*H*),3'-ciclohexano]-3,6'-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antimicótico sistémico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de infecciones de tina de piel, cabello y uñas causadas por especies sensibles de *Microsporum*, *Epidermophyton* o *Trichophyton*.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La griseofulvina inhibe la mitosis celular de los hongos, causando la desorganización de la estructura del eje mitótico, deteniendo de esta manera la metafase de la división celular. Se deposita en diferentes

grados, en la queratina precursora de las células de la piel, cabello y uñas, volviendo la queratina resistente a la invasión por hongos. Al desprenderse la queratina infectada se sustituye por tejido sano.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La absorción de griseofulvina desde el tracto gastrointestinal es variable e incompleta, pero se mejora mediante la reducción del tamaño de la partícula o cuando se administra con comida grasa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 4 h y de mantenimiento durante 10 a 20 h.

La griseofulvina se une a las proteínas plasmáticas en un 84%. Se deposita en las células precursoras de queratina y se concentra en el estrato córneo de la piel, en las uñas y el cabello, evitando así la invasión de hongos de las nuevas células formadas. Las concentraciones de 12 a 25 µg/g se mantienen en la piel durante el uso prolongado, mientras que las concentraciones plasmáticas se mantienen en aproximadamente 1 a 2 µg/mL. La griseofulvina tiene una vida media de eliminación de 9 a 24 h, y se metaboliza principalmente en el hígado a 6-demetilgriseofulvin y su glucurónido conjugado los que se excretan en la orina. Una gran cantidad de dosis de griseofulvina, del tamaño de una partícula reducida aparece inalterada en las



heces, menos del 1% es excretada sin cambios por la orina, y algunos se excretan en la el sudor.

## DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

### Niños > 2 años:

- Microdimensiones: 10 a 20 mg/kg/día en 1 sola dosis o dividida en 2 dosis. Algunos autores han recomendado dosis mayores en el tratamiento de la tiña de la cabeza, (20 a 25 mg/kg/día durante 8 a 12 semanas) (uso no autorizado).
- Ultramicrodimensiones: usual: 7.3 mg/kg/día en 1 sola dosis o 2 divididas; límites: 5 a 15 mg/kg/día en 1 sola dosis o dividida en 2 dosis (máximo: 750 mg/día).

### Adultos:

- Microdimensiones: 500 a 1000 mg/día en 1 sola dosis o dividida en 2 dosis.
- Ultramicrodimensiones: 375 mg/día en 1 sola dosis o dividida en 2 dosis; se han usado hasta 750 mg/día para infecciones más difíciles de erradicar, como la tiña de las uñas y la tiña del pie.

La duración del tratamiento depende del sitio de la infección:

- Tiña corporal: 2 a 4 semanas.
- Tiña de la cabeza: 4 a 6 semanas o más (hasta 8 a 12).
- Tiña de los pies: 4 a 8 semanas.
- Tiña de las uñas: 3 a 6 meses o más.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3</sup>:

Hipersensibilidad a la griseofulvina o cualquier componente de la formulación; enfermedad grave del hígado, porfiria (interfiere con el metabolismo de las porfirinas).

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

El fenobarbital disminuye los niveles de griseofulvina; esta última reduce la eficacia de warfarina y anticonceptivos orales, también disminuye las concentraciones de ciclosporina y potencia los efectos del alcohol, además de causar rubor y taquicardia.

## INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Niveles urinarios falsos positivos VMA.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>3</sup>:

Sistema nervioso central: dolor de cabeza, fatiga, mareos, insomnio, confusión mental.

Dermatológicas: rash (más común), urticaria (más común), fotosensibilidad, eritema multiforme, angioedema (raro).

Gastrointestinales: náuseas, vómito, malestar epigástrico, diarrea, sangrado gastrointestinal.

Genitourinario: irregularidades menstruales (raro).

Hematológicas: leucopenia, granulocitopenia.



Neuromuscular y esquelético:  
parestesia (raro).

Renal: hepatotoxicidad, proteinuria,  
nefrosis.

Misceláneos: candidiasis oral,  
síndrome similar a lupus (poco  
frecuente).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>3</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

El uso seguro en los niños  $\leq 2$  años de edad no se ha establecido durante la terapia a largo plazo, la evaluación periódica de la función hepática, renal y las funciones hematopoyéticas se deben realizar, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, evitar la exposición a la luz solar intensa para evitar que reacciones de fotosensibilidad, es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad cruzada entre penicilinas y griseofulvina.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Lavado gastrointestinal (antes de pasar 1 h de la ingesta) con carbón activado.

Terapia de apoyo: Para el tratamiento de lengua vellosa negra, discontinuar el agente causal. Limpie la lengua con un cepillo de dientes y enjuague la boca con una solución de fuerza media de peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida al 10%. Los síntomas deben desaparecer en unos pocos días.

Mejora de la eliminación: puede ser eficaz la administración de dosis múltiples de carbón activado.

### REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 535-536.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 807-808.
3. J. Leikin, F. paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 342.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## GUAIFENESINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Guaifenesina.

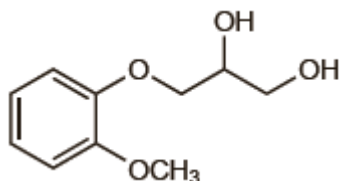
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

(RS)-3-(2-methoxyphenoxy)propane-1,2-diol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Expectorante.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Expectorante empleado para el tratamiento sintomático de la tos.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

La guaifenesina es un expectorante que actúa irritando la mucosa gástrica y subsecuentemente estimulando las secreciones del tracto respiratorio. Este incremento en fluido aumenta el volumen y disminuye la viscosidad de las secreciones bronquiales facilitando la expectoración y eliminación,

logrando una tos productiva y benéfica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La guaifenesina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza y después se excreta en la orina.

### DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

#### Niños:

- 6 meses a 2 años: 25 a 50 mg cada 4 h, sin rebasar 300 mg/día.
- 2 a 5 años: 50 a 100 mg cada 4 h, sin rebasar 600 mg/día.

**Niños > 12 años y adultos:** 200 a 400 mg cada 4 h hasta un máximo de 2.4 g/día.

- Tableta de liberación prolongada: 600 a 1200 mg cada 12 h, sin rebasar 2.4 g/día.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad a guaifenesina o cualquier componente de la formulación.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>2</sup>:

Posible interferencia de color con la determinación de 5-HIAA y VMA; interrumpir 48 h antes de la prueba.



## EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

### Frecuencia indefinida:

Sistema nervioso central: mareo, somnolencia, cefalea.

Dermatológicas: exantema.

Endocrinas y metabólicas: disminución de la cifra de ácido úrico.

Gastrointestinales: náusea, dolor gástrico, vómito.

**Poscomercialización o informes de casos:** formación de cálculos renales (con el consumo de grandes cantidades).

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

Cuando se usa por automedicación (OTC) se debe notificar al médico si los síntomas no mejoran en 7 días, o se acompañan de fiebre, exantema o cefalea persistentes. No usar para la tos persistente o crónica (como la consecutiva a tabaquismo, asma, bronquitis crónica, enfisema) o si la tos se acompaña de un exceso de flema, a menos que el médico así lo indique. No es para uso OTC en niños < 2 años de edad. Algunos productos pueden contener fenilalanina.

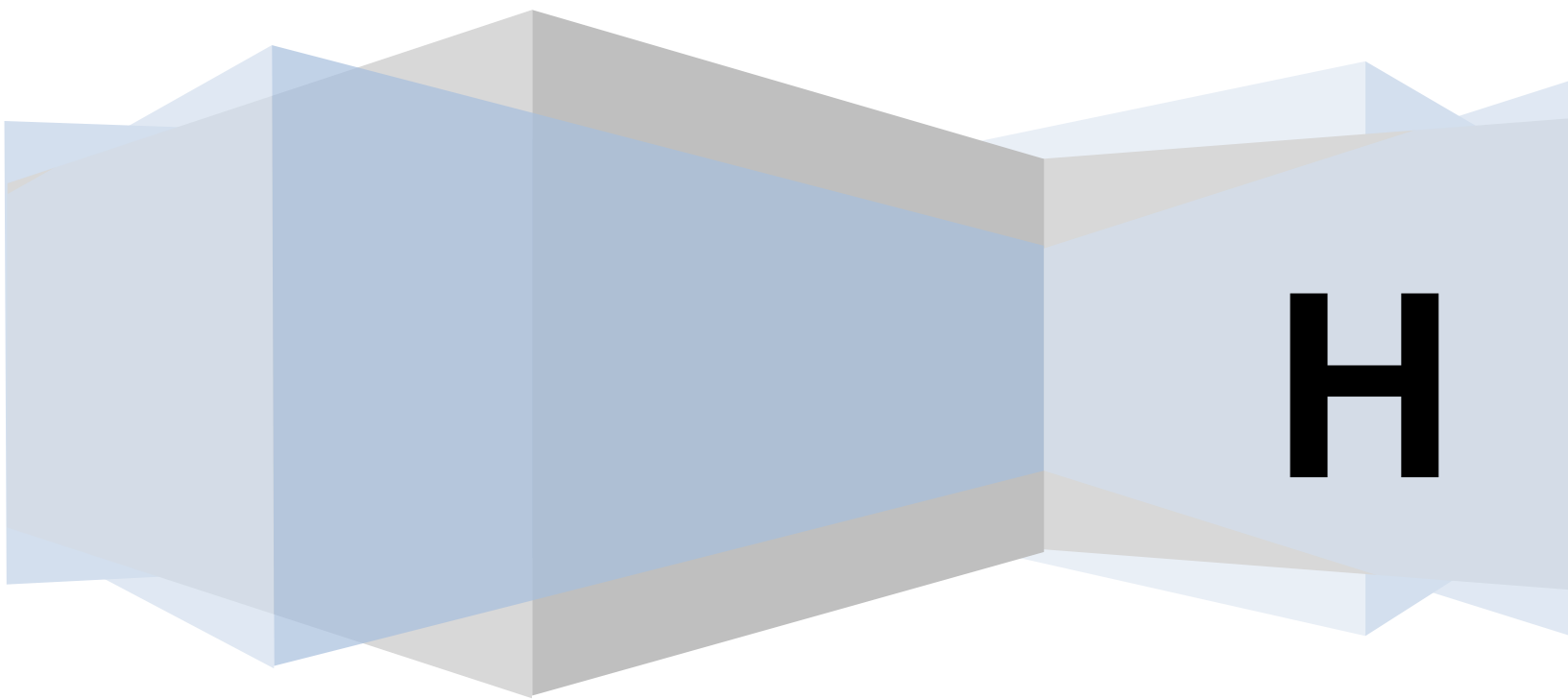
## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado antes de pasar 1 h luego de la ingestión.

Mejora de la eliminación: administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 808-809.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 342-343.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## HALOPERIDOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Haloperidol

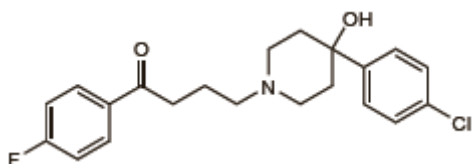
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-4'-fluorobutirofenona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antipsicótico típico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la esquizofrenia; control de tics y alteraciones vocales del trastorno de Tourette en niños y adultos; problemas conductuales importantes en niños.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de las psicosis que no corresponden a esquizofrenia; se puede usar para la sedación de urgencia en pacientes con delirium o agitación graves; tratamiento adyuvante de la dependencia del etanol;

antiemético; psicosis/agitación relacionada con la demencia de Alzheimer.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El haloperidol es un antipsicótico de tipo butirofenona que bloquea los receptores dopaminérgicos mesolímbicos postsinápticos D1 y D2 en el cerebro; deprime la secreción de hormonas hipotalámicas e hipofisarias; se cree que deprime al sistema activador reticular y, por lo tanto, afecta el metabolismo basal, la temperatura corporal, el estado de alerta, el tono vasomotor y la emesis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** sedación: IM, IV: 30 a 60 min.

**Duración:** decanoato: 2 a 4 semanas.

**Distribución:** Vd: 8 a 18 L/kg; atraviesa la placenta; ingresa a la leche materna.

**Unión a proteínas:** 90%.

**Metabolismo:** hepático hasta compuestos inactivos.

**Biodisponibilidad:** oral: 60%.

**Vida media, eliminación:** 18 h; decanoato: aproximadamente 1 día.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** oral: 2 a 6 h; IM: 20 min; decanoato: 7 días.

**Excreción:** en orina (33 a 40% como metabolitos) en 5 días; en heces (15%).

**Depuración:** 550 ± 133 L/min.





## DOSIS<sup>1</sup>:

Niños: de 15 a 40 kg de peso: oral:  
Inicial: 0.05 mg/kg/día o 0.25 a 0.5 mg/día, administrados en 2 a 3 dosis divididas; aumentar de 0.25 a 0.5 mg cada 5 a 7 días; máximo: 0.15 mg/kg/día.  
Mantenimiento habitual:  
Agitación o hipercinesia: 0.01 a 0.03 mg/kg/día en 1 ocasión.  
Trastornos no psicóticos: 0.05 a 0.075 mg/kg/día en 2 a 3 dosis divididas.  
Trastornos psicóticos: 0.05 a 0.15 mg/kg/día en 2 a 3 dosis divididas.  
Niños 6 a 12 años: sedación/trastornos psicóticos: IM (como lactato): 1 a 3 mg/dosis cada 4 a 8 h hasta un máximo de 0.15 mg/kg/día; cambiar al tratamiento oral tan pronto como sea posible.  
Adultos:  
Psicosis:  
Oral: 0.5 a 5 mg 2 a 3 veces/día; máxima usual: 30 mg/día.  
IM (como lactato): 2 a 5 mg cada 4 a 8 h, según sea necesario.  
IM (como decanoato): inicial: 10 a 20 veces la dosis oral diaria administrada a intervalos de 4 semanas.  
Dosis de mantenimiento: 10 a 15 veces la dosis oral inicial; se usa para estabilizar síntomas psiquiátricos.  
*Delirium* en la unidad de cuidados intensivos (uso y vía no autorizados):  
IV: 2 a 10 mg; pueden repetirse dosis súbitas cada 20 a 30 min hasta alcanzar la calma y después suministrar 25% de la dosis máxima

cada 6 h; vigilar ECG y el intervalo QTc.  
IV intermitente: 0.03 a 0.15 mg/kg cada min a 6 h.  
Oral: agitación: 5 a 10 mg  
Administración: en solución intravenosa continua (100 mg/100 mL de solución de dextrosa al 5%): se han utilizado velocidades de suministro de 3 a 25 mg/h.  
Tranquilización rápida de un paciente con agitación intensa (uso no autorizado): suministrar cada 30 a 60 min:  
Oral: 5 a 10 mg.  
IM (como lactato): 5 mg  
Dosis total promedio (oral o IM) para tranquilización: 10 a 20 mg  
Ancianos: pacientes no psicóticos, conducta demencial (uso no autorizado): inicial: oral: 0.25 a 0.5 mg 1 a 2 veces/día; aumentar la dosis a intervalos de 4 a 7 días por 0.25 a 0.5 mg/día; aumentar los intervalos de dosificación (2 veces/día; 3 veces/día, etc.) según sea necesario para controlar la respuesta o los efectos secundarios.  
Hemodiálisis/diálisis peritoneal: no se requieren dosis complementarias.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al haloperidol o cualquier componente de la formulación; enfermedad de Parkinson; depresión grave del SNC; coma.

### Precauciones:

El haloperidol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



relacionada con la demencia. Puede ocurrir hipotensión, en particular con la administración parenteral. Si bien la forma de acción breve (lactato) se usa en clínica, el uso por inyección IV no corresponde a una vía de administración aprobada por la FDA; la forma de decanoato nunca debe administrarse por vía intravenosa.

Puede alterar la conducción cardíaca y prolongar el intervalo QT; han ocurrido arritmias que ponen en peligro la vida con dosis terapéuticas de antipsicóticos, pero el riesgo puede aumentar con aquellas que rebasan las recomendaciones y/o la administración por vía intravenosa (no autorizada). Tener precaución o evitar su uso en pacientes con anomalías de electrolitos (p. ej. Hipocalcemia, hipomagnesemia), hipotiroidismo, síndrome familiar de QT largo, medicamentos concomitantes que pueden aumentar la prolongación de QT o cualquier anomalía cardíaca subyacente que también pueda potenciar el riesgo. Vigilar estrechamente por ECG en cuanto a efectos sobre QT relacionados con la dosis. Los efectos adversos del decanoato pueden ser prolongados. Evitar en presencia de tirotoxicosis.

En informes poscomercialización se han comunicado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (a veces mortal) con el uso de antipsicóticos; la presencia de factores de riesgo (p. ej. Una cifra baja previa de WBC o el

antecedente de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos) debe dar lugar a la revaloración periódica de las cifras sanguíneas. Suspender el tratamiento ante los primeros signos de discrasias sanguíneas o una cifra absoluta < 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

Puede tener efecto sedante, usar con precaución en trastornos donde la depresión del SNC es una característica. Sus efectos se pueden potenciar cuando se usa con otros fármacos sedantes o etanol. Usar con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, predisposición a crisis convulsivas, daño cerebral subcortical o nefropatía. Se han vinculado la dismovilidad esofágica y la aspiración con el uso de antipsicóticos. Su uso se vincula con aumento de las cifras de prolactina; se desconoce el significado clínico de la hiperprolactinemia en pacientes con cáncer mamario u otros tumores dependientes de la prolactina. Puede alterar la regulación de la temperatura o enmascarar la toxicidad de otros fármacos por sus efectos antieméticos. Puede causar hipotensión ortostática; usar con precaución en pacientes con riesgo de este efecto o aquellos que tolerarían crisis de hipotensión transitorias (enfermedad vascular cerebral, enfermedad cardiovascular u otros medicamentos predisponentes). Los antipsicóticos se han vinculado con retinopatía pigmentaria.



Puede causar efectos anticolinérgicos (confusión, agitación, estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria). Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con disminución de la movilidad gastrointestinal, retención urinaria, BPH, xerostomía o problemas visuales. Los trastornos que también pueden ser exacerbados por el bloqueo colinérgico incluyen glaucoma de ángulo estrecho y empeoramiento de la miastenia grave. Con relación a otros neurolépticos, el haloperidol tienen baja potencia de bloqueo colinérgico.

Puede causar síntomas extrapiramidales (EPS), que incluyen pseudoparkinsonismo, reacciones dísticas agudas, acatisia y discinesia tardía (el riesgo de estas reacciones es alto con relación a otros neurolépticos). El riesgo de distonía (y tal vez de otros EPS) puede ser mayor con dosis más altas, uso de antipsicóticos convencionales, género masculino y menor edad. Puede vincularse con el síndrome neuroléptico maligno (NMS). Usar con precaución en ancianos.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de haloperidol con cualquiera de los siguientes: arteméter; dronedarona; everolimus; lumefantrina; metoclopramida; nilotinib; pimozida;

quinina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; ziprasidona.

#### Aumento del efecto/toxicidad

*Haloperidol puede aumentar las concentraciones/efectos de:* alcohol (etílico); anticolinérgicos; agentes antiparkinsonianos (agonista de dopamina); clorpromazina; depresores del SNC; colchicina; sustratos de CYP2D6; sustratos de CYP3A4; dronedarona; eplerenona; everolimus; fentanilo; fesoterodina; nebivolol; pimecrolimus; pimozida; agentes que prolongan el QTc; quinina; salmeterol; saxagliptina; tamoxifeno; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; ziprasidona.

*Las concentraciones/efectos de haloperidol pueden aumentar por:* inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales); alfuzosina; arteméter; cloroquina; clorpromazina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP2D6 (moderados); inhibidores de CYP2D6 (fuertes); inhibidores de CYP3A4 (moderados); inhibidores de CYP3A4 (fuertes); darunavir; gadobutrol; fórmulas de litio; lumefantrina; metoclopramida; nilotinib; pramlintida; quinidina; quinina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; tetrabenazina.

#### Disminución del efecto/toxicidad

*Haloperidol puede disminuir las concentraciones/efectos de:* anfetaminas, codeína; tramadol.

*Las concentraciones/efectos del haloperidol pueden disminuir por:* agentes antiparkinsonianos



(agonistas de dopamina);  
carbamazepina; inductores de  
CYP3A4 (fuertes); deferasirox;  
hierbas (con inductores de  
CYP3A4); fórmulas con litio;  
peginterferón alfa-2b.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Disminución del colesterol.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

La frecuencia no se ha definido.  
Cardiovasculares: ondas T  
anormales con repolarización  
ventricular prolongada, arritmias,  
hiper/hipotensión, prolongación de  
QT, muerte súbita, taquicardia,  
taquicardia ventricular polimorfa.  
Sistema nervioso central: agitación,  
acatisia, alteración de la regulación  
de la temperatura central, ansiedad,  
confusión, depresión, mareo,  
reacciones extrapiramidales,  
cefalea, insomnio, letargo, síndrome  
neuroleptico maligno (NMS), signos  
y síntomas de seudoparkinsonismo,  
inquietud, crisis convulsivas,  
discinesia tardía, distonía tardía,  
vértigo.  
Dermatológicas: alopecia, dermatitis  
por contacto, hiperpigmentación,  
fotosensibilidad (rara), prurito,  
exantema.  
Endocrinas y metabólicas:  
amenorrea, ingurgitación mamaria,  
galactorrea, ginecomastia,  
hiper/hipoglucemia, hiponantremia,  
lactancia, mastalgia, irregularidades  
menstruales, disfunción sexual.  
Gastrointestinales: anorexia,  
estreñimiento, diarrea, dispepsia,

hipersalivación, náusea, vómito,  
xerostomía.  
Genitourinarias: priapismo,  
retención urinaria.  
Hematológicas: ictericia colestásica,  
ictericia obstructiva.  
Oculares: visión borrosa.  
Respiratorias: broncoespasmo,  
laringoespasmo.  
Misceláneo: diaforesis, choque  
térmico.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se distribuye en la leche  
materna/ no se recomienda (la AAP  
lo clasifica como "preocupante").

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** agitación, alopecia,  
arritmias, bradicardia, corea  
(extrapiramidal), confusión, sueño  
profundo, demencia, desorientación,  
boca seca, disfagia, reacciones  
distónicas, trastornos de la  
eyaculación, reacción  
extrapiramidal, fiebre, ginecomastia,  
hiperglicemia, hiperprolactinemia,  
hiperreflexia, hipertermia,  
hipoglicemia, hipokalemia,  
hipopigmentación del cabello,  
hipotermia, impotencia, pérdida de  
la memoria, síndrome neuroleptico  
maligno, miastenia gravis  
(exacerbación o precipitación),  
síntomas parecidos al Parkinson,  
ptosis, edema pulmonar,  
prolongación QT, decoloración de la  
orina (rosado; rojo; rojo-café).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Anormalidades en la conducción cardiaca pueden producirse si las dosis diarias por vía I.V. exceden los 50 mg

**Tratamiento de la intoxicación:**

Desintoxicación: lavado gástrico con carbón activado (antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta).

Tratamiento de soporte: generalmente la hipotensión responde a la administración de fluidos intravenosos o a la posición Trendelenburg. Si no respondiera a las medidas anteriores, puede requerirse el uso de un inotrópico parenteral (ej., norepinefrina 0.1-0.2 mcg/kg/minuto dependiendo de la respuesta). Las convulsiones generalmente responden a lorazepam o diazepam (bolo I.V. 5-10 mg en adultos cada 15 minutos hasta una dosis total de 30 mg si fuera necesario; I.V. 0.25-0.4 mg/kg/dosis hasta un total de 10 mg en niños), fenitoína o fenobarbital. Las arritmias cardiacas a menudo responden a fenitoína I.V. (15 mg/kg hasta 1 g), también pueden usarse otros antiarrítmicos (lidocaína). Los neurolépticos pueden causar reacciones extrapiramidales (ej., reacciones distónicas) necesitando el uso de difenhidramina 1-2 mg/kg (adultos) hasta un máximo de 50 mg I.M. o I.V. administrada lentamente, seguida de una dosis de mantenimiento durante 48-72 horas. Cuando estas reacciones no responden a la difenhidramina, puede ser efectivo el uso de mesilato de bencztropina I.V. 1-2 mg en adultos. Estos agentes realizan su efecto dentro de 2-5 minutos. El propanolol puede ser usado para el

tratamiento de bruxismo nocturno relacionado con el uso de haloperidol.

Aumento de la eliminación: No es de utilidad la administración de múltiples dosis de carbón activado.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.817-819.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1000.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 346.



## HEPARINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Heparina

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Anticoagulante

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Profilaxis y tratamiento de trastornos tromboembólicos; como anticoagulante para procedimientos extracorpóreos y de diálisis.

Nota: con la solución de heparina de flujo cerrado se pretende sólo mantener la permeabilidad de los dispositivos IV y no se debe usar para tratamiento anticoagulante.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Infarto miocárdico con elevación de ST (STEMI) como adyuvante de la trombólisis; angina inestable/infarto miocárdico sin STEMI (UA/NSTEMI); anticoagulante que se usa durante la intervención coronaria percutánea (PCI).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Potencia la actividad de la antitrombina III y, por lo tanto, inactiva a la trombina (así como a los factores IX, X, XI, XII activados y la plasmina) e impide la conversión de fibrinógeno a fibrina; la heparina también estimula la secreción de la

lipasa de lipoproteínas (la lipasa de lipoproteínas hidroliza los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** anticoagulación: IV: inmediata; subcutánea: aproximadamente 20 a 30 min.

**Absorción:** oral, rectal: errática, en el mejor de los casos, por esas vías de administración; la absorción subcutánea también es errática, pero se considera aceptable para su uso profiláctico.

**Distribución:** no atraviesa la placenta; no ingresa a la leche materna.

**Metabolismo:** hepático; puede ser degradada de forma parcialmente en el sistema reticuloendotelial.

**Vida media, eliminación:** promedio: 1.5 h; límites: 1 a 2 h; se ve afectada por la obesidad, la función renal, la función hepática, el cáncer, la presencia de embolia pulmonar y las infecciones.

**Excreción:** en orina (pequeñas cantidades como fármaco inalterado).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Se dispone de muchas concentraciones de heparina que van desde 1 hasta 20 000 unidades/mL; revisar cuidadosamente cada frasco o jeringa precargada o frasco ampula antes de su uso para asegurarse que se eligió la concentración



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



correcta. La solución de heparina de flujo cerrado pretende sólo mantener la permeabilidad de los dispositivos IV y no se debe usar para tratamiento anticoagulante.

Niños mayores a 1 año:

Profilaxis para la cateterización cardiaca (abordaje arterial): IV: dosis súbita: 100 a 150 unidades/kg. Heparinización sistémica:

Intermitente IV: inicial: 50 a 100 unidades/kg de peso, después 50 a 100 unidades/kg de peso cada 4 h (**Nota:** se prefiere la administración continua en solución IV).

Solución IV: dosis de carga inicial: 75 unidades/kg de peso administradas durante 10 min, después de la dosis de mantenimiento usual: 20 unidades/kg/h; ajustar la dosis para mantener un aPTT de 60 a 85 s (asumiendo que refleja una concentración de antifactor Xa de 0.35 a 0.7 unidades/mL); véase cuadro.

#### Protocolo pediátrico para el ajuste de la heparina sistémica

Para usarse después de la dosis de carga inicial y la de mantenimiento en solución IV (Véase la dosis usual listada antes) para mantener un aPTT de 60 a 85 s (al asumir que refleja una concentración de antifactor Xa de 0.35 a 0.7 unidades/mL del antifactor Xa).

Obtener muestra de sangre para determinar el aPTT 4 h después de cada cambio de la velocidad de inyección.

Obtener CBC y aPTT a diario después de que este último alcance los límites terapéuticos.

aPTT (s)	Ajuste de dosis	Tiempo para repetir el aPTT
Menor a 50	Administrar 50 unidades/kg de peso en forma súbita y aumentar la velocidad de administración 10%.	4 h después del cambio de velocidad
50-59	Aumentar la velocidad de administración 10%	4 h después del cambio de velocidad
60-85	Mantener la misma velocidad	Al siguiente día
86-95	Disminuir la velocidad de administración 10%	4 h después del cambio de velocidad
96-120	Mantener la velocidad de administración durante 30 min y disminuirla un 10%.	4 h después del cambio de velocidad
Mayor a 120	Mantener la administración en solución durante 60 min y disminuir la velocidad de administración 15%.	4 h después del cambio de velocidad

#### Adultos:

Trombopprofilaxis (heparina de dosis baja): subcutánea: 5 000 unidades cada 8 a 12 h.

Intermitente IV: inicial: 10 000 unidades, después 50 a 70 unidades/kg de peso (5 000 a 10 000 unidades) cada 4 a 6 h.

Infusión IV en solución (se recomienda la dosificación con base en el peso por mamografía institucional):

#### Síndromes coronarios agudos:

STEMI: tratamiento fibrinolítico:

*Alteplasa, reteplasa o tenecteplasa a dosis completa como sigue:* administración súbita concomitante de 60 unidades/kg de peso (máximo: 4 000 unidades), y después 12 unidades/kg/h (máximo:



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



1 000 unidades/h) de administración continua. Determinar aPTT cada 4 a 6 h; ajustar hasta el blanco de 1.5 a 2 veces el límite de control superior (50 a 70 s en estudios clínicos); límites usuales de 10 a 30 unidades/kg/h. La duración del tratamiento con heparina depende de la terapia concomitante y los riesgos específicos del paciente de tromboembolia sistémica o venosa.

*Esquema combinado (no autorizado):* tenecteplasa a la mitad de la dosis (15 a 25 mg con base en el peso) y abciximab 0.25 mg/kg de peso en forma súbita bolo, y después, 0.125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12 h con dosificación de la heparina depende de la terapia concomitante y los riesgos específicos del pacientes de tromboembolia sistémica o venosa.

*Esquema combinado (no autorizado):* tenecteplasa a la mitad de la dosis (15 a 25 mg con base en el peso) y abciximab 0.25 mg/kg de peso en forma súbita bolo, y después, 0.125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 12 h con dosificación de la heparina como sigue: administración súbita concomitante de 40 unidades/kg de peso (máximo 3 000 unidades), después, 7 unidades/kg/h (máximo: 800 unidades/h) como solución de administración continua. Ajustar a un blanco de 50 a 70 s del aPTT.

*Intervención coronaria precutánea:* Si no se usa concomitantemente un inhibidor GPIIb/IIIa de forma simultánea: dosis súbita inicial de 70 a 100 unidades/kg de peso.  
*Si está recibiendo un inhibidor de GPIIb/IIIa:* dosis única inicial de 50 a

70 unidades/kg de peso (ACT blanco de 200 a 250 s).

Tratamiento de la angina inestable/el infarto miocárdico sin elevación de ST (NSTEMI): dosis súbita inicial de 60 unidades/kg de peso (máximo: 4 000 unidades), seguida por la administración inicial en solución de 12 unidades/kg/h (máximo: 1 000 unidades/h). En la conferencia de consenso del *American College of Chest Physicians* se recomendó un ajuste de dosis que corresponda a los límites terapéuticos equivalentes a las cifras de heparina de 0.3 a 0.7 unidades/mL por determinaciones del antifactor Xa.

Tratamiento de la tromboembolia venosa:

DVT/PE: IV: 80 unidades/kg (o 5000 unidades) en forma súbita IV, seguidas por la administración continua en solución de 18 unidades/kg/h (o 1 300 unidades/h). En la conferencia del *American College of Chest Physicians* recomendó un ajuste de dosis que corresponda a los límites terapéuticos equivalentes a cifras de heparina de 0.3 a 0.7 unidades/mL por determinaciones del antifactor Xa.

DVT/PE: subcutánea:

Esquema de dosificación: vigilada: inicial: 17 500 unidades o 250 unidades/kg de peso, y después, 250 unidades/kg de peso cada 12 h. En la conferencia del consenso del *American College of Chest Physicians* se recomendaron ajustes de dosis que correspondan a los límites terapéuticos equivalentes a cifras de heparina de





0.3 a 0.7 unidades/mL por determinaciones del antifactor Xa. Esquema de dosificación no vigilado: inicial: 333 unidades/kg de peso, y después, 250 unidades/kg de peso cada 12 h.

Lavado de catéter: cuando se utilizan irrigaciones diarias de heparina para mantener la permeabilidad de los catéteres centrales de 1 y 2 luces, por lo general se usan 10 unidades/mL para lactantes menores (p. ej. Menores a 10 kg de peso), en tanto se usan 100 unidades/mL para lactantes mayores, niños y adultos. Los catéteres de PVC con tapa y los sistemas cerrados de heparina periféricos requieren irrigación más a menudo (p. ej. Cada 6 a 8 h). El volumen de flujo de heparina suele ser similar al del catéter (o ligeramente mayor). Deberán aplicarse irrigaciones adicionales cuando se observe sangre estancada en el catéter, después de que se usa éste par administración de fármacos o sangre, y después de la obtención de sangre en el catéter.

La adición de heparina (0.5 a 3 unidades/mL) a catéteres periféricos y de nutrición parenteral central no ha mostrado disminuir trombosis relacionadas con el catéter. Puede requerirse disminuir la concentración final de la heparina usada para TPN a 0.5 unidades/mL en lactantes menores que reciben grandes cantidades de volumen, a fin de evitar acercarse a límites terapéuticos. Los catéteres arteriales se heparinizan con una

concentración final de 1 unidad/mL los catéteres arteriales.

**Ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada:** los individuos menores de 60 años de edad pueden tener concentraciones séricas más altas y respuesta clínica (aPTT) más prolongada en comparación con los jóvenes que reciben dosis similares; pueden requerirse dosis menores.

### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la heparina o a cualquier componente de la formulación (a menos que en una circunstancia que pone en riesgo la vida se necesite su uso y no sea posible utilizar un anticoagulante alternativo); trombocitopenia grave; hemorragia activa no controlada, excepto la debida a la coagulación intravascular diseminada (DIC); sospecha hemorragia intracraneal; no es para uso IM; no usar cuando no pueden hacerse las pruebas de coagulación sanguínea apropiadas a intervalos adecuados (esto se aplica sólo a la heparina de dosis completa).

#### **Precauciones:**

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Sólo en circunstancias que ponen en riesgo la vida, cuando no es posible el uso de un anticoagulante alternativo, debe usarse la heparina con precaución en pacientes con una



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



reacción de hipersensibilidad documentada. La hemorragia es la complicación más frecuente. Vigilar los signos y síntomas de hemorragia. Los factores de riesgo para una hemorragia incluyen endocarditis bacteriana; trastornos de coagulación congénitos o adquiridos; enfermedades GI activas ulcerativas o angioplásticas; drenaje continuo por sonda GI; hipertensión grave no controlada; antecedente de apoplejía hemorrágica; o uso después de operaciones cerebrales recientes, raquídeas o de oftalmología; pacientes que se tratan de forma concomitante con inhibidores de plaquetas; trastornos vinculados con una tendencia hemorrágica aumentada (hemofilia, púrpura vascular); hemorragia GI reciente; trombocitopenia o defectos plaquetarios; hepatopatía grave; retinopatía hipertensiva o diabética; o en pacientes sometidos a procedimientos cruentos, que incluyen punción o anestesia raquídeas. Se dispone de múltiples concentraciones de heparina que van desde 1 hasta 20 000 unidades/mL. Los clínicos deben revisar con cuidado cada jeringa o frasco precargados antes de su uso, para asegurarse de que se elige la concentración correcta; han ocurrido hemorragias fatales con relación a la sobredosis de heparina, en especial en pacientes pediátricos. Se ha comunicado una mayor incidencia de hemorragia en pacientes mayores de 60 años de edad, en particular las mujeres, que también son más sensibles a la dosis. Suspender la heparina si

ocurre hemorragia; una hemorragia importante o la sobredosis pueden requerir el uso de protamina.

Puede causar trombocitopenia; vigilar de cerca la cifra de plaquetas. Los pacientes que presentan HIT pueden tener riesgo de sufrir una nueva trombosis (trombocitopenia) y trombosis inducidas por heparina [HITT]). Interrumpir el tratamiento y considerar alternativas si la cifra es menor a 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y/u ocurre trombosis. La HIT o HITT puede ser tardía y presentarse hasta varias semanas después de suspender la heparina. Puede ocurrir osteoporosis con su uso prolongado (mayor a 6 meses) debido a una disminución en la densidad mineral ósea. Vigilar por hiperpotasemia; puede causar aumento del potasio por supresión de la producción de aldosterona.

Algunos preparados contienen alcohol bencílico como conservante. En los recién nacidos, las dosis grandes de alcohol bencílico (mayores a 100 mg/kg/día) se han vinculado con toxicidad fatal (síndrome de jadeo). Por lo tanto, se recomienda el uso de heparina sin conservantes en los recién nacidos. Algunos preparados contienen sulfitos, que pueden causar reacciones alérgicas.

Se puede presentar resistencia a la heparina en pacientes con deficiencia de antitrombina, aumento de la depuración de heparina, elevación de las proteínas de unión de heparina, aumento del factor VIII y/o fibrinógeno; ocurre a



menudo en pacientes con fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones con tendencia trombótica, MI, cáncer y en los posquirúrgicos; la cuantificación de los efectos anticoagulantes mediante la cifra del antifactor Xa puede ser benéfica.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

*Evitar el uso concomitante de heparina con cualquiera de los siguientes: corticorelina.*

#### Aumento del efecto/toxicidad

*La heparina puede aumentar las concentraciones/efectos de: anticoagulantes; colagenasa (sistémica); corticosteroides; drotrecogina alfa; ibritumomab; tositumomab y tositumomab I 131.*

*Las concentraciones/efectos de la heparina puede aumentarse por: derivados de 5-ASA; agentes antiplaquetarios; ácido acetilsalicílico; dasatinib; plantas hierbas (con propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); agentes antiinflamatorios no esteroideos; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; análogos de prostaciclina; salicilatos; agentes trombolíticos.*

#### Disminución del efecto

*Las concentraciones/efectos de la heparina pueden disminuir por: nitroglicerina.*

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Aumento de la tiroxina (métodos competitivos de unión a proteínas); aumento de aPTT.

La aprotinina aumenta de forma significativamente el aPTT y el tiempo activo de coagulación (ACT) por diatomea, que tal vez no refleje el grado actual de anticoagulación por heparina. Los ACT basados en caolina no se afectan por la aprotinina en el mismo grado que el activado por diatomea. Si bien los protocolos institucionales pueden variar, se recomienda un mínimo de ACT por diatomea de 750 s o uno de ACT-caolina de 480 s en presencia de aprotinina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

La frecuencia no se ha definido.  
Cardiovasculares: reacción alérgica vasoespástica (tal vez relacionada con trombosis), dolor torácico, choque hemorrágico, choque, trombosis.  
Sistema nervioso central: escalofríos, fiebre, cefalea.  
Dermatológicas: alopecia (tardía, transitoria), equimosis (sin explicación), necrosis cutánea, disestesia del pie, placas eritematosas (informes de casos), eccema, urticaria, púrpura.  
Endocrinas y metabólicas: hemorragia suprarrenal, hiperpotasemia (supresión de la síntesis de aldosterona), hemorragia ovárica, hiperlipidemia de rebote con su interrupción.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Gastrointestinales: estreñimiento, hematemesis, náusea, melena, vómito.

Genitourinarias: erección frecuente o persistente.

Hematológicas: hemorragia gingival, epistaxia, hemorragia, hemorragia ovárica, hemorragia retroperitoneal, trombocitopenia (Véase **Nota**).

Hepáticas: aumento de las enzimas hepáticas.

Locales: rara vez se han comunicado irritación, eritema, dolor, hematoma y ulceración con las inyecciones subcutáneas profundas; la inyección IM (no recomendada) se vincula con una alta incidencia de estos efectos.

Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, osteoporosis (efecto de tratamiento crónico).

Oculares: conjuntivitis (reacción alérgica), lagrimeo.

Renales: hematuria.

Respiratorias: asma, broncoespasmo (informes de casos), hemoptisis, hemorragia pulmonar, rinitis.

Misceláneo: reacciones alérgicas, reacciones anafilactoides, resistencia a la heparina, hipersensibilidad (incluidos escalofríos, fiebre y urticaria).

**Nota:** se ha comunicado trombocitopenia con una incidencia entre 0 y 30%. A menudo carece de importancia clínica. Sin embargo, se ha calculado que ocurre trombocitopenia inducida por heparina (HIT), en 1 a 2% de los pacientes y es señalada por un decremento progresivo en la cifra concentración de plaquetas y, en algunos casos, complicaciones tromboembólicas (necrosis cutánea,

embolia pulmonar, gangrena de las extremidades, apoplejía o infarto de miocardio). Para recomendaciones acerca de la vigilancia de las plaquetas durante el tratamiento con heparina véase la sección de Parámetros de vigilancia.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** no se distribuye en la leche materna/compatible.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Practices* (ISMP) incluye a este medicamento en su lista de fármacos que conllevan un mayor riesgo de producir daño significativo a los pacientes cuando se usan en forma errónea.

Se confunde entre sí la heparina sódica inyectable de 10 000 unidades/mL y la Hep-Lock U/P, de 10 unidades/mL. Se detectaron errores mortales de medicación entre las 2, cuyas etiquetas son azules. **No confiar nunca en el color como único índice para diferenciar la identidad de un producto.**

La solución de heparina para establecer el flujo se pretende sólo para mantener la permeabilidad de dispositivos IV y **no** para usarse como tratamiento anticoagulante.

**Nota:** la concentración de 100 unidades/mL no debe usarse en recién nacidos o lactantes menores a 10 kg de peso. La concentración de 10 unidades/mL puede causar anticoagulación sistémica en



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



lactantes menores a 1 kg de peso que reciben descargas frecuentes.

**Estabilidad:** las soluciones de heparina son incoloras a ligeramente amarillas; las variaciones menores de color no afectan su eficacia terapéutica.

La heparina deberá conservarse en un cuarto a temperatura controlada. Protéjase del congelamiento y temperaturas mayores a 40 °C.

Estable a temperatura ambiente y en el refrigerador:

Bolsa preparada: 24 a 72 h (específica para la solución, la concentración, y/o las condiciones del estudio, o las tres).

Bolsa premezclada: después de romper el sello, 4 días.

Estabilidad con cubierta fuera del empaque: 30 días.

Concentración estándar/diluyente: 25 000 unidades/500 mL de solución glucosada al 5% (premezclada). Si se está preparando la solución, mezclar de forma exhaustiva antes de su administración.

Volumen mínimo: 250 mL de solución glucosada al 5%.

**Administración:** Subcutánea: inyectar solo en el tejido subcutáneo (no en el músculo). Los sitios de inyección deberán rotarse (por lo general, las porciones izquierda y derecha del abdomen, por arriba de la cresta ilíaca).

No administrar IM debido a que causa dolor, irritación y formación de hematomas; los catéteres venosos centrales deben irrigarse con solución de heparina cuando se insertan por primera vez, a diario (en el momento del cambio de los tubos), después del retiro de sangre o su transfusión, y después de una

administración intermitente en solución a través de un tapón. Deberá retirarse al menos un volumen de 10 mL de sangre de una línea heparinizada y desecharse antes de poder enviar muestras de sangre para pruebas de coagulación.

## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>2</sup>:

### Tratamiento de la sobredosis:

Tratamiento de soporte: puede usarse protamina para la hemorragia severa después de suspendida la heparina (1 mg de protamina por cada 80-100 unidades de heparina por administración intravenosa lenta); el efecto sobre la PTT puede observarse a los 15 minutos con lepirudina hirudina recombinante o argatroban (ambos inhibidores directos de la trombina) se han utilizado con éxito en el tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina. Danaparoid sódico o hirudina recombinante pueden ser administrados si se desarrollara trombocitopenia inducida por heparina. La heparina deberá discontinuarse una vez se haya realizado el diagnóstico clínico. No esperar por los resultados de la prueba confirmatoria (prueba de agregometría plaquetaria o ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima para trombocitopenia de anticuerpos IgG inducida por heparina. No iniciar con warfarina hasta que se haya controlado en evento trombótico y se haya resuelto la trombocitopenia. La



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



fludrocortisona oral (0.1 mg/día)  
puede ayudar a resolver la  
hiperkalemia inducida por la  
heparina.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 819-824.
2. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 349.



## HIALURONATO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hialuronato

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente oftálmico viscoelástico; agente para piel y membranas mucosas; antiirreumático.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Inyección intraarticular: tratamiento del dolor en la osteoartritis de la rodilla de pacientes en quienes fracasaron el tratamiento no farmacológico y los analgésicos simples.

Intradérmico: corrección de arrugas o pliegues faciales de moderados a intensos.

Oftálmico: auxiliar quirúrgico en la extracción de cataratas, implantes intraoculares, trasplante de córnea, filtración del glaucoma y operaciones de unión retiniana.

Crema tópica, gel, nebulizado: tratamiento de úlceras y heridas cutáneas.

Loción tópica: tratamiento de la xerosis (piel seca, escamosa).

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de la cistitis intersticial refractaria.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El hialuronato sódico es un polisacárido ampliamente distribuido en la matriz extracelular del tejido conectivo en el hombre (humores vítreo y acuoso del ojo, líquido sinovial, piel y cordón umbilical). El hialuronato sódico y sus derivados forman una solución viscoelástica con el agua (a pH y concentración iónica fisiológicos), lo que lo hace adecuado para el humor acuoso y el vítreo en la cirugía oftálmica y actúa como lubricante de tejidos y/o, articulaciones, o ambos, con una participación importante en la regulación de las interacciones entre tejidos adyacentes. Su inyección intradérmica puede disminuir la profundidad de las arrugas faciales.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** inyección intravítrea: la difusión ocurre lentamente.

**Excreción:** oftálmica: a través del conducto de Schlemm.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Adultos:  
Oftálmica: depende del procedimiento (introduzca lentamente una cantidad suficiente al ojo).



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al hialuronato o cualquier componente de la fórmula.

### Precauciones:

No es para inyección IV. No se inyecte en vasos sanguíneos; puede causar oclusión, infarto, embolia u otros eventos adversos sistémicos.

Intraarticular: no debe usarse en articulaciones infectadas; no usar desinfectantes que contengan sales cuaternarias para la preparación de la piel (pueden producir precipitación de hialuronato). Retirar cualquier derrame, si lo hay, antes de la inyección. No inyectar fuera de la articulación o en la membrana sinovial. Con precaución si hay estasis venosa o linfática en la pierna. Evite actividades extenuantes durante 48 h después de la inyección.

Intradérmico: el tratamiento puede causar equimosis/hemorragia; tener precaución en pacientes que reciben trombolíticos o que recientemente se expusieron a ellos ( $\leq 3$  semanas), anticoagulante o inhibidores de plaquetas. No inyectar en un sitio con infección o inflamación activa. La inyección al interior de un vaso sanguíneo puede llevar a una necrosis superficial localizada. No se ha estudiado su uso en pacientes susceptibles a la formación de queloides, cicatrización hipertrófica, o trastornos de pigmentación; usar con precaución. Tener precaución con el tratamiento inmunosupresor. Su uso en pacientes con erupción

herpética previa puede causar su reactivación. Pueden ocurrir pápulas inflamatorias tardías por las inyecciones, que requieren valoración y tratamiento, como infección de tejidos, como infección de tejidos blandos. El tratamiento con láser o exfoliación química puede causar una reacción inflamatoria aguda. El paciente debe evitar la exposición a rayos ultravioleta (sol y lámparas UV) o el frío intenso, hasta que se resuelvan el edema y el eritema. El tratamiento de las reacciones en el sitio suele mejorara en menos de 1 semana. Deben evitarse el ejercicio extenuante y el consumo de etanol durante 24 h después de su uso. Se pueden requerir tratamientos complementarios de "retoque". No se ha establecido su utilidad en el aumento de volumen del labio. Oftálmico: no llenar demasiado la cámara anterior; vigilar con cuidado la presión intraocular.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

No hay interacciones conocidas por las que se recomienda evitar el uso concomitante.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Su frecuencia, y/o el tipo de reacción local, o ambas cosas, pueden variar de acuerdo con la fórmula y el sitio de aplicación o inyección.





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Mayores a 10%:**

Local: en el sitio de inyección (intradérmico): equimosis (47 a 61%), eritema (58 a 93%), chichones (79 a 83%), dolor (57 a 90%), edema (81 a 89%), prurito (28 a 36%), decoloración de la piel (31 a 34%).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias (intraarticulares 25%).

Respiratorias: infección (12%).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: aumento de la presión arterial (2 a 4%).

Sistema nervioso central: fatiga (1%).

Gastrointestinales: náusea ( $\leq 2\%$ ).

Locales: piel seca (intradérmica  $> 1\%$ ), exfoliación (intradérmica  $> 1\%$ ).

Neuromusculares y esqueléticas: derrame articular (intraarticular de 2 a 6%), dolor dorsal ( $< 1$  a 6%), tendinitis (2%), parestesias (1%).

Respiratorias: rinitis (3%).

**Menores a 1% (limitadas a las importantes o que ponen en riesgo la vida o potencialmente mortales)** (intraarticulares): artritis, artropatía, escalofríos, fiebre, trastornos de la marcha, malestar general, calambres musculares, edema periférico, trombocitopenia (rara).

**De frecuencia indefinida:**

Cardiovasculares: edema, rubor, hipotensión, taquicardia.

Sistema nervioso central: mareo, cefalea.

Dermatológicas: exantema, hiperpigmentación, exfoliación.

Locales: en el sitio de inyección: nódulos.

Neuromusculares y esqueléticas: hipocinesia (de rodilla).

Oculares (con la fórmula oftálmica): reacciones inflamatorias posoperatorias (iritis, hipopión), edema de córnea, descompensación corneal, aumento posoperatorio transitorio en la IOP.

Misceláneo: formación de abscesos, reacciones alérgicas, anafilaxia, dificultades respiratorias.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Consideraciones durante el embarazo:** no hay estudios adecuados y ni bien controlados en embarazadas.

**Lactancia:** se desconoce su excreción hacia la leche materna/ no se recomienda.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.

## HIDROCLOROTIAZIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hidroclorotiazida

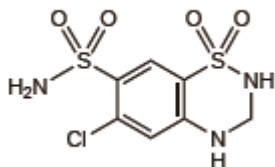
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

6-Cloro-3,4-dihidro-2H-1, 2,4-  
benzotiadiazin-7-sulfonamida 1,1-  
dióxido.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Diurético tiazídico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipertensión leve a moderada; tratamiento del edema en la insuficiencia cardiaca y el síndrome nefrótico.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de la diabetes insípida inducida por litio.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la resorción de sodio en los túbulos distales y produce mayor excreción de sodio y agua, así como de potasio e iones hidrógeno.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** diuresis: 2 h.

**Efecto máximo:** 4 a 6 h.

**Absorción:** aproximadamente 50 a 80%.

**Distribución:** 3.6 a 7.8 L/kg.

**Unión a proteínas:** 68%.

**Metabolismo:** no ocurre.

**Biodisponibilidad:** de 50 a 80%.

**Vida media, eliminación:** 5.6 a 14.8 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 1 a 2.5 h.

**Excreción:** en la orina (sin cambios).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral (el efecto del fármaco puede disminuir cuando se usa todos los días):

Niños (en pacientes pediátricos se puede preferir la hidroclorotiazida, ya que cuenta con más fórmulas [p. ej. suspensión]):

Edema, hipertensión:

Menores a 6 meses: 1 a 3 mg/kg/día en 2 dosis divididas.

Mayores a 6 meses a 2 años: 1 a 3 mg/kg/día en 2 dosis divididas; máxima: 37.5 mg/día.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Mayores a 2 a 17 años: inicial: 1 mg/kg/día; máxima: 3 mg/kg/día (50 mg/día).

Adultos:

Edema: 25 a 100 mg/día en 1 a 2 dosis; máxima: 200 mg/día.

Hipertensión: 12.5 a 50 mg/día; se observa un mínimo aumento en la respuesta y más alteraciones electrolíticas con dosis mayores a 50 mg/día.

Personas de edad avanzada: 12.5 a 25 mg una vez al día.

**Ajuste de dosis/comentarios en disfunción renal:** Clcr < 10 mL/min: Evite su uso. Suele ser ineficaz ante una GFR < 30 mL/min. Eficaz a una menor GFR en combinación con un diurético de asa.

Nota: en las pautas de insuficiencia cardiaca de ACC/AHA 2009 se sugiere que las tiazidas pierden su eficacia cuando la Clcr es menor de 40 mL/min.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la hidroclorotiazida o cualquier componente de la fórmula de las tiazidas o los fármacos derivados de sulfonamidas; anuvia; descompensación renal; embarazo.

**Precauciones:**

Evítense en la nefropatía grave (es ineficaz como diurético). Pueden ocurrir trastornos electrolíticos (hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hiponantremia). Usar con precaución ante una disfunción hepática grave; los trastornos

electrolíticos pueden causar encefalopatía hepática. Se puede precipitar gota en ciertos pacientes con antecedente de la afección, predisposición familiar o insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de calcio; se han observado cambios patológicos en las glándulas paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia, con el uso prolongado. Téngase precaución con su uso en pacientes con prediabetes y diabetes; puede alterar el control de la glucosa. Puede causar exacerbación o activación de SLE. Usar con precaución en pacientes con concentraciones moderadas o altas de colesterol. Puede presentarse fotosensibilidad. Corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento.

Hay similitudes químicas entre sulfonamidas, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiazidas y diuréticos de asa (excepto el ácido etacrínico). Su uso en pacientes con alergia a las sulfonamidas está específicamente contraindicado en la etiqueta del producto, sin embargo, hay un riesgo de la acción cruzada en pacientes con alergia a cualquiera de esos compuestos; evite su uso cuando hay antecedente de una reacción grave. Discontinúe si se observan signos de hipersensibilidad.



## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

*Evítase el uso concomitante de hidroclorotiazida con cualquiera de las siguientes: dofetilida.*

### Aumento del efecto/toxicidad

*La hidroclorotiazida puede aumentar las cifras o las concentraciones/efectos de:* inhibidores de la ECA; alopurinol; amifostina; antihipertensivos; calcitriol; sales de calcio; dofetilida; agentes hipotensores; litio; rituximab.

*Las concentraciones/efectos de la hidroclorotiazida pueden aumentar por:* alcohol (etílico); analgésicos (opioides); barbitúricos; corticosteroides (inhalados por vía oral); corticosteroides (sistémicos); plantas (con propiedades hipotensoras); inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; análogos de la prostaciclina.

### Disminución del efecto

*La hidroclorotiazida puede disminuir las concentraciones/efectos de:* agentes antidiabéticos.

*Las concentraciones/efectos de la hidroclorotiazida pueden disminuir por:* secuestradores de ácidos biliares; plantas (con propiedades hipertensivas); metilfenidato; agentes antiinflamatorios no esteroides; yohimbina.

## INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Puede interferir con las pruebas de función paratiroidea. Pruebas de tiramina y fentolamina, pruebas de histamina para el feocromocitoma.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión ortostática, hipotensión.  
Dermatológicas: fotosensibilidad.  
Endocrinas y metabólicas: hipopotasemia.  
Gastrointestinales: anorexia, malestar epigástrico.

**Menores a 1% (limitado a las importantes o que ponen en riesgo la vida):** agranulocitosis, miocarditis alérgica, reacciones alérgicas (tal vez con choque anafiláctico que pone en riesgo la vida), alopecia, anemia aplásica, neumonitis eosinofílica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, anemia hemolítica, alteración de la función hepática, hipercalcemia, nefritis intersticial, leucopenia, pancreatitis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se distribuye en la leche materna/tener precaución, usar con



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



cautela (la APP la clasifica como "compatible").

**Administración:** puede suministrarse con alimentos o leche. Tómese a una hora temprana del día para evitar la nicturia. Tomar la última dosis de las múltiples no más tarde de las 6 PM, a menos que se instruya lo contrario.

2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1307.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 353-354.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** agranulocitosis, bloqueo AV, cistitis, diabetes insípida, diuresis, fiebre, granulocitopenia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperperistalsis, hiperuricemia, hipokalemia, hiponantremia, impotencia, leucopenia, mialgia, miastenia gravis (exacerbación o precipitación), miocarditis, neutropenia, nicturia, pancreatitis, fotosensibilidad, cambios en la visión del color (tono amarillo).

#### **Tratamiento de la intoxicación:**

Desintoxicación: carbón activado.  
Tratamiento de soporte: hidratación I.V. con solución salina al 0.9% con reemplazo electrolítico; la diuresis suele ser de corta duración.  
Aumento de la eliminación: puede ser efectiva la hemodiálisis.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 828-829.

## HIDROCORTISONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hidrocortisona

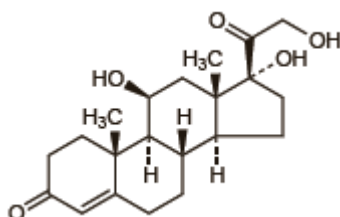
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Corticosteroide sistémico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento del choque séptico cuando la presión arterial tiene mala respuesta a la reanimación con soluciones y el tratamiento con vasopresores.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Disminuye la inflamación por supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y reversión del aumento de la permeabilidad capilar.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** succinato sódico de hidrocortisona (hidrosoluble): rápido.

**Absorción:** rápida.

**Metabolismo:** hepático.

**Vida media, eliminación:** biológica: 8 a 12 h.

**Excreción:** en orina (principalmente como 17-hidroxiesteroides y 17-cetosteroides).

### DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis debe basarse en la gravedad de la enfermedad y la respuesta al paciente.

Hiperplasia suprarrenal (congénita): niños: oral: inicial: 10 a 20 mg/m<sup>2</sup>/día en 3 dosis divididas; se ha usado una variedad de esquemas de dosificación. Nota: han ocurrido inconsistencias con las fórmulas líquidas; las tabletas pueden proveer cifras más confiables. Las dosis deben individualizarse por vigilancia del crecimiento, la edad ósea y las cifras hormonales. Pueden requerirse complementos de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



mineralocorticoides y sodio, con base en la regulación de los electrolitos y la actividad de la renina plasmática.

Insuficiencia suprarrenal (aguda):  
IM, IV:

Lactantes y niños pequeños:  
succinato: bolo de 1 a 2 mg/kg/dosis, después 25 a 150 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 h.

Niños de mayor edad: succinato: bolo de 1 a 2 mg/kg de peso y después 150 a 250 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 h.

Adultos: succinato: bolo de 100 mg IV y después 300 mg/día en dosis divididas cada 8 h o en solución continua durante 48 h; una vez que el paciente está estable, cambiar a la vía oral, 50 mg cada 8 h por 6 dosis, y después disminuir de forma gradual hasta 30 a 50 mg/día en dosis divididas.

Insuficiencia suprarrenal (crónica):  
adultos: oral: 20 a 30 mg/día.

Antiinflamatorio o inmunosupresor:

Lactantes y niños:

Oral: 2.5 a 10 mg/kg/día o 75 a 300 mg/m<sup>2</sup>/día cada 6 a 8 h.

IM, IV: succinato: 1 a 5 mg/kg/día o 30 a 150 mg/m<sup>2</sup>/día divididos cada 12 a 24 h.

Adolescentes y adultos: oral, IM, IV:  
succinato: 15 a 240 mg cada 12 h.

Reposición fisiológica: niños:

Oral: 0.5 a 0.75 mg/kg/día o 20 a 25 mg/m<sup>2</sup>/día cada 8 h.

IM: succinato: 0.25 a 0.35 mg/kg/día o 12 a 15 mg/m<sup>2</sup>/día 1 vez/día.

Enfermedades reumáticas: adultos:  
Inyección intralesional, intraarticular, de tejidos blandos: acetato:

Articulaciones grandes: 25 mg (hasta 37.5 mg).

Articulaciones pequeñas: 10 a 25 mg.

Vainas tendinosas: 5 a 12.5 mg.

Infiltración de tejidos blandos: 25 a 50 mg (hasta 75 mg).

Bolsas articulares: 25 a 37.5 mg.

Ganglios: 12.5 a 25 mg.

Choque séptico (uso no autorizado):

IV: 50 mg cada 6 h. Disminuir de forma gradual (durante un total de 11 días) y no interrumpir en forma abrupta. Nota: la fludrocortisona es opcional con el uso de hidrocortisona.

Choque: IM, IV: succinato:

Niños: inicial: 50 mg/kg de peso, y después repetir en 4 h y/o cada 24 h, según se requiera.

Adolescentes y adultos: 500 mg a 2 g cada 2 a 6 h.

Crisis asmática: niños y adultos: IV: succinato: 1 a 2 mg/kg/dosis cada 6 h durante 24, y después mantenimiento con 0.5 a 1 mg/kg de peso cada 6 h.

Dosis de estrés (cirugía) en pacientes que se sabe presentan supresión suprarrenal o reciben esteroides sistémicos en forma crónica: IV: adultos:

Estrés menor (p. ej. Herniorrafia inguinal): 25 mg/día durante 1 día.

Estrés moderado (p. ej. Sustitución de una articulación, colecistectomía): 50 a 75 mg/día (25 mg cada 8 a 12 h) durante 1 a 2 días.

Estrés mayor (pancreatoduodenectomía, esofagogastrectomía, cirugía cardiaca): 100 a 150 mg/día (50 mg cada 8 a 12 h) durante 2 a 3 días.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hidrocortisona o a cualquier componente de la formulación; infecciones graves, excepto choque séptico o meningitis tuberculosa; lesiones virales, micóticas o tuberculosas en la piel; la administración está contraindicada por vía intramuscular en presencia de púrpura trombocitopénica idiopática.

### Precauciones:

Usar con precaución en pacientes con tiroidopatías, alteraciones hepáticas, afecciones renales, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, glaucoma, cataratas, miastenia grave, aquellos con riesgo de osteoporosis o convulsiones, o en enfermedades GI (diverticulitis, úlcera péptica, colitis ulcerativa) por el riesgo de perforación. Tener precaución después de un MI agudo (los corticosteroides se han vinculado con rotura del miocardio). Debido al riesgo de efectos adversos, los corticosteroides sistémicos deben usarse con cautela en ancianos a la dosis eficaz más baja posible durante el tiempo más breve. Puede afectar la velocidad de crecimiento; el crecimiento de los pacientes pediátricos debe vigilarse de manera sistemática. Retirar el tratamiento con disminución gradual de la dosis.

Puede causar hipercorticismismo o supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal (HPA), en

particular en niños pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante periodos prolongados. La supresión del eje HPA puede llevar a una crisis suprarrenal. El retiro y la discontinuación de un corticosteroide deben hacerse en forma lenta y cuidadosa. Se requiere particular cuidado cuando los pacientes se cambian de corticosteroides sistémicos a sus productos inhalados, por la posibilidad de insuficiencia suprarrenal o privación de esteroides, que incluye un aumento de los síntomas alérgicos. Los pacientes que reciben > 20 mg diarios de prednisona (o equivalente) pueden ser los más susceptibles. Han ocurrido muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma, durante y después de su cambio de corticosteroides sistémicos a los administrados en aerosol; los preparados en aerosol no proveen el esteroide sistémico necesario para tratar a los pacientes que han presentado traumatismos, intervenciones quirúrgicas o infecciones.

Se ha comunicado miopatía aguda con corticosteroides a dosis altas, por lo general en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular; vigilar la cinasa de creatina; la recuperación puede ser prolongada. El uso de corticosteroides puede originar trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión, euforia, insomnio, cambios de humor y personalidad. Los trastornos psiquiátricos previos se pueden





exacerbar por el uso de corticosteroides. El uso prolongado de corticosteroides puede también aumentar la incidencia de infecciones secundarias, enmascarar una infección aguda (incluidas las micóticas), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a las vacunas.

La exposición a la varicela debe evitarse; no deben usarse corticosteroides para tratar el herpes simple ocular. No deben usarse corticosteroides para tratar el paludismo cerebral o la hepatitis viral. Se requiere observación estrecha en pacientes con tuberculosis latente y/o reactividad de TB; restringir su uso en la TB activa (sólo en conjunción con el tratamiento contra la tuberculosis). El tratamiento prolongado con corticosteroides se ha vinculado con la aparición del sarcoma de Kaposi (informes de casos); si se detecta, debe considerarse la interrupción del tratamiento. No deben usarse corticosteroides a dosis altas para tratar una lesión aguda de la cabeza.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de hidrocortisona (sistémica) con cualquiera de los siguientes: aldesleucina; BCG; natalizumab; pimecrolimus; tacrolimus (tópico); vacunas (vivas).

#### Aumento del efecto/toxicidad

La hidrocortisona (sistémica) puede aumentar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la acetilcolinesterasa; anfotericina B; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); leflunomida; diuréticos de asa; natalizumab; AINES (inhibidores de COX-2); AINES (no selectivos); diuréticos tiacídicos; vacunas (vivas); warfarina.

Las concentraciones/efectos de hidrocortisona (sistémica) pueden aumentar por: agentes antimicóticos (derivados azólicos, sistémicos); aprepitant; antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridínicos); ciclosporina; ciclosporina (sistémica); derivados de estrógenos; fluconazol; fosaprepitant; antibióticos macrólidos; agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes); inhibidores de P-glucoproteína; pimecrolimus; antibióticos de tipo quinolona; salicilatos; tacrolimus (tópico); trastuzumab.

#### Disminución del efecto

La hidrocortisona (sistémica) puede disminuir las concentraciones/efectos de: aldesleucina; agentes antidiabéticos; BCG; calcitriol; corticorelina; isoniazida; salicilatos; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de hidrocortisona (sistémica) pueden disminuir por: aminoglucetimidina; antiácidos; barbitúricos; sequestradores de ácidos biliares; equinácea; mitotano; inductores de



P-glicoproteína; primidona;  
derivados de rifampicina.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Más de 100 mg/día puede interferir con la prueba de TSH ocasionando una falsa disminución en los niveles de TSH.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: edema, hipertensión.

Sistema nervioso central: delirium, euforia, alucinaciones, cefalea, insomnio, nerviosismo, pseudomotor cerebral, psicosis, crisis convulsivas, vértigo.

Dermatológicas: equimosis, hiperpigmentación, atrofia cutánea.

Endocrinas y metabólicas: supresión suprarrenal, alcalosis, amenorrea, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, intolerancia de glucosa, supresión del crecimiento, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipopotasemia, supresión del eje hipofisis-suprarrenal, retención de sodio y agua.

Gastrointestinales: distensión abdominal, aumento del apetito, indigestión, náusea, pancreatitis, úlcera péptica, esofagitis ulcerativa, vómito.

Hematológicas: leucocitosis (transitoria).

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias, fracturas, debilidad muscular, osteoporosis.

Oculares: cataratas, glaucoma.

Misceláneo: necrosis avascular, reacciones de hipersensibilidad, infección, cáncer, cáncer secundario.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** ingresa a la leche materna/ usar con precaución.

**Etanol:** evitar el etanol (puede aumentar la irritación de la mucosa gástrica).

**Alimentos:** la hidrocortisona interfiere con la absorción de calcio.

**Administración:**

Oral: suministrar con alimentos o leche para disminuir las molestias GI.

Parenteral: se puede administrar succinato sódico de hidrocortisona por vías IM o IV.

Dosis súbita IV: diluir hasta 50 mg/mL y administrar durante 30 s o durante 10 min para dosis  $\geq$  500 mg.

IV en administración intermitente: diluir hasta 1 mg/mL y administrar durante 20 a 30 min.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Signos y síntomas de intoxicación:** aspecto cushingoide, debilidad muscular, osteoporosis (únicamente con el uso sistémico prolongado). Cuando es consumido en excesivas cantidades por períodos prolongados, puede ocurrir hipercorticismismo sistémico y supresión adrenal. En esos casos,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



debe considerarse la suspensión y la retirada del corticosteroide.

**Tratamiento de la sobredosis:**

Desintoxicación: emesis o lavado dentro de 1 hora; con carbón activado o colestiramina (4 g) puede disminuir la absorción.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1535.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 355-356.

## HIDROXIZINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hidroxizina

vasos sanguíneos y el aparato respiratorio. Posee actividad de relajación del músculo esquelético, broncodilatadora, antihistamínica, antiemética y analgésica.

### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(RS)-2-{2-[4-(p-Cloro- $\alpha$ -fenilbencil) piperazin-1-il]etoxi}etanol.

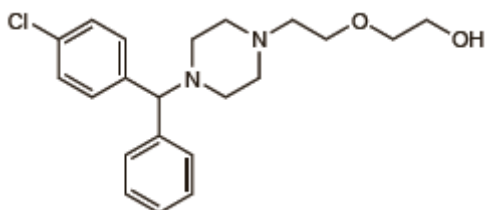
### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** oral: 15 a 30 min.  
**Duración:** 4 a 6 h.  
**Absorción:** oral: rápida.  
**Metabolismo:** forma metabolitos.  
**Vida media, eliminación:** 3 a 7 h.  
**Tiempo de concentración sérica máxima:** aproximadamente 2 h.  
**Excreción:** en orina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonista de histamina H<sub>1</sub>; antiemético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños:  
Sedación preoperatoria:  
Oral: 0.6 mg/kg/dosis.  
IM: 0.5 a 1 mg/kg/dosis.  
Prurito, ansiedad: oral:  
Menores a 6 años: 50 mg diarios en dosis divididas.  
6 años o mayores: 50 a 100 mg diarios en dosis divididas.  
Adultos:  
Antiemético (uso no autorizado): IM: 25 a 100 mg/dosis cada 4 a 6 h, según se requiera.  
Ansiedad: oral, IM: 50 a 100 mg 4 veces/día.  
Sedación posoperatoria:  
Oral: 50 a 100 mg.  
IM: 25 a 100 mg.  
Prurito, oral, IM: 25 mg 3 a 4 veces/día.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la ansiedad; sedante preoperatorio; antipruriginoso.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Antiemético; síntomas de privación de etanol.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Compite con la histamina por sitios receptores H<sub>1</sub> en las células efectoras del tubo digestivo, los



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hidroxizina o cualquier componente de la formulación; embarazo temprano; administración en inyección subcutánea, intraarterial o IV.

### Precauciones:

Causa sedación, deben tenerse especial cuidado para realizar tareas que requieren alerta (p. ej. Operación de maquinaria o conducción de vehículos). Los efectos sedantes de los depresores del SNC o etanol se potencian. La administración subcutánea, IV e intraarterial está contraindicada, ya que pueden ocurrir daño tisular, hemólisis intravascular, trombosis y gangrena digital. Usar con precaución ante el glaucoma de ángulo estrecho, la hiperplasia prostática, la obstrucción del cuello vesical, el asma o la EPOC. Su uso puede ser inapropiado en individuos de edad avanzada por los potentes efectos anticolinérgicos; se prefieren los antihistamínicos no anticolinérgicos para tratar reacciones alérgicas (criterios de Beers).

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

*La hidroxizina puede aumentar las concentraciones/efectos de:* alcohol (etílico); anticolinérgicos; depresores del SNC.

*Las concentraciones/efectos de la hidroxizina pueden aumentarse por:* pramlintida.

### Disminución del efecto

*La hidroxizina puede disminuir las concentraciones/efectos de:* inhibidores de acetilcolinesterasa (centrales); betahistina.

*Las concentraciones/efectos de la hidroxizina pueden disminuir por:* inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales); anfetaminas.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida.

Sistema nervioso central: mareo, somnolencia, fatiga, alucinaciones, cefalea, nerviosismo, crisis convulsivas.

Dermatológicas: prurito, exantema, urticaria.

Gastrointestinales: xerostomía.

Neuromusculares y esqueléticas: movimientos involuntarios, parestesias, escalofríos con temblor.

Oculares: visión borrosa.

Respiratorias: espesamiento de las secreciones bronquiales.

Misceláneo: reacción alérgica.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** se desconoce si se distribuye en la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** inyección: conservar a 15 a 30 °C. Proteger de la luz.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Administración:** no suministrar por vía subcutánea o intraarterial. Aplicar IM profunda en un músculo grande. Con la administración IV la extravasación puede causar un absceso estéril y notoria induración tisular.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 844-845.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 581.

## HIDROXOCOBALAMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hidroxocobalamina

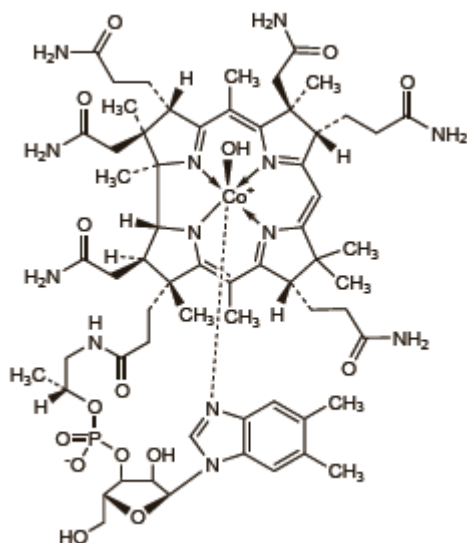
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Co $\alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-Dimetilbenzimidazolil)]-Co $\beta$ -hidroxocobamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antídoto; vitamina hidrosoluble.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la anemia perniciosa, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por alimentación inadecuada o absorción deficiente, secreción inadecuada de factor intrínseco y la

utilización inadecuada de B<sub>12</sub> (p. ej. durante el tratamiento de neoplasias); agente diagnóstico para la prueba de Schilling.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La hidroxocobalamina (vitamina B<sub>12a</sub>) es un precursor de la cianocobalamina actúa como coenzima para varias funciones metabólicas, incluidos el metabolismo de grasas y carbohidratos y la síntesis de proteínas, se usa en la replicación celular y la hematopoyesis. En presencia de cianuro, cada molécula de hidroxocobalamina se puede unir a un ion cianuro por su desplazamiento del ligando hidroxilado vinculado con el ion de cobalto trivalente, formando cianocobalamina.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Unión a proteínas: significativa; forma varios complejos de cobalamina-(III).  
 Vida media, eliminación: 26 a 31 h.  
 Excreción: en orina (50 a 60% en las 72 h iniciales).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>: IM:  
 Niños: 100  $\mu$ g 1 vez/día por 2 o más semanas (dosis total: 1 a 5 mg);  
 mantenimiento: 30 a 50  $\mu$ g/mes.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Adultos: 30 µg/día durante 5 a 10 días, seguidos por 100 a 200 µg/mes.

Nota: se pueden requerir dosis mayores en pacientes gravemente enfermos o cuando presentan enfermedad neurológica, infecciosa o hipertoidismo.

Prueba de Schilling: IM: adultos: 1000 µg.

Toxicidad por cianuro: IV: adultos: inicial: 5 g como infusión única; se puede repetir una segunda dosis de 5 g, de acuerdo con la gravedad de la intoxicación y la respuesta clínica.

Máxima dosis acumulativa: 10 g.  
Nota: si se sospecha, debe iniciarse de inmediato el tratamiento con antídotos.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la hidroxocobalamina, cianocobalamina, el cobalto o cualquier componente de la formulación.

**Precauciones:**

Solución inyectable IM: el tratamiento de la anemia megaloblástica grave por deficiencia de vitamina B12 puede causar trombocitosis e hipopotasemia grave, a veces mortal, debido a la desviación intracelular del potasio al resolverse la anemia. Tener precaución en la anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico; la administración de vitamina B12 sola no sustituye el ácido fólico y puede enmascarar el diagnóstico real. La deficiencia de

vitamina B12 enmascara los signos de policitemia vera; la administración de vitamina B12 puede disimular el trastorno. Las manifestaciones neurológicas de deficiencia de vitamina B12 no se previenen con ácido fólico, a menos que también se administre vitamina B12; también puede ocurrir degeneración de la médula espinal cuando se usa con ácido fólico como sustituto de la vitamina B12 para la prevención de anemia. Se puede observar obstaculización de la respuesta terapéutica a la vitamina cuando se usa ácido fólico como sustituto de la vitamina B<sub>12</sub> en ciertos trastornos (p.ej. infección, uremia, deficiencia concomitante de hierro o ácido fólico) o en pacientes que usan medicamentos que tienen propiedades de supresión de la médula ósea (p. ej. Cloranfenicol). Con aprobación de uso sólo como inyección IM.

Cyanokit®: usar con precaución o considerar alternativas en pacientes con reacciones alérgicas conocidas, incluida la anafilaxia a la hidroxocobalamina o cianocobalamina. Se relaciona un aumento de la presión arterial ( $\geq 180$  mmHg sistólica o  $\geq 110$  mmHg diastólica) con la infusión; suelen observarse aumentos al inicio de la infusión, que alcanzan el máximo hacia el final de la administración y retornan a la basal en 4 h. la concentración de cianuro en sangre colectada antes no impide la administración y no debe retrasarla en el tratamiento de urgencia de la toxicidad por cianuro, confirmada o de alta sospecha. Las cifras previas





al tratamiento pueden ser útiles ya que las posteriores a la administración de hidroxocobalamina en solución quizás sean imprecisas. El tratamiento de la intoxicación por cianuro debe incluir descontaminación y medidas de sostén. La fotosensibilidad es una preocupación potencial; evitar la luz del sol directa mientras la piel presente decoloración. No se han establecido su seguridad y eficacia en niños.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

No hay interacciones conocidas por las que se recomienda evitar el uso concomitante.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Puede ocasionar falsos incrementos de la creatinina sérica, bilirrubina, triglicéridos, colesterol, proteínas totales, glucosa, albúmina, fosfatasa alcalina, hemoglobina, basófilos y pH urinario. Puede disminuir falsamente la ALT y la anilasa.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Inyección IM: frecuencia indefinida.  
Dermatológicas: exantema (transitorio), prurito.  
Gastrointestinales: diarrea (leve, transitoria).  
Locales: dolor en el sitio de inyección.  
Misceláneo: anafilaxia.

Inyección IV en solución (Cyanokit®):

Menores a 10%:

Cardiovasculares: aumento de la presión arterial (18 a 28%; sistólica  $\geq$  180 mmHg o diastólica  $\geq$  110 mmHg).

Sistema nervioso central: cefalea (6 a 33%).

Dermatológicas: eritema (94 a 100%; puede durar hasta 2 semanas), exantema (predominantemente acneiforme: 20 a 44%; puede aparecer de 7 a 28 días después de la administración y suele resolverse en unas cuantas semanas).

Gastrointestinales: náusea (6 a 11%).

Genitourinarias: cromaturia (100%; puede durar hasta 5 semanas después de la administración).

Hematológicas: leucocitosis, linfadenopatía.

Locales: reacciones en el sitio de inyección (celulitis, inflamación, dolor, flebitis, hinchazón), atrofia muscular/fibrosis (con inyección IM), tinción piel/tejido (en el sitio de inyección IM) absceso estéril.

Neuromusculares y esqueléticas: artralgia, exacerbación de artritis/artritis, dolor de espalda, mialgia, parestesia, debilidad.

Respiratorias: broncoespasmo, disnea, paro respiratorio, sibilancias.

Renales: hematuria.

Misceláneo: reacciones anafilácticas (dificultad respiratoria súbita, colapso cardiaco), diaforesis.

Poscomercialización y/o informes de casos: angioedema, formación de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



tumor (en el sitio de inyección anterior).

repetir la dosis, suministre una segunda durante 15 min a 2 h.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ usar con cautela.

**Estabilidad:**

Solución inyectable IM: conservar de 20 a 25 °C. Proteger de la luz.

Infusión IV (Cyanokit®): antes de la reconstitución, conservar de 15 a 30 °C.

Variación de la exposición a la temperatura permitida para el transporte de la fórmula liofilizada:

Transporte usual ≤ 15 días a 5 a 40 °C.

Trasporte en despoblado ≤ 4 días a 5 a 60 °C.

Ciclos de congelado/ descongelado: ≤ 15 días a -20 a 40 °C.

Reconstituir cada frasco de 2.5 g con 100 mL de NS con el pico de transferencia estéril provisto. Si no se dispone de NS se puede usar LR o D5W. Invertir o girar cada frasco durante al menos 30 s antes de su infusión; no agitar. No usar la solución si no es de color rojo oscuro. Después de su reconstitución conservar hasta 6 h a ≤ 40 °C; no congelar. Desechar cualquier solución restante después de 6 h.

**Administración:**

Solución inyectable IM: administrar 1 000 µg/mL de solución IM únicamente.

Cyanokit®: administrar infusión por vía IV durante 15 min; si se requiere

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 845-847.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1980.
3. Leikin, J. &. (2008). *Poisoning and Toxicology Handbook*. New York: Informa Healthcare. Pp. 991.



## HIERRO SACAROSA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Hierro sacarosa

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Sal de hierro

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en la insuficiencia renal crónica, incluidos pacientes que no dependen de diálisis (con o sin tratamiento con eritropoyetina).

**Uso no autorizado/ de investigación.** Anemia asociada con cáncer/ quimioterapia.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El hierro sacarosa se disocia por el sistema reticuloendotelial a hierro y sacarosa. El hierro liberado incrementa las concentraciones séricas de hierro y es incorporado a la hemoglobina.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** Vdss: adultos sanos: 7.9 L.

**Metabolismo:** disociado a hierro y sacarosa por el sistema reticuloendotelial.

**Vida media, eliminación:** adultos sanos: 6 h.

**Excreción:** adultos sanos: orina (5%) en un periodo de 24 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Dosis expresada en mg de hierro elemental.

Niños  $\geq 2$  años (uso no autorizado): anemia por deficiencia de hierro en nefropatía crónica (pacientes dependientes de hemodiálisis): IV: Inicial: 1 mg/kg/dosis por sesión de diálisis (máximo: 100 mg).

Tratamiento de mantenimiento: 0.3 mg/kg/dosis por sesión de diálisis (máximo: 100 mg).

Adultos:

Anemia por deficiencia de hierro en nefropatía crónica: IV:

Paciente no dependiente de hemodiálisis: 100 mg en un período de 2 a 5 min administrados 1 a 3 veces/semana durante la diálisis; administrar no más de 3 veces/semana con una dosis acumulativa de 1 000 mg (10 dosis); se puede continuar la administración de una dosis menor necesaria para mantener la hemoglobina deseada, el hematocrito y los parámetros de almacenamiento de hierro.

Paciente dependiente de diálisis peritoneal: infusión intravenosa lenta con el siguiente esquema: dos infusiones de 300 mg cada una en un lapso de 1 ½ h cada 14 días seguidas de una infusión única de 400 mg en un lapso de 2 ½ h 14 días más tarde (dosis acumulativas



totales de 1 000 mg en 3 dosis divididas).

Paciente no dependiente de diálisis: 200 mg inyección lenta (en 2 a 5 min) en 5 ocasiones diferentes en un periodo de 14 días. Dosis acumulativa total: 1 000 mg en un periodo de 14 días. **Nota:** la dosis también se ha administrado como dos infusiones de 500 mg en un máximo de 250 mL de solución salina al 0.9% infundido en un lapso de 3.5 a 4 h el día 1 y día 14 (experiencia limitada).

Anemia asociada a cáncer/quimioterapia (uso no autorizado): infusión IV: 200 mg en un lapso de 1 h; máximo 300 a 400 mg/infusión. Repetir dosis cada 2 a 3 semanas. Se recomienda 1 dosis de prueba (25 mg bolo IV lento) en pacientes con hipersensibilidad al hierro dextrán o aquellos con otras alergias a fármacos.

Ancianos: información insuficiente para identificar diferencias entre ancianos y otros adultos; usar con cautela.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

##### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a hierro sacarosa o a cualquier componente de la formulación; evidencia de sobrecarga de hierro; anemia no ocasionada por deficiencia de hierro.

##### Precauciones:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo raras reacciones anafilácticas y anafilactoides poscomercialización.

Con frecuencia se ha reportado hipotensión en pacientes dependientes de hemodiálisis. También se ha informado hipotensión en diálisis peritoneal y en pacientes sin diálisis. La hipotensión puede estar relacionada con dosis total o velocidad de administración (evitar inyección IV rápida), seguir las recomendaciones de las guías. Suspender el hierro ante la presencia de sobrecarga de hierro en tejidos; se recomienda vigilancia periódica de hemoglobina, hematocrito, ferritina en suero y saturación de transferrina.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

##### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de hierro sacarosa con cualquiera de los siguientes: dimercaprol.

##### Aumento del efecto/toxicidad

Las concentraciones/efectos de hierro sacarosa pueden ser incrementados por: dimercaprol.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

##### Mayores a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión (1 a 7%; 39% en pacientes con hemodiálisis; puede estar relacionada con la dosis total o velocidad de administración), edema periférico (2 a 13%).

Sistema nervioso central: cefalea (3 a 13%).

Gastrointestinales: náusea (1 a 15%).



Neuromusculares y esqueléticas:  
calambres musculares (1 a 3%;  
29% en pacientes con hemodiálisis).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: hipertensión (6 a 8%), edema (1 a 7%), dolor torácico (1 a 6%), soplo (< 1 a 3%), insuficiencia cardiaca.

Sistema nervioso central: mareo (1 a 10%), fatiga (2 a 5%), fiebre (1 a 3%).

Dermatológicas: prurito (1 a 7%), exantema ( $\leq$  1%).

Endocrinas y metabólicas: gota (2 a 7%), hipoglucemia (< 1 a 4%), hiperglucemia (3 a 4%), sobrecarga de líquidos (1 a 3%).

Gastrointestinales: diarrea (1 a 10%), vómito (3 a 9%), alteración del gusto (1 a 9%), infección peritoneal ( $\leq$  8%), estreñimiento (1 a 7%), dolor abdominal (1 a 4%), sangre oculta en heces positiva (1 a 3%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias ( $\leq$  1%).

Locales: reacción en el sitio de inyección (2 a 4%), infección en el sitio del catéter ( $\leq$  4%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor muscular (1 a 7%), dolor en extremidades (3 a 6%), artralgia (1 a 4%), debilidad (1 a 3%), dolor de espalda (1 a 3%).

Oculares: conjuntivitis (< 1 a 3%).

Óticas: dolor en oído (1 a 7%).

Respiratorias: disnea (1 a 10%), faringitis (< 1 a 7%), tos (1 a 7%), sinusitis (1 a 4%), nasofaringitis ( $\leq$  3%), infección en vías respiratorias superiores (1 a 3%), congestión nasal (1%), rinitis ( $\leq$  1%).

Misceláneo: complicación de injerto (1 a 10%), septicemia.

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

reacciones anafilactoides, choque anafiláctico, broncoespasmo (con disnea), colapso, exantema facial, hipersensibilidad (incluyendo sibilancias), hipoestesia, pérdida de la conciencia, enterocolitis necrosante (reportada en lactantes prematuros, no se ha establecido las relaciones causales), crisis convulsivas, urticaria.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se desconoce si el hierro sacarosa se excreta a través de la leche materna / usar con cautela.

**Estabilidad:** almacenar los frascos a temperatura ambiente controlada de 25 °C; no congelar. Se puede administrar por medio de la diálisis como solución no diluida o por dilución de 100 mg (5 mL) en un máximo de 100 mL de solución salina normal. La dosis  $\geq$  200 mg deben diluirse en un máximo de 250 mL de solución salina normal. Después de la dilución, las soluciones son estables durante 48 h a temperatura ambiente o bajo refrigeración.

**Administración:** no para inyección IV rápida; inyectar poco a poco en un lapso de 2 a 5 min. Se puede suministrar por la cánula de diálisis. No mezclar con otros medicamentos o soluciones nutritivas parenterales.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

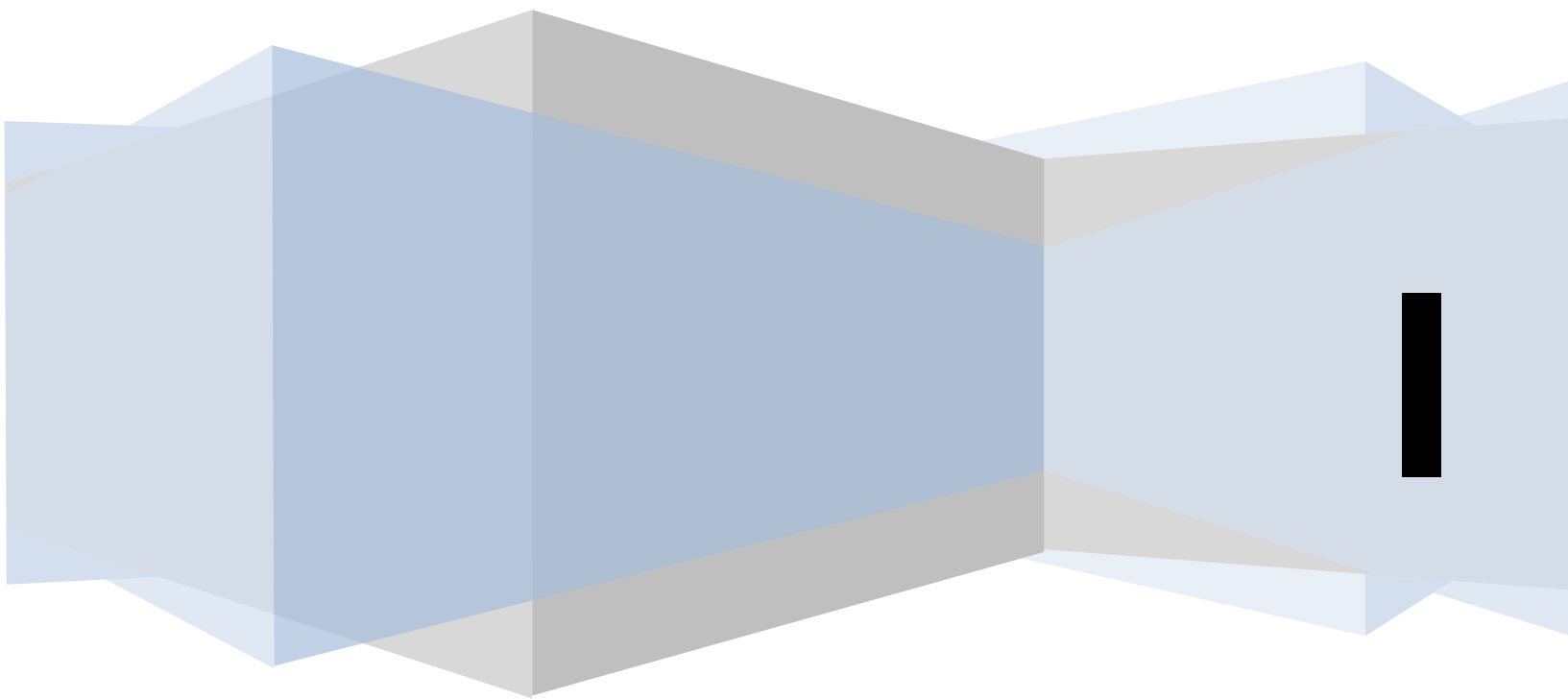


Inyección IV lenta: se puede administrar sin diluir por inyección IV (100 mg en 2 a 5 min en pacientes dependientes de hemodiálisis o 200 mg en un lapso de 2 a 5 min en pacientes no dependientes de diálisis).

Infusión: diluir 100 mg en un máximo de 100 mL de solución salina al 0.9%; infundir en al menos 15 min; 300 mg en 250 mL de solución salina al 0.9% se deben infundir en al menos 1 ½ h; 400 mg en 250 mL de solución salina al 0.9% en al menos 2 ½ h; 500 mg en 250 mL de solución salina al 0.9% en al menos 3 ½ h.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 849-850.



## IMATINIB

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Imatinib.

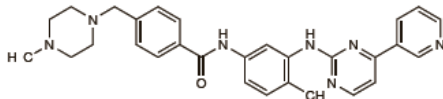
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

$\alpha$ -(4-metil-1-piperazinil) - 3'-[[4 - (3-piridil)-2-pirimidinil] amino]-p-tolu-p-toluidida metanosulfonato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico inhibidor de la cinasa de tirosina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



(imatinib)

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

En el tratamiento de:

- Tumores del estroma gastrointestinal positivos, incluidos los malignos irreseccables y/o metastásicos, y el tratamiento adyuvante después de su resección completa.
- Leucemia mieloide crónica (CML) positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) en fase crónica (de reciente diagnóstico).
- CML Ph+ en fase crónica en pacientes pediátricos, después del trasplante de citoblastos o con

resistencia al tratamiento con interferón alfa.

- CML Ph+ en crisis de blastos, fase acelerada o fase crónica, después del fracaso del tratamiento con interferón.
- Leucemia linfoblástica aguda (ALL) Ph+ (refractaria o en recaída).
- Mastocitosis sistémica agresiva (ASM) sin mutación (o cuando se desconoce el estado de la mutación).
- Dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP) (irresacable, recurrente y/o metastásico).
- Síndrome hiperosinofílico (HES) y/o leucemia eosinofílica crónica (CEL).
- Enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa (MDS/MPD) vinculada con rearrreglos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

**Nota:** el siguiente uso tiene aprobación en Canadá (uso no autorizado en EU):

- Tratamiento de inducción en ALL Ph+ (de reciente diagnóstico).

### Uso no autorizado/de investigación

Tratamiento de los tumores desmoides (sarcomas de tejidos blandos); tratamiento del seguimiento en la CML después del trasplante de citoblastos (allogénico).

### FARMACODINAMIA:

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa, que inhibe fuertemente la actividad de la tirosina-





cinasa de las células tumorales Bcr-Abl in vitro. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares Bcr-Abl+ y en células leucémicas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o LMC Ph+.

Además, el imatinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de células precursoras (SCF), bloquea los sucesos celulares mediados por PDGF y SCF.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

El imatinib se absorbe bien después de dosis orales, las concentraciones plasmáticas máximas se producen después de 2 a 4 h. La biodisponibilidad media es de aproximadamente 98%. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%. La vida media de eliminación plasmática del imatinib y su principal metabolito activo, el derivado N-desmetilado de piperazina, son de alrededor de 18 y 40 h respectivamente. La principal enzima responsable del metabolismo de imatinib es la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, las isoenzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 juegan un papel menor. Alrededor del 81% de la dosis se elimina en un plazo de 7 días en las heces (68%) y orina (13%). Se excreta principalmente como metabolitos, con sólo el 25% como fármaco inalterado.

### DOSIS:

Oral: **Nota:** para el uso concomitante con un agente inductor fuerte de la enzima CYP3A4 (p.ej., rifampicina, fenitoína), la dosis de imatinib debe aumentarse al menos 50%. Todavía no se determina la duración óptima del tratamiento de la CML, no se recomienda interrumpirlo después de alcanzar la remisión, por el potencial de que aparezcan recaídas.

**Niños  $\geq$  2 años: Nota:** se puede administrar 1 vez/día o en 2 dosis divididas.

- CML Ph+ (fase crónica, recurrente o resistente): 260 mg/m<sup>2</sup>/día.
- CML Ph+ (fase crónica, de reciente diagnóstico): 340 mg/m<sup>2</sup>/día; máximo 600 mg/día.

**Adultos: Nota:** deben administrarse dosis  $\leq$  600 mg 1 vez/día, las de 800 mg deben suministrarse a razón de 400 mg 2 veces/día.

- CML Ph+:  
Fase crónica: 400 mg 1 vez/día; se puede aumentar a 600 mg/día, si se tolera, para el avance de la enfermedad, la falta de respuesta hematológica después de 3 meses, la falta de respuesta citogenética después de 6 a 12 meses, o la pérdida de una respuesta hematológica o citogénica previa.  
Fase acelerada o crisis de blastos: 600 mg 1 vez/día; se puede aumentar a 800 mg/día (400 mg cada 12 h), si se tolera, ante el avance de la enfermedad, la falta de respuesta hematológica después de 3 meses, la falta de respuesta citogénica después de 6 a 12 meses o la pérdida de una



respuesta hematológica o citogénica previa.

- ALL Ph+ (refractaria o en recaída): 600 mg 1 vez/día.
- GIST (tratamiento adyuvante después de la resección completa): 400 mg 1 vez/día.
- GIST (cáncer metastásico y/o irresacable): 400 mg 1 vez/día; se puede aumentar hasta 800 mg/día (400 mg cada 12 h), si se tolera, ante el avance de la enfermedad.
- ASM con eosinofilia: iniciar a razón de 100 mg 1 vez/día; hasta un máximo de 400 mg 1 vez/día (si se tolera) por respuesta insuficiente a la dosis menor.
- ASM sin mutación de D816V c-Kit o estado desconocido respecto de la mutación de c-Kit: 400 mg 1 vez/día.
- DFSP: 400 mg cada 12 h.
- HES/CEL: 400 mg 1 vez/día
- HES/CEL con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR $\alpha$ : iniciar a razón de 100 mg 1 vez/día; ajustar hasta un máximo de 400 mg 1 vez/día (si se tolera), cuando la respuesta a la dosis menor fue insuficiente.
- MSD/MPD: 400 mg 1 vez/día.
- ALL Ph+ (inducción, de recitne diagnóstico): etiqueta canadiense (no aprobada para uso en EU): 600 mg 1 vez/día.

#### **Ajuste de dosis con inductores de CYP3A4 fuertes concomitantes:**

evitar el uso concomitante de inductores de CYP3A4 fuertes (p.ej., dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina); si no se puede evitar el uso concomitante, aumentar la dosis de imatinib por al menos 50% con vigilancia cuidadosa.

#### **Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Recomendación en la etiqueta aprobada por la FDA:

- Alteración leve ( $Cl_{cr}$  40 a 59 mL/min): dosis máxima recomendada: 600 mg.
- Alteración moderada ( $Cl_{cr}$  20 a 39 mL/min): disminuir la dosis de inicio recomendada por 50%; se puede aumentar según tolere; máxima dosis recomendada: 400 mg.

Recomendación de la etiqueta canadiense:

- Alteración leve ( $Cl_{cr}$  40 a 59 mL/min): emplear con precaución: dosis eficaz mínima usual recomendada: 400 mg 1 vez/día; ajustar de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad.
- Alteración moderada ( $Cl_{cr}$  20 a 39 mL/min): dosis eficaz mínima usual recomendada: 400 mg 1 vez/día; ajustar de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad; no se recomienda el uso de la dosis de 800 mg.
- Alteración grave ( $Cl_{cr}$  < 20 mL/min): no se recomienda su uso.

#### **Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

- Alteración leve a moderada: no se requiere ajuste.

Etiqueta canadiense: GIST: mínima dosis eficaz: 400 mg 1 vez/día.

- Alteración importante: Etiqueta canadiense: GIST: 200 mg 1 vez/día con ajuste gradual a 300 mg 1 vez/día en ausencia de toxicidad grave.

Pautas de NCCN para el sarcoma de tejidos blandos: GIST: disminuir la dosis 25 a 50%.



**Ajuste de dosis por hepatotoxicidad (durante el tratamiento) u otras reacciones adversas no hematológicas:**

interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad; puede reiniciarse si se considera apropiado (dependiendo de la intensidad inicial del evento adverso)

Las pautas de NCCN para el sarcoma de tejidos blandos: GIST: edema superficial: tratar con cuidados de sostén, diuréticos o disminución de la dosis.

**Hepatotoxicidad (durante el tratamiento):**

si ocurren elevaciones de bilirrubina > 3 veces el límite superior normal (ULN) o de transaminasas > 5 veces el ULN, interrumpir el tratamiento hasta que la bilirrubina sea < 1.5 veces el ULN y las transaminasas < 2.5 veces el ULN. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida, como sigue:

- Niños  $\geq 2$  años:  
Si la dosis actual es de 260 mg/m<sup>2</sup>/día, disminuir a 200 mg/m<sup>2</sup>/día.  
Si la dosis actual es de 340 mg/m<sup>2</sup>/día, disminuir a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.
- Adultos:  
Si la dosis actual es de 400 mg, disminuir a 300 mg.  
Si la dosis actual es de 600 mg, disminuir a 400 mg.  
Si la dosis actual es de 800 mg, disminuir a 600 mg.

**Ajuste de dosis para reacciones adversas hematológicas:**

- CML de fase crónica (dosis inicial de 400 mg/día en adultos o 260 a 340 mg/m<sup>2</sup> en niños) ASM, MDS/MPD y HES/CEL (dosis

inicial de 400 mg/día), o GIST (dosis inicial de 400 mg/día): si ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/L: interrumpir el tratamiento hasta que ANC  $\geq 1.5$  x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas  $\geq 75$  x 10<sup>9</sup>/L; reiniciar el tratamiento a la dosis original de inicio. Para la neutropenia o trombocitopenia recurrentes, interrumpir el tratamiento hasta la recuperación y reinstituir a una dosis reducida, como sigue:

Niños  $\geq 2$  años:

Si la dosis inicial es de 260 mg/m<sup>2</sup>/día, disminuir a 200 mg/m<sup>2</sup>/día.

Si la dosis inicial es de 340 mg/m<sup>2</sup>/día, disminuir a 260 mg/m<sup>2</sup>/día.

Adultos:

Si la dosis inicial es de 400 mg, disminuir a 300 mg.

- CML (fase acelerada o crisis de blastos) y ALL Ph+: adultos (dosis inicial de 600 mg): si ANC < 0.5 x 10<sup>9</sup>/L, establecer si la citopenia tiene relación con la leucemia (por aspirado o biopsia de médula ósea). Si no tiene relación con la leucemia, disminuir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste durante 2 semanas adicionales, reducir la dosis a 300 mg. Si la citopenia persiste durante 4 semanas adicionales, reducir la dosis a 300 mg. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y aún no tiene relación con la leucemia, interrumpir el tratamiento hasta q ANC  $\geq 1$  x 10<sup>9</sup>/L y plaquetas  $\geq 20$  x 10<sup>9</sup>/L; después reiniciar el tratamiento con 300 mg.
- ASM vinculada con eosinofilia y HES/CEL con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (dosis de inicio de 100 mg/día): si ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/L y/o plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L:



interrumpir hasta que ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; reiniciar el tratamiento a la dosis previa.

- DFSP (dosis inicial 800 mg/día): si ACN  $< 1 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ , interrumpir hasta que ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; reiniciar el tratamiento a una dosis disminuida de 600 mg/día. Si recurre la depresión de neutrófilos o plaquetas, interrumpir hasta la recuperación y reinstaurar el tratamiento con una disminución de la dosis adicional a 400 mg/día.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a imatinib o cualquier componente de la formulación.

#### Parámetros de vigilancia

CBC (semanal en el primer mes, bisemanal en el segundo, y después de forma periódica), pruebas de función hepática (basal y mensual, o como indique la clínica; con más frecuencia [al menos cada semana] en pacientes con alteración hepática moderada a grave, función renal, electrolitos séricos (incluidos calcio, fósforo, potasio y sodio); pruebas de función tiroidea (en pacientes con tiroidectomía); fatiga, peso, y edema/estado de líquidos; considerar el electrocardiograma y las cifras de troponina sérica en pacientes con HES/CEL y en aquellos con MDS/MDP o ASM con cifras altas de eosinófilos; en pacientes pediátricos monitorizar también la glucosa sérica y la albúmina.

Vigilar en cuanto a signos/síntomas de CHF en pacientes con riesgo de

insuficiencia cardíaca y aquellos con cardiopatía previa. En Canadá se recomienda una valoración basal de la fracción sistólica ventricular izquierda antes de iniciar el tratamiento con imatinib en todos los pacientes con cardiopatía conocida o en los de edad avanzada.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de imatinib con cualquiera de los siguientes: alfuzosina; BCG; dronedarona; eplerenona; everolimus; halofantrina; naralimumab; nilotinib; nisoldipino; pimecrolimus; ranolazina; rivaroxibán; romidepsina; salmeterol; silodosina; tacrolimus (tópico); tamsulosina; tioridazina; tolvaptán; vacunas (vivas).

#### Aumento del efecto/toxicidad

Imatinib puede aumentar las concentraciones/efectos de: paracetamol, alfuzosina, almotriptán, alosestrón, bortezumib, brinzolamida, ciclosonida, colchicina, ciclosporina, ciclosporina (sistémica); dronedarona; dutasterida; eplerenona; everolimus; fentanilo; fesoterodina; guanfacina; halofantrina; ixabepilona; leflunomida; maraviroc; metilprednisolona; natalizumab; nebivolol; nilotinib; nisoldipino; pericalcitril; pazopanib; pimecrolimus; ranolazina; rivaroxibán; romidepsina; salmeterol; saxagliptina; silodosina; sivistatina; sorafenib; tadalafil; tamoxifeno; tamsulosina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K; warfarina.

Las concentraciones/efectos de imatinib pueden aumentar por: agentes antimicóticos (derivados



azoles, sistémicos); dasatinib; lansoprazol; inhibidores de P-glucoproteína; pimecrolimus; tacrolimus (local); trastuzumab.

### Disminución del efecto

Imatinib puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; glucósidos cardíacos; codeína; fludarabina; prasugrel; tramadol; vacunas (inactivas); vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de imatinib pueden disminuir por: deferasirox; especies de equinácea; peginterferón alfa-2b; inductores de P-glucoproteína; derivados de rifampicina; hierba de San Juan.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol.

Alimentos: pueden disminuir la irritación gastrointestinal. Evitar el jugo de toronja (puede aumentar la concentración plasmática de imatinib).

Herbolaria/nutraceuticos: evitar la hierba de San Juan (puede aumentar el metabolismo y disminuir la concentración plasmática de imatinib).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

**Nota:** las reacciones adversas se enumeran como un conjunto de datos de muchos estudios, excepto cuando se señala un tipo específico de cáncer.

### Mayor del 10%:

Cardiovasculares: edema/retención de líquidos (33 a 86%; grado 3/4: 3 a 13%; incluye edema agravado, anasarca, ascitis, derrame

pericárdico, edema periférico, derrame pleural, edema pulmonar y edema superficial); edema facial DFSP 17%), dolor de tórax (GIST  $\leq$  7%, CML 7 a 11%).

Sistema nervioso central: fatiga (29 a 75%), fiebre (13 a 41%), cefalea 19 a 37%), mareo (10 a 19%), insomnio (10 a 19%), depresión ( $\leq$  15%), ansiedad (7 a 12%), escalofríos ( $\leq$  11%).

Dermatológicas: exantema (9 a 50%; grados 3/4: 1 a 9%), prurito (8 a 19%), alopecia (GIST 10 a 15%).

Endocrinas y metabólicas: hipopotasemia (6 a 13%).

Gastrointestinales: náusea (42 a 73%), diarrea (25 a 59%), vómito (23 a 58%), dolor abdominal (6 a 57%), anorexia ( $\leq$  36%), aumento de peso (5 a 32%), dispepsia (11 a 27%), estreñimiento (9 a 16%).

Hematológicas: hemorragia (12 a 53%; grados 3/4: 2 a 19%), neutropenia (grado 3: 7 a 27%; grado 4: 3 a 48%), trombocitopenia (grado 3: 1 a 31%; grado 4: 1 a 11%), leucopenia (GIST 5 a 20%).

Hepáticas: aumento de LT ( $\leq$  17%, grado 3: 2 a 7%; grado 4:  $<$  3%), hepatotoxicidad (6 a 12%; grados 3/4: 3 a 8%).

Neuromusculares y esqueléticas: calambres musculares (16 a 62%), artralgias ( $\leq$  40%), dolor articular (11 a 31%), mialgias (9 a 32%), debilidad ( $\leq$  21%), dolor musculoesquelético (niños 21%; adultos 12 a 49%), temblor (10 a 12%), dolor óseo ( $\leq$  11%).

Oculares: edema periorbitario (DFSP 33%; MDP 29%; GIST  $\leq$  47%), aumento del lagrimeo (DFSP 25%; GIST  $\leq$  10%).

Renales: aumento de creatinina sérica ( $\leq$  12%; grado 3:  $\leq$  3%; DFSP: grado 4: 8%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Respiratorias: nasofaringitis (10 a 31%), tos (11 a 27%), disnea ( $\leq 21\%$ ), infección de vías respiratorias altas (3 a 21%), dolor faringolaríngeo (7 a 18%), rinitis (DFSP 17%), faringitis (CML 10 a 15%), neumonía (CML 4 a 13%), sinusitis (4 a 11%).

Misceláneo: sudores nocturnos (CML 13 a 17%), infección sin neutropenia (GIST  $\leq 17\%$ ), influenza (1 a 14%), diaforesis (GIST  $\leq 13\%$ ).

**1 a 10%:**

Cardiovasculares: rubor.

Sistema nerviosos central: hemorragia cerebral o del SNC ( $\leq 9\%$ ), hipoestesias.

Dermatológicas: piel, seca, eritema, reacción de fotosensibilidad.

Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia ( $\leq 10\%$ ), hipocalcemia (GIST  $\leq 6\%$ ), disminución de albúmina (grado 3:  $\leq 4\%$ ).

Gastrointestinales: flatulencia ( $\leq 10\%$ ), estomatitis/mucositis ( $\leq 10\%$ ), disminución de peso ( $\leq 10\%$ ), hemorragia gastrointestinal (2 a 8%), distensión abdominal, gastritis, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales, disgeusia, xerostomía.

Hematológicas: linfopenia (GIST  $\leq 10\%$ ), fiebre neutropénica, pancitopenia.

Hepáticas: aumento de la fosfatasa alcalina (grado 3:  $\leq 6\%$ ; grado 4:  $< 1\%$ ), aumento de AST (grado 3: 2 a 4%; grado 4:  $\leq 3\%$ ), incremento de la bilirrubina (grado 3: 1 a 4%; grado 4:  $\leq 3\%$ ).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor dorsal (GIST  $\leq 7\%$ ), dolor de extremidades (GIST  $\leq 7\%$ ), neuropatía periférica, edema de articulaciones, parestesias.

Oculares: visión borrosa, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojos secos, edema de párpados.

Respiratorias: epistaxis.

**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** dermatosis neutropénica febril aguda (síndrome de Sweet), aumento de amilasa, choque anafiláctico, angina, angioedema, anemia aplásica, arritmias, ascitis, fibrilación auricular, necrosis avascular, blefaritis, crecimiento mamario, exantema buloso, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco, choque cardiogénico, cataratas, celulitis, edema cerebral, quelitis, CFH (grave), colitis, confusión, aumento de CPK, deshidratación, diverticulitis, disfagia, embolia, eosinofilia, eritema multiforme, esofagitis, exantema pustuloso (agudo, generalizado), dermatitis exfoliativa, infección micótica, úlcera gástrica, gastroenteritis, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, glaucoma, gota, pérdida auditiva, hematoma, hematemesis, hematuria, anemia hemolítica, hemorragia del cuerpo amarillo, hemorragia de quiste ovárico, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, herpes simple, herpes zoster, osteonecrosis de la articulación de la cadera, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hiper/hipotensión, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial, aumento de la presión intracraneal, ictericia, aumento de LDH, disfunción ventricular izquierda, vasculitis leucociterosis linquenoide, linfadenopatía, edema macular, melena, alteración de la memoria, menorragia, MI, migraña,

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



miopatía, neuritis óptica, palpitaciones, pancreatitis, papiledema, pericarditis, petequias, derrame pleural, dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, púrpura, exantema pustuloso, fenómeno de Raynaud, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, infección del aparato respiratorio (bajo), hemorragia retiniana, rabdomiólisis, ciática, hemorragia esclerótica, crisis convulsivas, septicemia, disfunción sexual, cambios de pigmento cutáneo, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, síncope, taquicardia, trombocitopenia, trombosis, acúfenos, necrólisis epidérmica tóxica, temblor, hemorragia tumoral (GIST), necrosis tumoral, infección de vías urinarias, urticaria, vértigo, exantema vesicular, hemorragia vítrea.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Agente peligroso seguir las precauciones apropiadas para su manejo y eliminación. A menudo vinculada con retención de líquidos, aumento de peso y edema (probablemente aumente con mayores dosis y a una edad > 65 años); en ocasiones lleva a complicaciones significativas que incluyen derrame pleural, derrame pericárdico, edema pulmonar y ascitis. Usar con precaución en pacientes acumulan líquidos, como en presencia de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca

[HF] o hipertensión) y pulmonar en raras ocasiones. Se ha comunicado HF y disfunción ventricular izquierda (LVD) graves en raras ocasiones, por lo general en pacientes con trastornos comórbidos y/o factores de riesgo; vigilar con cuidado a aquellos pacientes con cardiopatía previa. Con el inicio del tratamiento con imatinib se ha comunicado choque cardiogénico y/o LVD en pacientes con síndrome hipereosinofílico y afección cardíaca (reversible con esteroides sistémicos, respaldo circulatorio y cese temporal de imatinib). Los pacientes con concentraciones altas de eosinófilos, y un ecocardiograma o una cifra de troponina sérica anormales, se pueden beneficiar del uso de esteroides sistémicos profilácticos con el inicio de imatinib.

Se han comunicado reacciones dermatológicas bulosas graves (incluidos el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson); se ha intentado su reinicio después de la resolución. Se ha descrito el inicio exitoso a una menor dosis (con corticosteroides y/o antihistamínicos); sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar reacciones recurrentes.

Se puede presentar hepatotoxicidad (tal vez grave); vigilar al paciente; puede ser necesaria la interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis. Se han observado aumento de transaminasas, bilirrubina e insuficiencia hepática aguda con imatinib en combinación con quimioterapia. Emplear con cautela en pacientes con alteración hepática previa; puede requerirse un ajuste de dosis. Usar con precaución en presencia de alteración renal; puede requerir ajuste de la dosis.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Puede causar irritación GI, hemorragia grave (grados 3 y 4; incluida la gastrointestinal y/o tumoral; la incidencia de hemorragia es mayor en pacientes con GIST), o toxicidad hematológica (anemia, neutropenia y trombocitopenia); la duración promedio de la neutropenia es de 2 a 3 semanas; la duración promedio de la trombocitopenia es de 3 a 4 semanas. Se ha comunicado hipotiroidismo en pacientes de tiroidectomía (que recibían tratamiento de reposición de hormonas tiroideas) durante la terapéutica con imatinib; vigilar al paciente. Se ha vinculado con la aparición de infecciones oportunistas. Usar con precaución en quienes reciben tratamiento concomitante con fármacos que alteran la actividad de la citocromo P450 o requieren metabolismo por sus isoenzimas; evitar el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4. La seguridad y eficacia en pacientes < 2 años de edad no se han establecido.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 869-873.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 733-734.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.



## IMIPRAMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Imipramina.

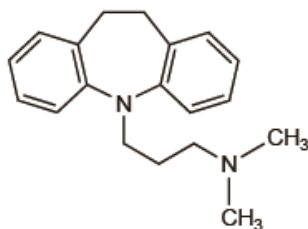
### NOMBRE QUÍMICO:

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)propildimetilamina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antidepresivo tricíclico (amina terciaria).

### ESTRUCTURA QUÍMICA:



### INDICACIONES:

Tratamiento de la depresión; tratamiento de la diuresis nocturna en niños.

### Uso no autorizado/de investigación

Analgésico para ciertos dolores crónicos y neuropáticos; trastorno de pánico; trastorno de déficit de atención/ hiperactividad (ADHD); trastorno de estrés postraumático (PTSD).

### FARMACODINAMIA:

La característica de la imipramina es su multivalente espectro de acción farmacológica, que incluye propiedades  $\alpha$ -adrenérgicas, antihistamínicas, anticolinérgicas y bloqueadoras de receptores 5-HT. No obstante, se cree que la actividad terapéutica de la imipramina se basa ante todo en su capacidad para inhibir la recaptura neuronal de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT).

La imipramina pertenece a la categoría de los llamados inhibidores diales, es decir, inhibe la reincorporación de NA y 5-HT a las neuronas aproximadamente en la misma proporción.

### FARMACOCINÉTICA:

La imipramina se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y es ampliamente desmetilado por el metabolismo de primer paso en el hígado, su principal metabolito activo es desipramina.

Las rutas del metabolismo de ambos imipramina y la desipramina incluyen la hidroxilación y N-oxidación. La imipramina se excreta en la orina, principalmente en la forma de sus metabolitos, ya sea libre o en forma conjugada, pequeñas cantidades se excretan en las heces a través de la bilis. Imipramina y desipramina se encuentran ampliamente



distribuidas por todo el cuerpo y se unen extensamente a las proteínas de plasma y tejidos. Se ha estimado que la imipramina que tienen una vida media de eliminación que van desde 9 a 28 h, que puede ser ampliado considerablemente en sobredosis. Las concentraciones plasmáticas de imipramina y la desipramina son muy variables entre individuos, ha sido establecida una cierta correlación con la respuesta terapéutica.

La imipramina y desipramina cruzan la barrera hematoencefálica y la placenta, se distribuyen en la leche materna.

## DOSIS:

Oral:

### Niños:

- Depresión (uso no autorizado): 1.5 mg/kg/día con incrementos de 1 mg/kg de peso cada 3 a 4 días hasta una dosis máxima de 5 mg/kg/día en 1 a 4 fracciones; vigilancia cuidadosa, en especial con dosis  $\geq 3.5$  mg/kg/día.
- Enuresis:  $\geq 6$  años de edad: inicial: 25 mg al acostarse; si aún se observa una respuesta inadecuada después de una semana de tratamiento, aumentar 25 mg/día; la dosis no debe rebasar 2.5 mg/kg/día o 50 mg al acostarse en niños de 6 a 12 años de edad, o 75 mg al acostarse en aquellos  $\geq 12$  años de edad.
- Adyuvante en el tratamiento del dolor por cáncer (uso no autorizado): inicial: 0.2 a 0.4

mg/kg de peso al acostarse; la dosis puede aumentarse 50% cada 2 a 3 días hasta 1 a 3 mg/kg/dosis al acostarse.

### Adolescentes

- Depresión: inicial: 25 a 50 mg/día; con aumento gradual; máximo: 100 mg/día en una sola dosis o fraccionadas.

### Adultos:

- Depresión:  
Externos: inicial: 75 mg/día; puede aumentarse de forma gradual hasta 150 mg/día. Se puede suministrar en dosis divididas o como una sola al acostarse; máximo: 200 mg/día.  
Hospitalizados: inicial: 100 a 150 mg/día; puede incrementarse poco a poco hasta 200 mg/día; si no hay respuesta después de 2 semanas, se puede aumentar hasta 250 a 300 mg/día. Puede suministrarse en dosis divididas o como una sola al acostarse; máximo: 300 mg/día.
- Trastorno de estrés postraumático (PTSD) (uso no autorizado): 75 a 200 mg/día.

### Ancianos:

- Depresión: inicial: 25 a 50 mg al acostarse; puede aumentarse cada 3 días en los pacientes hospitalizados y en forma semanal en los externos, si se tolera, hasta un máximo recomendado de 100 mg/día.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Hipersensibilidad a la imipramina (puede ocurrir reactividad cruzada con otras benzodiazepinas) o cualquier componente de la formulación; uso concomitante de inhibidores de la MAO (en los últimos 14 días); durante la fase aguda de recuperación de un MI; embarazo.

### Parámetros de vigilancia

Revisar la presión arterial y la frecuencia del pulso antes del inicio del tratamiento y durante éste; ECG en ancianos, aquellos con dosis altas y/o enfermedad cardiovascular previa; valorar el estado mental, ideas suicidas (en especial al inicio del tratamiento o cuando se aumentan o disminuyen las dosis); es útil determinar las concentraciones sanguíneas de imipramina para la vigilancia del tratamiento.

Cuando se usa para el tratamiento del ADHD, valorar de forma exhaustiva el riesgo cardiovascular. Vigilar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y considerar la realización de un ECG antes del inicio; asegurar un intervalo PR  $\leq$  200 ms, una duración de QRS  $\leq$  120 ms, y un QT<sub>c</sub>  $\leq$  460 ms.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de imipramina con cualquiera de los siguientes: arteméter; dronedarona; iobenguano I 123; lumefantrina;

inhibidores de la MAO; metoclopramida; nilotinib; pimozida; quinina; sibutramina; tetrabenazina; tioridazina, ziprasidona.

### Aumento del efecto/toxicidad

La imipramina puede aumentar las concentraciones/efectos de: alcohol (etélico), agonistas alfa 1, anfetaminas, anticolinérgicos; ácido acetilsalicílico; ; agonistas beta 2; depresores del SNC; sustratos de CYP2D6; desmopresina; dronedarona; fesoterodina; nebivolol; AINEs (inhibidores de COX-2); AINEs (no selectivos); pimozida; agentes que prolongan el QT<sub>c</sub>; quinidina; quinina; reguladores de la serotonina; sulfonilureas; tamoxifeno; tetrabenazina; tioridazina; tramadol; antagonistas de vitamina K; yohimbina; ziprasidona.

Las concentraciones/efectos de imipramina pueden aumentar por: alfuzosina; altretamina; arteméter; bupropión; cloroquina; cimetidina; cinacalcet; ciprofloxacino; dexmetilfenidato; divalproex; duloxetina; gadobutrol; litio; lumefantrina; inhibidores de la MAO; metilfenidato; metoclopramida; nilotinib; pramlintida; propoxifeno; inhibidores de proteasa; quinidina; quinina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; sibutramina; terbinafina; ácido valproico.

### Disminución del efecto

La imipramina puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la acetilcolinesterasa



(centrales); barbitúricos;  
carbamazepina; peginterferón  
alfa2b; hierba de San Juan.

### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etanol: evitar este alcohol (puede aumentar la depresión del SNC).

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir la cifra de imipramina. Evitar valeriana, hierba de San Juan, Same, kava (puede aumentar el riesgo del síndrome de serotonina y/o la sedación excesiva).

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS:**

Aumenta la glucosa, aumenta los niveles plasmáticos de noradrenalina y los niveles plasmáticos de epinefrina tres a cinco veces, los ensayos pueden ser falso-positivo en la presencia de difenhidramina, tioridazina, clorpromazina, alimenazina, ciclobenzaprina, carbamazepina, o la perfenazina.

### **EFFECTOS ADVERSOS:**

Las comunicadas en general para los antidepresivos tricíclicos. Su frecuencia no se ha definido.

Cardiovasculares: arritmias, CHF, cambios de ECG, bloqueo cardíaco, hipertensión, MI, hipotensión ortostática, palpitaciones, apoplejías, taquicardias.

Sistema nervioso central: agitación, ansiedad, confusión, ideas delirantes, desorientación, mareo, somnolencia, fatiga, alucinaciones,

cefalea, hipomanía, insomnio, pesadillas, psicosis, inquietud, crisis convulsivas.

Dermatológicas: alopecia, prurito, petequias, fotosensibilidad, púrpura, exantema, urticaria.

Endocrinas y metabólicas: aumento del volumen mamario, galactorrea, ginecomastia, aumento o disminución de la glucosa sanguínea, aumento o disminución de la libido, SIADH.

Gastrointestinales: cólicos abdominales, anorexia, lengua negra, estreñimiento, diarrea, trastornos epigástricos, íleo, náusea, estomatitis, disgeusia, vómito, aumento o pérdida de peso, xerostomía.

Genitourinarias: impotencia, edema testicular, retención urinaria.

Hematológicas: agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia.

Hepáticas: ictericia colestática, aumento de transaminasas.

Neuromusculares y esqueléticas: ataxia, síntomas extrapiramidales, incoordinación, entumecimiento, parestesias, neuropatía periférica, hormigueo, escalofríos con temblor, debilidad.

Oculares: visión borrosa, trastornos de acomodación, midriasis.

Óticas: acúfenos.

Misceláneo: diaforesis, caídas, hipersensibilidad (p.ej., fiebre, por fármacos, edema).

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES:**

**Factor de riesgo durante el embarazo: D.**

**[Advertencia en la caja de EU]: los antidepresivos aumentan el**



**riesgo de ideas y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con el trastorno de depresión mayor (MDD) y otros de tipo psiquiátrico;** considerar el riesgo antes de prescribirlos. Los estudios a corto plazo no mostraron un mayor riesgo en pacientes > 24 años de edad e indicaron su disminución en aquellos  $\geq$  65 años. Vigilar de cerca el empeoramiento clínico, tendencias suicidas o cambios de conducta inusuales; debe instruirse a la familia del paciente o a su cuidador para observarlo cuidadosamente y comunicar cualquier trastorno al proveedor de atención sanitaria. Debe incluirse una guía de medicamento con cada prescripción. **La imipramina tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la enuresis nocturna en niños  $\geq$  6 años de edad.**

La posibilidad de un intento suicida es inherente a la depresión mayor y puede persistir hasta que se presente la remisión. Vigilar el empeoramiento de la depresión o las tendencias suicidas, en especial durante el inicio del tratamiento (por lo general los primeros 1 a 2 meses) o con incrementos o disminuciones de la dosis. Tener precaución en pacientes de alto riesgo. El empeoramiento de la depresión y las tendencias suicidas abruptas importantes que no son parte de los síntomas de presentación, pueden requerir interrupción o modificación del tratamiento farmacológico. Debe informarse a los familiares o al

cuidador para vigilarlo en cuanto a la aparición de tendencias suicidas y conductas relacionadas (como agitación, irritabilidad, hostilidad, impulsividad e hipomanía) y notificar al médico.

Puede empeorar la psicosis en algunos pacientes o precipitar un cambio a la manía o hipomanía en aquellos con trastorno bipolar. Debe evitarse la monoterapia en pacientes con trastorno bipolar. **La imipramina no tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar.**

Los TCA raras veces producen suspensión de la médula ósea; vigilar cualquier signo de infección y obtener una CBC si hay síntomas evidentes (p.ej., fiebre, faringitis). El grado de sedación, los efectos anticolinérgicos, el ortostatismo y las anomalías de conducción son frecuentes en relación con otros antidepresivos. La imipramina a menudo causa somnolencia/sedación, que da lugar a una alteración del desempeño de tareas que requieren un estado de alerta (p.ej., operación de maquinaria, conducción de vehículos). Los efectos sedantes pueden ser aditivos con los de otros depresores del SNC y/o etanol. Usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (incluido MI, apoplejía, taquicardias o anomalías de conducción). Usar con precaución en pacientes con retención urinaria, hiperplasia prostática benigna, glaucoma de ángulo cerrado, xerostomía, problemas visuales, estreñimiento o



antecedentes de obstrucción intestinal.

Considerar su suspensión, cuando sea posible, antes de operaciones quirúrgicas electivas. El tratamiento no debe interrumpirse de manera abrupta en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. Puede disminuir el umbral de las convulsiones –usar con precaución en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o un trastorno que predisponga a ellas, como daño cerebral, alcoholismo o tratamiento concomitante con otros fármacos que disminuyen el umbral de las convulsiones. Puede aumentar los riesgos vinculados con el tratamiento electroconvulsivo. Emplear con cautela en pacientes hipertiroideos o en aquellos que reciben complementos tiroideos. Usar con precaución en pacientes con diabetes mellitus; puede alterar la regulación de la glucosa. También debe tenerse cuidado en sujetos con disfunción renal o hepática y en los de edad avanzada. Se ha vinculado con fotosensibilización.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:**

Desintoxicación: No inducir el vómito, lavado antes de cumplirse 2-3h luego de la ingesta con carbón activado, administración de dosis múltiples de carbón activado.

Terapia de apoyo: una vez iniciado el tratamiento de la sobredosis esencial, los síntomas tóxicos deben ser tratados. Las arritmias ventriculares y los defectos de la

conducción ventricular a menudo responden a la alcalinización sistémica concurrente (bicarbonato de sodio 0.5-2 mEq/kg de peso IV). Valorar a un pH de suero de 7.45-7.55. Las arritmias que no responden a esta terapia pueden responder a lidocaína a 1 mg/kg de peso IV seguido por una infusión titulada. La fenitoína es también útil en el tratamiento de arritmias ventriculares (15 mg/kg de peso hasta 1 g IV). La fisostigmina (1-2 mg IV lentamente para adultos o 0.5 mg IV lentamente para los niños) puede estar indicada para las convulsiones o trastornos del movimiento, pero sólo como último recurso. El propranolol también puede ser utilizado para arritmias supraventriculares (tasa: 160) a 1 mg/min hasta un máximo de 5 mg en adultos; dosificación pediátrica de 0.1 mg/kg/dosis a 1 mg IV. La convulsiones por lo general responden al lorazepam o diazepam IV (5-10 mg hasta 30 mg para los adultos o 0.25-0.4 mg/kg/dosis hasta 10 mg/dosis para niños). Si las convulsiones no responden o se repiten, fenitoína o fenobarbital puede ser requerido. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar (al menos 24 h) si se presentan signos o síntomas. La dobutamina se prefiere sobre la dopamina para la hipotensión. La noradrenalina parece ser efectiva para tratar la hipotensión; glucagón 10 mg IV puede administrarse para tratar la hipotensión. El flumazenil está contraindicado. Para el tratamiento de lengua villosa negra, discontinuar el agente causal. Limpie la lengua con un cepillo de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



dientes y enjuagar la boca con una solución de fuerza media de peróxido de hidrógeno o 10% de peróxido de carbamida. Los síntomas orales deben desaparecer en unos días.

TCA fragmentos de anticuerpos ovina (TCA Fab, Protherics Inc) se han desarrollado y utilizado en investigación a una dosis de 1-2 g durante 30 minutos IV; si QRS fue > 100 ms o deflexión terminal del complejo QRS en aVR fue > 3 mm, una segunda dosis (2 g durante 30 min o 4 g durante 1 h) se le da. Si no hay respuesta, una tercera infusión (4 g durante 60 min o 8 g durante 2 h) se le da.

Antídoto:

Bicarbonato de Sodio.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.876-878.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.

## INDAPAMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Indapamida.

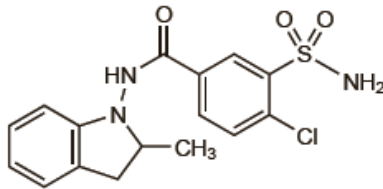
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4-cloro-N-(2-metilindolin-1-il)-3-sulfamoilbenzamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Diurético relacionado con tiazidas.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipertensión leve a moderada; tratamiento del edema en la insuficiencia cardíaca y el síndrome nefrótico.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Su mecanismo de acción vascular se basa en la reducción de las resistencias vasculares periféricas, por disminución de la contractilidad de las fibras musculares lisas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

La indapamida es rápida y se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. La eliminación es bifásica, con una vida media en sangre total de aproximadamente 14 h. La indapamida está fuertemente unida a las células rojas de la sangre. Se metaboliza ampliamente. Alrededor del 60 al 70% de la dosis se excreta en la orina; sólo alrededor del 5 al 7% se excreta sin cambios. Alrededor de un 16 a un 23% de la dosis se excreta en las heces. La indapamida no se elimina por hemodiálisis, pero no se acumula en pacientes con insuficiencia renal.

### DOSIS<sup>1</sup>:

#### Adultos: oral:

- **Edema:** 2.5 a 5 mg/día. **Nota:** hay poco beneficio terapéutico al aumentar la dosis hasta > 5 mg/día; sin embargo, hay mayor riesgo de trastornos electrolíticos.
- **Hipertensión:** 1.25 mg por la mañana, se puede aumentar hasta 5 mg/día por incrementos de 1.25 a 2.5 mg; considerar añadir otro antihipertensivo y disminuir la dosis si la respuesta no es la adecuada.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la indapamida o cualquier componente de la formulación, tiazidas o fármacos





derivados de sulfonamidas; anuria; descompensación renal; embarazo.

### Parámetros de vigilancia

Presión arterial (tanto de pie como en posición sentada/supina), electrolitos séricos, función renal, determinación de peso, informes diarios de ingresos y egresos para precisar la pérdida de líquidos.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de indapamida con cualquiera de los siguientes: arteméter, dofetilida, dronedarona, lumefantrina, nilotinib, pimozida, quinina, tetrabenazina, tioridazina, ziprasidona.

#### Aumento del efecto/toxicidad

La indapamida puede aumentar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA, alopurinol, amifostina, antihipertensivos, calcitriol, sales de calcio, dofetilida, dronedarona, agentes hipotensores, litio, pimozida, agentes de prolongación del espacio QT<sub>c</sub>, quinina, rituximab, tetrabenazina, tioridazina, ziprasidona.

Las concentraciones/efectos de la indapamina pueden aumentar por: alcohol (etílico), alfuzosina, analgésicos (opioides), arteméter, barbitúricos, cloroquina, ciprofloxacino (sistémico), corticosteroides (inhalados por vía oral), corticosteroides (sistémicos), gadobutrol, hierbas (con propiedades hipotensoras), lumefantrina, inhibidores de la MAO, nilotinib, pentoxifilina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, análogos de prostaciclina, quinina.

### Disminución del efecto

La indapamida puede disminuir las concentraciones/efectos de: agentes antidiabéticos.

Las concentraciones/efectos de indapamida pueden disminuir por: secuestrantes de ácidos biliares, hierbas (con propiedades hipertensivas), metilfenidato, antiinflamatorios no esteroideos, yohimbina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Herbolaria/nutracéuticos usados en nutrición: evitar hierbas con propiedades hipertensivas (arrayán, raíz vellosa, pimentón, cola de caballo, jengibre, ginseng (americano), cola, orozuz, pueden disminuir el efecto antihipertensivo de la indapamida. Evitar hierbas con propiedades hipotensoras (beleño, amapola de California, coleo, sello dorado, espino, muérdago, hierba doncella, quinina, zurrón), pueden aumentar el efecto hipotensor de la indapamida.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: palpitaciones (< 5%), rubor, hipotensión ortostática.  
Sistema nervioso central: cefalea (≥ 5%), nerviosismo (≥ 5%), somnolencia (< 5%), mareo leve (< 5%), inquietud (< 5%), vértigo (< 5%), agitación, ansiedad, depresión, fatiga, lasitud, letargo, malestar general.  
Dermatológicas: urticaria (< 5%), prurito (< 5%), exantema (< 5%).  
Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia (< 5%), hiperuricemia (< 5%).



Gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, distensión abdominal, estreñimiento, cólicos, diarrea, boca seca, irritación gástrica, náusea, vómito, disminución de peso.

Genitourinaria: glucosuria (< 5%), impotencia (< 5%), disminución de la libido (< 5%), nicturia, poliuria, frecuencia urinaria.

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad ( $\geq$  5%), calambres musculares, espasmo.

Oculares: visión borrosa (< 5%).

Renales: vasculitis cutánea (< 5%), vasculitis necrosante, vasculitis.

Respiratorias: rinorrea (< 5%).

**Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** hepatitis, hipercalcemia, ictericia, anomalías de las pruebas de función hepática, pancreatitis, púrpura.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

Usar con precaución en la enfermedad renal grave y trastornos de electrolitos (pueden ocurrir hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hiponatremia). Usar con precaución ante una disfunción hepática grave; se puede presentar encefalopatía hepática por trastornos electrolíticos. La gota se puede precipitar en ciertos pacientes con antecedentes de la afección, predisposición familiar o insuficiencia renal crónica. Tener precaución en aquellos con prediabetes o diabetes; puede alterar el control de la glucosa. Puede causar exacerbación o activación del SLE. Usar con cautela en pacientes con concentraciones moderadas o altas de colesterol. Puede ocurrir fotosensibilización.

Corregir la hipopotasemia antes de iniciar el tratamiento.

Hay similitudes químicas entre sulfonamidas, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiazidas y diuréticos de asa (excepto el ácido etacrínico). Su uso en pacientes con alergia a tiazidas y sulfonamidas está específicamente contraindicado; sin embargo, hay riesgos de reacción cruzada en pacientes con alergias a cualquiera de estos compuestos; evitar su uso cuando haya ocurrido una reacción previa importante. Suspender si se presenta hipersensibilidad.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Usar carbón activado.

Terapia de mantenimiento: I.V. hidratación con solución salina 0.9% y reposición de electrolitos.

Mejora de la eliminación: La hemodiálisis puede ser eficaz, no es dializable.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.879-880.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
3. J. Leikin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 370-371.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## INDINAVIR

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Indinavir.

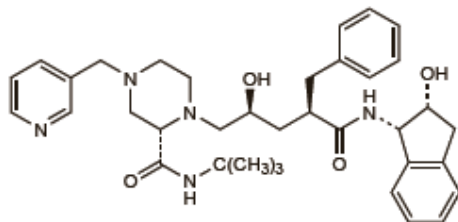
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Sulfato de (αR,γS,2S)-α-benzil-2-(tert-butilcarbamoil)-γ-hidroxi-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-indanil]-4-(3-piridilmetil)-1-piperazinevaleramida (1:1).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la proteasa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



(indinavir)

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la infección por VIH; siempre debe usarse como parte de un esquema de fármacos múltiples (al menos 3 agentes antirretrovirales).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La proteasa del VIH es una enzima necesaria para el fraccionamiento proteolítico de las poliproteínas precursoras virales en las proteínas funcionales individuales que se encuentran en el VIH infeccioso. El indinavir se une al sitio activo de la proteasa e inhibe la actividad de la enzima. Esta inhibición evita el fraccionamiento de las poliproteínas virales, dando por resultado la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

El indinavir se absorbe rápidamente después de dosis orales que producen las concentraciones plasmáticas máximas en 0.8 h (rango de 0.5 a 1.1 h). La biodisponibilidad es de alrededor del 65% después de una sola dosis de 800 mg. La absorción se reduce si se administra con una comida alta en calorías, grasas y proteínas, pero se ve menos afectado por una comida ligera (por el efecto del pH gastrointestinal). A dosis de hasta 1 g, los aumentos en las concentraciones plasmáticas son proporcionalmente mayores que los aumentos en la dosis. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 60%. El indinavir cruza la barrera hematoencefálica. Sufre un metabolismo oxidativo por citocromo P450, isoenzima CYP3A4 y glucuronidación. Al menos siete



metabolitos (1 glucurónido y 6 metabolitos oxidativos) han sido identificados.

La vida media de eliminación es de 1.8 h. Menos del 20% de la dosis absorbida se excreta en la orina, aproximadamente la mitad de este fármaco como inalterado. El resto se excreta en las heces.

### DOSIS<sup>1</sup>:

**Niños de 4 a 15 años (de investigación):** 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 h.

**Adultos:** oral:

- Régimen sin refuerzo: 800 mg cada 8 h.
- Regímenes con refuerzo de ritonavir:  
Ritonavir 100 a 200 mg 2 veces al día, más indinavir 800 mg 2 veces al día, o  
Ritonavir 400 mg 2 veces al día más indinavir 400 mg cada 12 h.

**Ajuste de la dosis de indinavir cuando se administra en el esquema de tratamiento combinado:**

- Delavirdina, itraconazol y ketoconazol: disminuir la dosis de indinavir a 600 mg cada 8 h.
- Efavirenz: aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 h.
- Lopinavir y ritonavir (Kaletra<sup>TM</sup>): indinavir 600 mg cada 12 h.
- Nelfinavir: aumentar la dosis de indinavir a 1200 mg cada 12 h.
- Nevirapina: aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 h.
- Rifabutina: disminuir la rifabutina a la mitad de la dosis estándar y

aumentar el indinavir a 100 mg cada 8 h.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** alteración leve a moderada debida a cirrosis: 600 mg cada 8 h.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al indinavir o cualquier componente de la formulación; uso concomitante de alprazolam, amiodarona, cisaprida, triazolam, midazolam (oral), pimozida o alcaloides del cornezuelo.

### Parámetros de vigilancia

Determinar carga viral, cifra de CD4, triglicéridos, colesterol, glucosa, pruebas de función hepática, CBC, análisis de orina (debe vigilarse con frecuencia la leucocituria grave).

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de indinavir con cualquiera de los siguientes: alfozúsina, amiodarona, atazanavir, cisaprida, dronedarona, eplerenona, derivados del cornezuelo, averolimus, halofantrina, lovastatina, nilotinib, nisoldipino, pimozida, quinidina, ranozalina, rivaroxabán, romidespina, salmeterol, silodosina, sinvastatina, Hierba de San Juan, tamsulosina, tolvaptán.



### **Aumento del efecto/toxicidad**

El indinavir puede aumentar las concentraciones/efectos

de: alfuzosina, almotriptán, alosetrón, amiodarona, agentes antimicóticos (derivados azólicos sistémicos), atazanavir, benzodiazepinas (degradadas por oxidación), bortezomib, brinzolamida, antagonistas de los canales de calcio (dihidropiridínicos); antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridínicos), carbamazepina, ciclesonida, cisaprida, claritromicina, colchicina, corticosteroides (de inhalación oral), ciclosporina (sistémica), digoxina, dronedarona, dutasterida, enfuvirtida, eplerenona, derivados del cornezuelo, etravirina, everolimus, fentanilo, fesoterodina, ácido fusídico, guanfacina, halofantrina, inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, ixabepilona, lovastatina, maraviroc, meperidina, metilprednisolona, nefazodona, nilotinib, nisoldipino, paricalcitol, pazopaniba, pimecrolimus, pimozida, inhibidores de la proteasa, quinidina, ranolazina, derivados de rifamicina, rivaroxabán, romidespina, salmeterol, saxagliptina, sildenafil, silodosina, sirolimus, sorafenib, tacrolimus (sistémico), tacrolimus (tópico), tadalafil, tamsulosina, temsirolimus, tenofovir, tolvaptán, trazodona, antidepresivos tricíclicos, vardenafil.

Las concentraciones/efecto del indinavir pueden aumentar por: agentes antimicóticos (derivados azoles sistémicos), atazanavir, claritromicina, ciclosporina, ciclosporina (sistémica), delavirdina,

afavirenz, enfuvirtida, etravirina, ácido fusídico, inhibidores de P-gucoproteína.

### **Disminución del efecto**

El indinavir puede disminuir por: abacavir, claritromicina, anticonceptivos (estrógenos), delavirdina, divalproex, etravirina, meperidina, prasugrel, derivados de teofilina, ácido valproico, zidovudina.

Las concentraciones/efectos de indinavir pueden disminuir por: antiácidos, atovacuona, carbamazepina, anticonceptivos (estrógenos), deferasirox, didanosina, efavirenz, ajo, antagonistas H<sub>2</sub>, nevirapina, peginterferón alfa 2b, inductores de P-gucoproteína, inhibidores de la bomba de protones, derivados de rifamicina, hierba de San Juan, tenofovir, venlafaxina.

### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Alimentos: la biodisponibilidad del indinavir puede disminuir cuando se toma con alimentos. Las comidas ricas en calorías, grasa y proteínas producen un decremento significativo de las cifras del fármaco. La concentración sérica de indinavir puede disminuir cuando se toma jugo de toronja.

Herbolaria/nutraceuticos: el ajo puede disminuir las concentraciones/efectos de los inhibidores de la proteasa. La hierba de San Juan (del género *Hypericum*) parece inducir enzimas CYP3A y ha llevado a la disminución de 57% en la AUC del indinavir y de 81% en la



concentración sérica mínima, lo que puede llevar a fracasos del tratamiento; no debe usarse de forma concomitante con indinavir.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Menor de 10%:

Gastrointestinales: dolor abdominal (17%), náusea (12%).

Hepáticas: hiperbilirrubinemia (14%; dependiente de la dosis).

Renales: nefrolitiasis/urolitiasis, incluido el dolor de flanco, con o sin hematuria (29% en pacientes pediátricos; 12% en pacientes adultos; dependientes de la dosis).

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (5%), mareo (3%), somnolencia (2%), fiebre (2%), malestar general (2%), fatiga (2%).

Dermatológicas: prurito (4%), exantema (1%).

Endocrinas y metabólicas: hiperglucemia (1%).

Gastrointestinales: vómito (8%), diarrea (3%), disgeusia (3%), reflujo ácido (3%), anorexia (3%), aumento del apetito (2%), dispepsia (2%), aumento de la amilasa sérica (2%).

Hematológicas: neutropenia (2%), anemia (1%), trombocitopenia (1%).

Hepáticas: aumento de la transaminasas (4 a 5%), ictericia (2%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor dorsal (8%), debilidad (2%).

Renales: disuria (2%).

Respiratorias: tos (2%).

#### Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

distensión abdominal, insuficiencia renal aguda, alopecia, reacciones anafilactoides, angina, artralgias, hemorragia (espontánea en pacientes con hemofilia A o B), trastorno vascular cerebral, aumento del colesterol, cristaluria, depresión, piel seca, eritema multiforme, redistribución de la grasa, anemia hemolítica, insuficiencia hepática, hepatitis, hidronefrosis, hiperpigmentación, síndrome de reconstitución inmunitaria, nefritis intersticial (con calcificación medular y atrofia cortical), leucocituria (grave y asintomática), MI, diabetes de inicio reciente, pancreatitis, parestesias (orales), paroniquia, faringitis, pielonefritis, insuficiencia renal, disfunción renal, síndrome de Stevens-Johnson, aumento de triglicéridos, infección respiratoria alta, urticaria, vasculitis.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

#### Factor de riesgo durante el embarazo: C.

Puesto que el indinavir puede causar nefrolitiasis/urolitiasis, debe interrumpirse si se presentan signos y síntomas de esos trastornos. Se recomienda la hidratación adecuada. Puede causar nefritis tubulointersticial (rara); la leucocituria asintomática grave puede justificar una valoración. Los pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis deben ser objeto de disminución de la dosis. Informar a los pacientes acerca de la



redistribución de grasa que puede presentarse. El indinavir se ha vinculado con anemia hemolítica (suspender si se diagnostica), hepatitis, hiperbilirrubinemia e hiperglucemia (diabetes de nuevo inicio o su exacerbación). El tratamiento puede causar un síndrome de reconstitución inmunitaria (respuesta inflamatoria aguda ante infecciones oportunistas indolentes o residuales). Utilizar con cautela en pacientes con hemofilia; se ha comunicado hemorragia espontánea.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Desintoxicación: lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta de 3 g.  
Terapia de mantenimiento: hidratar con solución salina (200 mL/h) para evitar nefrolitiasis.

#### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.880-882.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 882-884.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 371-372.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)

## INDOMETACINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Indometacina.

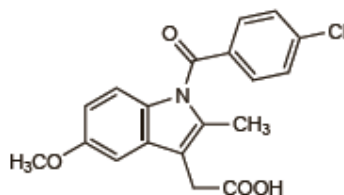
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Ácido acético [1-(4-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il].

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), oral; Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), parenteral.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Artritis gotosa aguda, bursitis/tendinitis aguda, osteoartritis moderada a intensa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante; la forma IV se usa como alternativa de la intervención quirúrgica para el cierre del conducto arterioso permeable en los recién nacidos.

**Uso no autorizado/de investigación** Tratamiento del trabajo de parto pretérmino

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La indometacina al inhibir la ciclooxigenasa, bloquea la cascada del ácido araquidónico disminuyendo así la formación de prostaglandinas, conocidas por su amplia participación en el proceso inflamatorio.

Asimismo, el endometrio que se desprende al menstruar desencadena la formación de ácido araquidónico y prostaglandina F2 alfa que causa contracción del músculo liso y vasos uterinos, y sensibiliza los receptores alógenos favoreciendo de esta manera se presente el dolor.

Al librarse esta sustancia se libera a la circulación en grandes cantidades, apareciendo los efectos generales asociados a la dismenorrea como son la diarrea, náuseas, bochorno y desvanecimientos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

La indometacina se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal en adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 h después de una dosis. La absorción puede ser frenada por la comida o con antiácidos que contienen aluminio o magnesio. En los recién nacidos prematuros, la absorción de indometacina oral es pobre e incompleta. Se ha reportado la biodisponibilidad de supositorios rectales en adultos que sea





comparable con la biodisponibilidad de formas de dosificación oral.

La unión de indometacina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente el 99%. Se distribuye en el líquido sinovial, SNC, y la placenta. Las bajas concentraciones se han distribuido en la leche materna. Se ha informado que en plasma la vida media terminal va desde 2.6 a 11.2 h en adultos y en los recién nacidos de 12 a 28 h. La indometacina se metaboliza en el hígado a su conjugado glucurónico y desmetilindometacina, desbenzoilindometacina, desmetil-desbenzoilindometacina, y sus glucurónidos. Una parte de indometacina se somete a la N-desacilación. Indometacina y sus conjugados se someten a la circulación enterohepática. La excreción de indometacina y sus metabolitos es principalmente en la orina y en menor proporción en las heces.

### DOSIS<sup>1</sup>:

- **Persistencia del conducto arterioso:**

Recién nacidos: IV: inicial: 0.2 mg/kg de peso seguidos por otras 2 dosis, de acuerdo con la edad posnatal (PNA).

**PNA en el momento de la primera dosis** < 48 h; 0.1 mg/kg de peso a intervalos de 12 a 24 h.

**PNA en el momento de la primera dosis** 2 a 7 días; 0.2 mg/kg de peso a intervalos de 12 a 24 h.

**PNA en el momento de la primera dosis** > 7 días; 0.25 mg/kg de peso a intervalos de 12 a 24 h.

En general, se puede usar con un intervalo de dosificación de 12 h si el gasto urinario es > 1 mL/kg/h después de la dosis previa; usar un intervalo de 24 h si el gasto urinario es < 1 mL/kg/h pero > 0.6 mL/kg/h; deben evitarse las dosis si el paciente tiene oliguria (gasto urinario < 0.6 mL/kg/h) o anuria.

- **Trastornos**

**inflamatorios/reumatoideos:** oral: usar la dosis eficaz menor.

Niños  $\geq$  12 años: 1 a 2 mg/kg/día en 2 a 4 dosis divididas; dosis máxima: 4 mg/kg/día; sin rebasar 150 a 200 mg/día.

Adultos: 25 a 50 mg/dosis 2 a 3 veces al día, dosis máxima: 200 mg/día; la cápsula de liberación prolongada debe administrarse con un esquema de 1 a 2 veces/día (dosis máxima para la fórmula de liberación prolongada: 150 mg/día). En pacientes con artritis, dolor, nocturno persistente y/o rigidez importante se puede administrar una porción mayor (hasta 100 mg) de la dosis total diaria al acostarse.

- **Bursitis/tendinitis:** oral: adultos: dosis inicial: 75 a 150 mg/día en 3 a 4 fracciones o 1 a 2 dosis divididas para la fórmula de liberación prolongada; el tratamiento usual dura 7 a 14 días.

- **Artritis gotosa aguda:** oral: adultos: 50 mg cada 8 h hasta que el dolor sea tolerable, y después se disminuye la dosis; tratamiento usual < 3 a 5 días

- **Ancianos:** Referirse a la dosis de adulto. Usar la dosis recomendada y frecuencia de administración menores en personas de edad avanzada para iniciar el tratamiento, con las



indicaciones enlistadas en la dosificación de adulto.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no se recomienda en pacientes con nefropatía avanzada.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la indometacina, y ácido acetilsalicílico, otros AINEs o cualquier componente de la formulación; dolor perioperatorio en el contexto del injerto de derivación de arterias coronarias (CABG); pacientes con antecedente de proctitis o hemorragia rectal reciente (supositorios).

Recién nacidos: enterocolitis necrosante, alteración de la función renal, hemorragia activa (incluidas la intracraneal y la digestiva), trombocitopenia, defectos de la coagulación; infección sin tratamiento; cardiopatía congénita por la que se requiere un conducto arterioso permeable.

#### Parámetros de vigilancia

Respuesta (dolor, límites de movimiento, fuerza de prensión, movilidad, función ADL), inflamación, aumento de peso, edema; función renal (creatinina sérica, BUN); hemorragia, equimosis, valorar los efectos

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de indometacina con cualquiera de los siguientes: ketorolaco, ketorolaco (sistémico).

#### Aumento del efecto/toxicidad

La indometacina puede aumentar las concentraciones/efectos de: aminoglucósidos, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios, derivados de bisfosfonatos, carvedilol, colagenasa (sistémica), ciclosporina (sistémica), desmopresina, digoxina, drotrecogina alfa, eplerenona, ibrutumomab, litio, metotrexato, agentes antiinflamatorios no esteroideos, pemetrexed, diuréticos ahorradores de potasio, pralatrexato, antibióticos quinolónicos, salicilatos, agentes trombolíticos, tiludronato, tositumomab e I 131 tositumomab, triamtereno, vancomicina, antagonistas de vitamina K.

Las concentraciones/efectos de indometacina pueden aumentar por: antidepresivos (tricíclicos, amins terciarias); corticosteroides (sistémicos), dasatinib, glucosamina, hierbas (con propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias), ketorolaco (sistémico), agentes antiinflamatorios no esteroideos, ésteres etílicos de ácidos omega 3; polisulfato sódico de pentosano, pentoxifilina, probenecid, análogos de protaciclina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de la serotonina/noradrenalina, treprostnil.

#### Disminución del efecto

La indometacina puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II, agentes antiplaquetarios, betabloqueadores, eplerenona, hidralazina, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, salicilatos, diuréticos tiazídicos.

Las concentraciones/efectos de indometacina pueden disminuir por:



secuestrantes de ácidos biliares, agentes antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos.

### **Interacción con etanol/nutrición/herbolaria**

**Etanol:** evitar este alcohol (puede aumentar la irritación de la mucosa gástrica).

**Alimentos:** pueden disminuir la velocidad de absorción, pero no el grado de absorción. Las concentraciones séricas máximas de indometacina se pueden retrasar cuando se toma con alimentos.

**Herbolaria/nutracéuticos:** evitar alfalfa, anís, mirtilo, sargazo vesiculoso, bromelina, uña de gato, apio, manzanilla, cóleos, especies de Cordyceps, Angelica sinesis, primula, fenogreco, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo biloba, ginseng (americano, Panax, siberiano), semillas de uvas, te verde, guggul, semilla de castaña de indias, rábano, regaliz, ceniza de espinosa, trébol rojo, hongo Reishi, SAME (s-adenosilmetionina), trébol de olor cúrcuma, sauce blanco (todos tienen actividad antiplaquetaria adicional).

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:**

Positivo en la prueba de Coombs. [Directa].

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

#### **Mayor de 10%:**

Sistema nervioso central: cefalea (12%).

#### **1 a 10%:**

Sistema nervioso central: mareo (3 a 9%), fatiga (< 3%), vértigo (< 3%),

depresión (< 3%), malestar general (< 3%), somnolencia (< 3%).

Gastrointestinales: náusea (3 a 9%), dolor epigástrico (3 a 9%), dolor abdominal/cólicos/malestar (< 3%), pirosis (3 a 9%), indigestión (3 a 9%), estreñimiento (< 3%), diarrea (< 3%), dispepsia (3 a 9%), irritación rectal (supositorio), tenesmo (supositorio), vómito.

#### **Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

insuficiencia respiratoria aguda, agranulocitosis, rinitis alérgica, anafilaxia, anemia, angioedema, anemia aplásica, arritmias, meningitis aséptica, asma, supresión de la médula ósea, broncoespasmo, dolor torácico, ictericia colestática, coma, confusión, CHF, cistitis, despersonalización, depresión, diplopía, coagulación intravascular diseminada (DIC), disartia, disnea, equimosis, edema, epitaxis, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, retención de líquidos, rubor, pérdida de cabello perforación gástrica (rara), gastritis, hemorragia GI, ulceración GI, glucosuria, ginecomastia, disminución de la audición, hematuria, anemia hemolítica, hepatitis (incluidos casos fatales), bochornos, hiperglucemia, hiperpotasemia, reacciones de hipersensibilidad, hiper/hipotensión, nefritis intersticial, estenosis intestinales, movimientos musculares involuntarios, leucopenia, sensación de mareo, fascitis necrosante, síndrome nefrótico, oliguria, parestesia, exacerbación del Parkinson, úlcera péptica, nefropatía periférica, proctitis, psicosis, edema pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, insuficiencia renal, deterioro renal,

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



trastornos retinianos/maculares, exacerbación de convulsiones, choque, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, síncope, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, tromboflebitis, ambliopía tóxica, necrólisis epidérmica tóxica, estomatitis ulcerativa.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B/D (tercer trimestre).

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs se vinculan con un mayor riesgo de eventos adversos trombocíticos cardiovasculares que incluyen MI y apoplejía.**

El riesgo puede estar aumentado de acuerdo con la duración de uso o factores de riesgo o enfermedad cardiovascular previos. Puede causar hipotensión de nuevo inicio o su empeoramiento. Tener precaución con la retención de líquidos. Evitar su uso en presencia de insuficiencia cardíaca. La administración concomitante de ibuprofeno, y otros AINEs no selectivos, puede interferir con el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

**[Advertencia en la caja de EU]: su uso está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el contexto del injerto de derivación de las arterias coronarias (CABG).** Puede aumentar el riesgo de MI y apoplejía con su uso después de la intervención quirúrgica de CABG.

La adhesión y agregación plaquetarias pueden disminuir; se puede prolongar el tiempo de hemorragia; los pacientes con trastornos de coagulación o que reciben anticoagulantes deben

vigilarse de manera estrecha. Puede ocurrir anemia; los sujetos con tratamiento con AINEs a largo plazo deben ser objeto de estudio de anemia. Rara vez, el uso de AINEs puede causar discrasias sanguíneas graves (p.ej., agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia).

El uso de AINEs puede afectar la función renal previa; ocurren decrementos en la síntesis de prostaglandinas, dependientes de la dosis por el uso de AINEs, lo que disminuye el riego sanguíneo renal y puede causar descompensación renal. El uso de AINEs puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Los pacientes con alteración de la función renal, deshidratación, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, quienes toman diuréticos e inhibidores de la ECA, tienen mayor riesgo de toxicidad renal e hiperpotasemia. Rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento; vigilar la función renal de manera continua. No se recomienda su uso en pacientes con nefropatía avanzada. El uso de AINEs a largo plazo puede causar necrosis papilar renal.

Los ancianos tienen mayor riesgo de efectos adversos (en especial úlcera péptica, cambios del SNC, toxicidad renal) incluso a dosis bajas. El riesgo de eventos adversos del SNC puede ser mayor con la indometacina en comparación con otros AINEs; evitar su grupo en este grupo de edad (criterios de Beers).

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs pueden aumentar el riesgo de irritación, infiltración, ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal.** Tener precaución ante antecedentes de enfermedad GI (hemorragia o



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



úlceras), tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes y/o corticosteroides, tabaquismo, el uso de alcohol, la edad avanzada o la debilidad del paciente. Cuando se usa de forma simultánea con  $\leq 325$  mg de ácido acetilsalicílico ocurre un aumento sustancial en el riesgo de complicaciones gastrointestinales (p.ej., úlcera); se recomienda el tratamiento concomitante de protección gástrica (p.ej., inhibidores de la bomba de protones).

Usar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más breve, compatible con las metas individuales del paciente, para disminuir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares o gastrointestinales. Deben considerarse tratamientos alternativos en pacientes de alto riesgo.

Los AINEs pueden causar somnolencia, mareo, visión borrosa y otros efectos neurológicos que alteran la capacidad física o mental; se debe precaver a los pacientes en cuanto a la realización de tareas que requieren un estado de alerta mental (p.ej., operación de maquinaria, conducción de vehículos). Suspender su uso en presencia de visión borrosa o disminuida y realizar una exploración oftalmológica. Vigilar la vista durante el tratamiento a largo plazo.

Los AINEs pueden causar eventos adversos cutáneos graves, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN); interrumpir el fármaco ante el primer signo de exantema o hipersensibilidad. Pueden ocurrir reacciones anafilactoides, incluso sin exposición previa; los pacientes con la "triada del ácido acetilsalicílico"

(asma bronquial, intolerancia de ácido acetilsalicílico, rinitis) pueden presentar mayor riesgo. No usar en aquellos que experimentan broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria con los AINEs o el ácido acetilsalicílico. Tener precaución ante otras formas de asma.

Emplear con cuidado en pacientes con disminución de la función hepática. Vigilar de manera estrecha a aquellos con LFT anormales. Raras veces han ocurrido reacciones hepáticas graves (p.ej., hepatitis fulminante, insuficiencia hepática) con el uso de AINEs; suspender el fármaco si aparecen signos o síntomas de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas. Los ancianos tienen mayor riesgo de efectos adversos (en especial de úlcera péptica, cambios en el SNC, toxicidad renal) por los AINEs, incluso a dosis bajas. Su uso prolongado puede causar depósitos corneales y trastornos retinianos; interrumpir si se observan cambios visuales. Tener precaución ante la depresión, epilepsia o la enfermedad de Parkinson.

Evitar durante al menos 4 a 6 vida medias antes de procedimientos quirúrgicos u odontológicos.

Oral: no se han establecido su seguridad y eficacia en niños  $< 14$  años de edad. Se han comunicado hepatotoxicidad en niños menores tratados por JRA. Vigilar su uso de manera estrecha si se necesita en niños  $\geq 2$  años de edad.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Desintoxicación: administrar pecacuana antes de cumplirse 30 min antes de la ingesta o lavado gástrico

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



antes de cumplirse 4 h antes de la ingesta para ingestiones 10 mg/kg de peso, puede ser utilizado carbón vegetal activado.

Terapia de mantenimiento: Hipotensión/deshidratación se puede manejar con terapia IV de fluidos, la dopamina es vasopresor de elección, la acidosis se debe tratar con bicarbonatos, las convulsiones con benzodiacepinas, están indicados los antiácidos, los productos sanguíneos, para la hemorragia, famotidina (40 mg 2 veces/día) puede reducir la incidencia de las úlceras gástricas o duodenales en pacientes que reciben terapia a largo plazo de este fármaco. Mejora de la eliminación: Las dosis múltiples de carbón activado; están indicadas para la diálisis o perfusión, complicaciones secundarias, acidosis o insuficiencia renal y no solo la eliminación de toxinas.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 882-885.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 66-69.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 372-373.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.  
Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905  
[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com) [www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



## INFLIXIMAB

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Infliximab.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF); Agente gastrointestinal, diversos; Agente inmunosupresor; Anticuerpo monoclonal; Antirreumático modificador de enfermedad.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la artritis reumatoide moderada a gravemente activa (con metotrexato).

Tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa con respuesta inadecuada a la terapéutica convencional (para disminuir signos/síntomas e inducir y mantener una remisión clínica) o para aminorar el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales que drenan y mantener el cierre de la fístula.

Tratamiento de la artritis psoriásica (para disminuir los signos/síntomas de artritis activa, inhibir el avance del daño estructural y mejorar la función física).

Tratamiento de la psoriasis en placas, grave, crónica.

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa (disminuir los signos/síntomas).

Tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a intensamente activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional (disminuir signos/síntomas e inducir y mantener una remisión clínica, cicatrización de la mucosa y eliminación del uso de corticosteroides).

### Uso no autorizado/de investigación

Enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El infliximab se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF $\alpha$ ), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfoxina (TNF $\beta$ ).

El infliximab se une tanto al monómero como a la forma homotrimérica del TNF $\alpha$  transmembrana. La formación de los complejos inmunes infliximab-TNF $\alpha$  son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL-6 y la proteína C reactiva (pCr).

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

El infliximab muestra una farmacocinética lineal. Se distribuye principalmente en el compartimento vascular y, después de dosis únicas, tiene una vida media de



eliminación terminal de 8 a 9.5 días. Después de dosis repetidas, el infliximab se ha detectado en el suero por lo menos 8 semanas.

### DOSIS<sup>1</sup>:

IV: **Nota:** puede considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos (antagonistas de H<sub>1</sub>, y/o H<sub>2</sub>), acetaminofén (paracetamol) y/o corticosteroides, para prevenir y/o tratar las reacciones relacionadas con la infusión:

**Niños:** ≥ 6 años, según la etiqueta de EU, ≥ 9 años, según la etiqueta canadiense: enfermedad de Crohn: 5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas, seguidos por dosis de mantenimiento de 5 mg/kg de peso cada 8 semanas; si no hay respuesta para la semana 14, considerar interrumpir el tratamiento.

#### Adultos:

- **enfermedad de Crohn:** esquema de inducción: 5 mg/kg de peso cada 8 semanas; la dosis se puede aumentar hasta 10 mg/kg de peso en pacientes que responden, pero que después dejan de hacerlo. Si no hay respuesta en la semana 14, considerar interrumpir el tratamiento.
- **Artritis psoriásica (con o sin metotrexato):** 5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas, y después cada 8 semanas.
- **Artritis reumatoide (en combinación con**

**metotrexato):** 3 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas; después, cada 8 semanas; las dosis han variado de 3 a 10 mg/kg de peso en solución intravenosa repetida a intervalos de 4 a 8 semanas.

- **Espondilitis anquilosante:** 5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas, seguidos por 5 mg/kg de peso cada 6 semanas a continuación.
- **Psoriasis en placas:** 5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas, y a continuación cada 8 semanas.
- **Colitis ulcerativa:** 5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas, seguidos por 5 mg/kg de peso cada 8 semanas.
- **GVHD aguda (uso no autorizado):** 10 mg/kg de peso por semana durante hasta 8 semanas (tratamiento promedio de 4 semanas).

**Ajuste de dosis con CHF:** sopesar beneficios contra riesgos para cada paciente individual: ≤ 5 mg/kg de peso.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al infliximab, a proteínas murinas o cualquier componente de la formulación: dosis ≥ 5 mg/kg de peso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave.  
Etiqueta canadiense: contraindicaciones adicionales (no incluidas en la etiqueta de EU): infecciones graves (p.ej., septicemia, abscesos, tuberculosis, infecciones oportunistas).





### Parámetros de vigilancia

Si se observa reacción durante la infusión, vigilar los signos vitales cada 10 min hasta que se normalicen. El seguimiento incluye vigilar la mejoría de los síntomas; signos de infección; LFT (interrumpir si > 5 veces ULN); aplicación y lectura de PPD antes del inicio. Los pacientes con psoriasis y antecedentes de fototerapia deben vigilarse en cuanto a un cáncer cutáneo diferente al melanoma.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de infliximab con cualquiera de los siguientes: abatacept, anakinra, BCG, canakinumab, certolizumab pegol, naralizumab, pimecrolimus, riloncept, tacrolimus (tópico), vacunas (vivas).

#### Aumento del efecto/toxicidad

Infliximab puede aumentar las concentraciones/efectos de: abatacept, anakinra, canakicumab, certolizumab pegol, leflunomida, natalizumab, riloncept, vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de infliximab pueden aumentar por: abciximab, pimecrolimus, tacrolimus (tópico), trastuzumab.

#### Disminución del efecto

Infliximab puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; vacunas (inactivas), vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos del infliximab pueden disminuir por: especies de equinácea.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Herbolaria/nutraceuticos: evitar las especies de equinácea (pueden disminuir el efecto terapéutico del infliximab).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Aunque el perfil es similar. La frecuencia de eventos adversos puede variar de acuerdo con el estado de la enfermedad. Excepto donde se señala lo contrario, los porcentajes comunicados en adultos con artritis reumatoide son:

#### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (18%).

Gastrointestinales: náusea (21%), diarrea (12%), dolor abdominal (12%), enfermedad de Crohn (26%).

Hepáticas: aumento de la ALT (mayor riesgo con el uso concomitante de metotrexato).

Respiratorias: infección de vías respiratorias altas (32%), sinusitis (14%), tos (12%), faringitis (12%).

Misceláneo: aparición de anticuerpos antinucleares (~ 50%), infección (36%), aparición de anticuerpos contra el DNA de doble cadena (17%), reacciones a la infusión (20%; graves < 1%), pacientes con enfermedad de Crohn y fístulas: aparición de nuevos abscesos (15%).



**5 a 10%:**

Cardiovasculares: hipertensión (7%).  
Sistema nervioso central: fatiga (9%), dolor (8%), fiebre (7%).  
Dermatológicas: exantema (1 a 10%), prurito (7%).  
Gastrointestinales: dispepsia (10%).  
Genitourinarias: infección de vías urinarias (8%).  
Neuromusculares y esqueléticas: artralgias (1 a 8%), dolor dorsal (8%).  
Respiratorias: bronquitis (10%), rinitis (8%), disnea (6%).  
Misceláneo: candidosis (5%).

**Menor al 5%:** abscesos, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, reacción alérgica, anemia, arritmias, carcinoma basocelular, dolor biliar, bradicardia, infarto cerebral, cáncer mamario, paro cardíaco, celulitis, colecistitis, colelitiasis, insuficiencia circulatoria, confusión, estreñimiento, deshidratación, hipersensibilidad tardía (psoriasis en placas), aumento de diaforesis, mareo, edema, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca, anemia hemolítica, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, íleo, hernia de disco intervertebral, obstrucción intestinal, perforación intestinal, estenosis intestinal, leucopenia, síndrome similar al lupus, linfadenopatía, linfoma, cánceres, meningitis, irregularidad menstrual, MI, mialgias, neuritis, pancreatitis, pancitopenia, neuropatía periférica, peritonitis, derrame pleural, pleuresía, proctalgia, edema pulmonar, embolia pulmonar, cálculos renales,

insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, crisis convulsivas, septicemia, enfermedad del suero, intento de suicidio, síncope, taquicardia, trastornos tendinosos, trombocitopenia, tromboflebitis (profunda), ulceraciones.

**Las siguientes reacciones adversas se comunicaron en niños con enfermedad de Crohn y se encontraron más a menudo en niños que en adultos:**

**Mayor al 10%:**

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas (18%;  $\geq 5$  veces ULN: 1%).  
Hematológicas: anemia (11%).  
Misceláneo: infecciones (56%; más frecuentes con la administración en solución cada 8 semanas, en comparación de cada 12 semanas).

**1 a 10%:**

Sistema nervioso central: rubor (9%).  
Gastrointestinales: sangre en heces (10%)  
Hematológicas: leucopenia (9%), neutropenia (7%).  
Neuromusculares y esqueléticas: fracturas óseas (7%).  
Respiratorias: reacción alérgica del aparato respiratorio (6%).  
Misceláneo: infección viral (8%), infección bacteriana (6%), anticuerpos contra infliximab (3%).

**Postcomercialización y/o informes de casos (adultos o niños):** agranulocitosis, reacciones anafilácticas, choque anafiláctico, angina, angioedema, hepatitis autoinmunitaria, broncoespasmo,



trastornos desmielinizantes centrales (p.ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica); colestasis, síndrome similar al lupus inducido por fármacos, eritema multiforme, insuficiencia cardíaca (empeoramiento), carcinoma hepático, reactivación de la hepatitis B, daño hepatocelular, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), enfermedad de Hodgkin, púrpura trombocitopenia idiopática, fibrosis intersticial, neumonitis intersticial, ictericia, edema laríngeo/faríngeo, reactivación de tuberculosis latente, leiomiomas, leucemia, insuficiencia hepática, aumento de las pruebas de función hepática, melanoma, neuropatía, entumecimiento, infección oportunista, derrame pericárdico, trastornos desmielinizantes periféricos (p.ej., síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante crónica, inflamatoria, neuropatía motora multifocal); neumonía, psoriasis (incluida la de nuevo inicio, la palmoplantar, la pustulosa o su exacerbación), carcinoma de células renales, crisis convulsivas, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura trombocitopenia trombótica, anomalías del gusto, punzadas, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, tuberculosis, urticaria, vasculitis (sistémica y cutánea).

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**[Advertencia en la caja de EU]: los pacientes que reciben infliximab tienen un mayor riesgo de infecciones graves que pueden resultar en hospitalización y/o mortalidad; las infecciones suelen presentarse en pacientes que reciben agentes inmunosupresores concomitantes (p.ej., metrotexato o corticosteroides) y se puede presentar como enfermedad diseminada (más que local). Se han comunicado tuberculosis activa (o la reactivación de su forma latente), infecciones micóticas invasoras (incluidas aspergilosis, blastomycosis, candidosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis y neumocistosis) y bacterianas, virales, u otras de tipo oportunista en quienes reciben agentes bloqueadores de TNF, incluido el infliximab. Vigilar de manera estrecha los signos y síntomas de infección. Suspender el medicamento ante una infección grave o septicemia. Considerar los riesgos y beneficios antes de su uso en pacientes con antecedentes de infección crónica o recurrente. Contemplar el tratamiento antimicótico empírico en aquellos con riesgo de infección invasora por hongos y aparición de enfermedades sistémicas graves. Han ocurrido otras infecciones oportunistas (p.ej., infecciones micóticas invasoras, listeriosis, neumocistosis) durante el tratamiento. Debe tenerse precaución cuando se considera su uso en pacientes con trastornos que predisponen a las infecciones (p.ej., diabetes), residencia en zonas de micosis endémicas o viaje a ellas (blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis), o con infecciones**



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



latentes o localizadas. No administrar ante una infección activa. Los pacientes que desarrollan una infección mientras reciben tratamiento deben vigilarse de cerca. Se comunicaron infecciones graves cuando el medicamento se usó en combinación con anakinra o etanercept; no se recomienda el uso concomitante de infliximab y anakinra.

**[Advertencia en la caja de EU]: el tratamiento con infliximab se ha vinculado con tuberculosis activa (diseminada o extrapulmonar) o la reactivación de infecciones latentes; valorar a los pacientes en cuanto a factores de riesgo de tuberculosis y la forma de infección latente (con una prueba cutánea de tuberculina) antes y durante el tratamiento; el tratamiento de la tuberculosis latente debe iniciarse antes de usar este fármaco. Los pacientes con resultados inicialmente negativos de pruebas de tuberculina deben ser objeto de vigilancia continua de la tuberculosis durante el tratamiento.** Casi todos los casos de reactivación se han comunicado durante los primeros 3 a 6 meses del tratamiento. Deberá tenerse precaución cuando se considere el uso de infliximab en pacientes que se han expuesto a la tuberculosis.

Se debe actualizar a los pacientes en cuanto a todas las inmunizaciones recibidas antes de iniciar el tratamiento. No deben aplicarse vacunas vivas de manera concomitante; no hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de vacunas vivas en pacientes que reciben el tratamiento. Rara vez ha ocurrido la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en

sus portadores crónicos; usar con precaución, valorar antes del inicio y durante el tratamiento.

**[Advertencia en la caja de EU]: se han comunicado linfomas y otros cánceres en niños y adolescentes que reciben agentes bloqueadores de TNF, incluido el infliximab.** La

mitad de los casos corresponde a los linfomas (Hodgkin y No Hodgkin).

**[Advertencia en la caja de EU]: se ha comunicado linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa tratados con infliximab y el uso concomitante o previo de azatioprina o mercaptopurina, por lo general en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino.** El impacto del infliximab sobre la aparición y evolución de ciertos cánceres no se ha definido por completo, pero puede ser dependiente de la dosis. En comparación con la población general, en los estudios clínicos se ha observado un mayor riesgo de linfomas; sin embargo, la artritis reumatoide sola se vinculó antes con una mayor tasas de linfomas. Tener precaución en pacientes con antecedentes de EPOC; se comunicaron mayores tasas de cáncer en pacientes con EPOC tratados con el infliximab. Los pacientes con psoriasis y antecedentes de fototerapia tuvieron una mayor incidencia de cánceres cutáneos diferentes al melanoma.

Se han comunicado reacciones hepáticas graves (incluidas hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática aguda y colestasis) durante el tratamiento; suspender en presencia de ictericia o aumento notorio de las enzimas hepáticas ( $\geq 5$  veces ULN). Tener

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



precaución con la insuficiencia cardíaca; si se toma la decisión de usar en tales circunstancias, vigilar estrechamente e interrumpir el medicamento si los síntomas se exacerban o aparecen nuevos. No deben administrarse dosis > 5 mg/kg de peso a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave. Tener precaución ante el antecedente de anomalías hematológicas; se ha comunicado toxicidad hematológica (p.ej., leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia); suspender si ocurren anomalías significativas. Se han reportado anticuerpos autoinmunitarios y un síndrome similar al lupus. Si se confirman los anticuerpos contra el DNA de doble cadena en un paciente con síntomas similares al lupus, el infliximab debe interrumpirse. Hay raros informes de casos de neuritis óptica y enfermedad desmielinizante (incluida la esclerosis múltiple, la vasculitis sistémica y el síndrome de Guillain-Barré); usar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes del SNC previos p de inicio reciente, o crisis convulsivas; suspender si aparecen reacciones adversas significativas del SNC. Pueden ocurrir reacciones agudas a la administración de la inyección en solución. Se puede presentar una reacción de hipersensibilidad en las 2 h siguientes a su infusión. Debe disponerse de medicamentos y equipo inmediatos para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad. Quizá se requieran interrupciones y/o reinstitución del tratamiento a una menor velocidad. Tal vez se considere el tratamiento previo y puede estar garantizado en todos los pacientes con reacciones anteriores a la infusión. Se han reportado

reacciones similares a la enfermedad del suero; se pueden vincular con una menor respuesta al tratamiento. En un estudio de valoración del uso de infliximab en la artritis reumatoide juvenil no se estableció eficacia. La seguridad y la eficacia de su uso en la psoriasis en placas pediátricas o la colitis ulcerativa no se han establecido. **Nota:** para uso en la enfermedad de Crohn; la seguridad y la eficacia no se han establecido en niños < 6 años de edad (etiqueta de EU) y en < 9 años de edad (etiqueta canadiense).

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 885-888.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 69-72.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## INMUNOGLOBULINA Rh<sub>0</sub>(D)

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Inmunoglobulina Rh<sub>0</sub>(D)

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Derivado de producto sanguíneo; Inmunoglobulina.

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Supresión de isoimmunización Rh: utilizar en las siguientes situaciones cuando un Rh<sub>0</sub>(D)-negativo individual es expuesto a un Rh<sub>0</sub>(D)-positivo en sangre: durante el parto de un lactante Rh<sub>0</sub>(D)-positivo; aborto; amniocentesis; muestra de vellosidades coriónicas; rotura de embarazo tubárico; traumatismo abdominal; mola hidatiforme; hemorragia trasplacentaria. Se utiliza cuando la madre es Rh<sub>0</sub>(D) negativa, el padre es Rh<sub>0</sub>(D) positivo o desconocido, el bebé puede ser Rh<sub>0</sub>(D) positivo o desconocido.

- Transfusión: supresión de isoimmunización Rh en individuos Rh<sub>0</sub>(D)-negativos transfundidos con Rh<sub>0</sub>(D) antígeno-positivo RBC o componentes sanguíneos que contengan Rh<sub>0</sub>(D) antígeno positivo RBC.
- Tratamiento de púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): administrada por vía intravenosa en los siguientes individuos no

esplenectomizados Rh<sub>0</sub>(D) positivos: niños con ITP agudo crónico, adultos con ITP crónico, niños y adultos con ITP secundario a infección VIH.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La inmunoglobulina humana anti-D (Rh<sub>0</sub>) se utiliza para prevenir la formación activa de anticuerpos en mujeres Rh negativas por eritrocitos Rh positivos provenientes del feto, los cuales pueden pasar a la circulación materna durante el parto, aborto u otros eventos sensibilizantes.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

Absorción: Tras la administración intramuscular, se detectan anticuerpos anti-Rh al cabo de 20 minutos o de 4 horas, alcanzándose los niveles máximos a los 2-3 días o al cabo de 5 días (Rhophylac). En el caso de administración intravenosa, la detección es inmediata.

Metabolismo: Las inmunoglobulinas y los inmunocomplejos se metabolizan por las células del sistema reticuloendotelial.

Eliminación: La semivida de eliminación en personas con niveles normales de IgG es de 3-4 semanas.

### DOSIS<sup>1</sup>:

**ITP:** niños y adultos IV:



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



- Inicial: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso como única inyección, o puede administrarse en días separados. Si la hemoglobina es  $< 10 \text{ g/dL}$ : se debe reducir la dosis a 25 a 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.
  - Dosis subsecuente: si es necesario se pueden administrar 25 a 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso para incrementar la cuenta de pacientes.
  - Dosis de mantenimiento: si el paciente **responde** a la dosis inicial 25 a 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso con base en la cuenta de plaquetas y concentración de hemoglobina.
  - Dosis de mantenimiento si el paciente **no responde** a la dosis inicial:  
Hemoglobina  $< 8 \text{ g/dL}$ : recurrir a tratamiento alternativo.  
Hemoglobina 8 a 10  $\text{g/dL}$ : redosificar entre 25 a 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.  
Hemoglobina  $> 10 \text{ g/dL}$ : redosificar entre 50 a 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.
- Supresión de Rh<sub>o</sub>(D):** adultos:  
**Nota:** 1 “dosis completa” (300  $\mu\text{g}$ ) proporciona suficientes anticuerpos para prevenir la sensibilización Rh si el volumen de RBC que pasa a la circulación es  $\leq 15 \text{ mL}$ . Cuando se sospechan  $> 15 \text{ mL}$ , efectuar cuenta de células rojas fetales para determinar la dosis apropiada.
- Embarazo:
- Profilaxis anteparto: en general, administrar la dosis a las 28 semanas. Se administra en la etapa temprana del embarazo, hacerlo cada 12 semanas para asegurar concentraciones adecuadas de anti Rh adquirido de manera pasiva.
  - Profilaxis posparto: en general, la dosis se administra tan pronto como sea posible después del parto, de preferencia en un período de 72 h. puede administrarse hasta 28 días después del parto.
  - Amenaza de aborto, en cualquier momento durante el embarazo (con continuidad del embarazo): IM, IV: 300  $\mu\text{g}$ ; administrar tan pronto como sea posible.
  - Aborto, aborto involuntario, terminación de embarazo ectópico:  
IM:  $\geq 13$  semanas de gestación: 300  $\mu\text{g}$ .  
 $< 13$  semanas de gestación: IM: 50  $\mu\text{g}$ .  
IM, IV: 300  $\mu\text{g}$ .  
IM, IV: después de las 34 semanas de gestación: 120  $\mu\text{g}$ ; administrar de manera inmediata o en un lapso de 72 h.
  - Amniocentesis, muestra de vellosidades coriónicas:  
IM: a las 15 a 18 semanas de gestación o durante el tercer trimestre: 300  $\mu\text{g}$ ; si la dosis se administra en tres dosis de las 13 a 18 semanas, repetir a las 26 a 28 semanas y a las 72 h después del parto.  
IM, IV: 300  $\mu\text{g}$ .  
IM, IV: antes de las 34 semanas de gestación: 300  $\mu\text{g}$ , administrar de inmediato, repetir la dosis cada 12 semanas durante el embarazo; después de las 34 semanas de gestación: 120  $\mu\text{g}$ , administrar de inmediato o en un lapso de 72 h.



- Hemorragia fetomaterna excesiva (> 15 mL): IM, IV: 300  $\mu\text{g}$  en un lapso de 72 h más 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de RBC fetal en exceso de 15 mL si el sangrado transplacentario en exceso es cuantificado o 300  $\mu\text{g}/\text{dosis}$  si no se puede cuantificar el sangrado.
- Traumatismo abdominal, manipulación:  
IM: 2do. o 3er. trimestre: 300  $\mu\text{g}$ .  
Si se administra La dosis entre las 13 a 18 semanas, repetir a las 26 a 28 semanas y a las 72 h del parto.  
IM, IV: 300  $\mu\text{g}$  en un lapso de 72h.  
IM/IV: después de las 34 semanas de gestación: 120  $\mu\text{g}$ ; administrar de inmediato o en un lapso de 72 h.

#### Transfusión:

Niños y adultos: administrar en un lapso de 72 h después de la exposición a trasfusiones de sangre incompatible o hemorragia fetal masiva.

**IV:** calcular la dosis como sigue; administrar 600  $\mu\text{g}$  cada 8 h hasta que el total de la dosis sea administrada:

Exposición a sangre total Rh<sub>o</sub>(D) positiva: 9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de sangre.

Exposición a eritrocitos Rh<sub>o</sub>(D) positivos: 18  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de células.

**IM:** calcular la dosis como sigue; administrar 1,200  $\mu\text{g}$  cada 12 h hasta que se haya administrado el total de la dosis:

Exposición a sangre total Rh<sub>o</sub>(D) positiva: 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de sangre.

Exposición a eritrocitos Rh<sub>o</sub>(D) positivos: 24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de células.

#### Adultos:

IM: multiplicar el volumen de Rh positivo de sangre total administrada por el hematocrito del donador para igualar el volumen de RBC transfundido. Después se divide el volumen entre 15 mL, lo que proporciona la cantidad de dosis de 300  $\mu\text{g}$  más alta (frasco/jeringa).

IM, IV: 20  $\mu\text{g}/2\text{mL}$  de sangre transfundida o 20  $\mu\text{g}$  de concentrado eritrocítico.

#### Ancianos:

Pacientes > 65 años de edad con enfermedad comórbida simultánea (p.ej., infección, neoplasia, trastornos autoinmunes) pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones hemolíticas agudas. Han ocurrido resultados letales asociados con IVH con más frecuencia en aquellos > 65 años. Se debe considerar con cuidado cuando se seleccione la dosis para pacientes ancianos debido a la alta probabilidad de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca; pensar en iniciar con la dosis más baja.

#### Ajuste de dosis en disfunción

**renal:** infusión IV: usar con cautela; se puede requerir la reducción de la velocidad de infusión o interrumpir.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a las globulinas inmunes o a cualquier componente de la formulación; antes de la sensibilización a Rh<sub>o</sub>(D).





Pacientes con anemia autoinmune hemolítica; pacientes con hemólisis preexistente o en riesgo elevado de hemólisis; pacientes IgA-deficientes con anticuerpos contra IgA; supresión de isoimmunización en lactantes.

#### Parámetros de vigilancia

Signos y síntomas de hemólisis intravascular (IVH), anemia, insuficiencia renal, dolor de espalda, sacudidas, escalofríos, orina decolorada o hematuria; observar al paciente por efectos colaterales durante 8 h después de la administración.

Pacientes con IVH sospechada: CBC, haptoglobina, plasma hemoglobina, análisis de orina con tira reactiva, BUN, creatinina en suero, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas específicas DIC (D-dímero, productos de la degradación de fibrina [FDP]) para diagnóstico diferencial.

En pacientes con aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, vigilar de manera periódica la función renal y la excreción de orina. La respuesta clínica puede determinarse por monitorización de las plaquetas, recuento de eritrocitos (RBC), hemoglobina, concentraciones de reticulocitos.

ITP; verificar tipo sanguíneo, CBC, cuenta de reticulocitos, DAT, análisis de orina con tira reactiva antes de iniciar el tratamiento, repetir el análisis de orina con tira reactiva a las 2 y 4 h después de la administración y antes de terminar el período de vigilancia de 8 h.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

##### Disminución del efecto

La inmunoglobulina Rh<sub>0</sub>(D) puede disminuir las concentraciones/efectos de vacunas (vivas).

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: hiper/hipotensión, palidez, vasodilatación.

Sistema nervioso central: escalofríos, mareo, fiebre, cefalea, malestar general, somnolencia.

Dermatológicas: prurito, exantema.

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.

Hematológicas: haptoglobina disminuida, hemoglobina disminuida (pacientes con ITP), hemólisis intravascular (pacientes con ITP).

Hepáticas: bilirrubina aumentada, LDH aumentada.

Locales: reacción en el sitio de la inyección: incomodidad, induración, dolor leve, enrojecimiento, inflamación.

Neuromusculares y esqueléticas: artralgia, dolor de espalda, hipercinesia, mialgia, debilidad.

Renales: insuficiencia renal aguda.

Misceláneo: anafilaxia, diaforesis, reacciones relacionadas con la infusión, prueba de anticuerpos anti-C positiva (transitoria), escalofríos.

Poscomercialización y/o informes de casos: anemia (comprometida de manera clínica), anuria, ARDS, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, cromaturia, DIC, edema, eritema, fatiga, hematuria,



hemoglobinemia, hemoglobinuria (transitoria en pacientes con ITP), hiperhidrosis, hipersensibilidad, irritación en el sitio de inyección, ictericia, infarto de miocardio, espasmo muscular, náusea, dolor en extremidades, insuficiencia renal, disfunción renal, taquicardia, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: C.**

**[Advertencia en la caja de EU]: puede ocasionar IVH en pacientes tratados por púrpura trombocitopénica inmune** Se han reportado signos y síntomas raros pero graves (p.ej., dolor de espalda, sacudidas, escalofríos, fiebre, orina decolorada; inicio en un lapso de 4 h a la infusión) de hemólisis intravascular (IVH) en pacientes tratados por ITP, y puede resultar con anemia comprometida desde el punto de vista clínico e insuficiencia de sistemas de múltiples órganos incluido síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. También se han informado insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada (DIC). Aconsejar a los pacientes ITP de signos y síntomas de IVH e instruirlos para reportarlos de inmediato.

Producto de plasma humano; puede de manera potencial contener agentes infecciosos que pueden transmitir enfermedad. Para reducir el riesgo conviene investigar a los donadores y realizar pruebas e inactivación de ciertos virus. Las

infecciones que se piense puedan transmitir enfermedad. No es un tratamiento de reemplazo en los síndromes de deficiencia de inmunoglobulina. Puede ocurrir edema pulmonar después de tratamiento IVIG en pacientes tratados por ITP. Casi siempre están presentes en un lapso de 1 a 6 h después de la administración; vigilar a los pacientes por reacciones pulmonares. Usar con cautela con deficiencia de IgA; puede contener elementos huella de IgA; los pacientes IgA deficientes pueden desarrollar de manera potencial anticuerpos IgA, pueden ocurrir reacciones anafilactoides. Administrar inyecciones IM con cuidado en sujetos con trombocitopenia o trastornos de la coagulación. Algunos productos pueden contener maltosa, lo cual puede resultar en falsas lecturas elevadas de glucosa sanguínea. Usar con cautela con disfunción renal. Se han reportado eventos trombóticos con la administración intravenosa de inmunoglobulinas (IVIG); utilizar con cuidado en pacientes con antecedentes de aterosclerosis o factores de riesgo cardiovasculares y/o trombóticos o pacientes con hiperviscosidad conocida/sospechosa. Tomar en consideración las variaciones iniciales de viscosidad sanguínea en pacientes con riesgo de hiperviscosidad.

Administrar con la mínima velocidad de infusión en pacientes con disfunción renal o en sujetos con riesgo de eventos tromboembólicos. Vigilar signos y síntomas de lesión



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

ITP: no suministrar IM o subcutáneo para el tratamiento de ITP; sólo administrar dosis IV. No se han establecido la seguridad y la eficacia en Rh<sub>0</sub>(D) negativos, trombocitopenia no ITP, o pacientes esplenectomizados.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 899-902.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 2204-2205.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## IRBERSARTÁN

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Irbersartán.

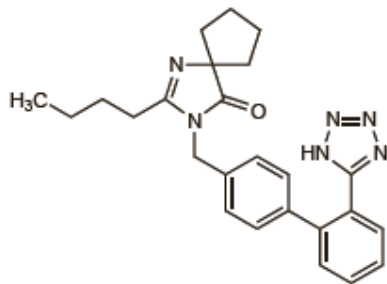
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-butil-3-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil) bencil] -1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Bloqueador del receptor de angiotensina II.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipertensión sola o en combinación con otros antihipertensivos; tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no dependientes de insulina, NIDDM) e hipertensión.

**Uso no autorizado/de investigación:** para retardar la tasa de evolución de la dilatación de la raíz de la aorta en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El irbesartán es un antagonista específico y con muy alta afinidad por los receptores de la angiotensina II (subtipo AT1). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y participa en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio. El irbesartán no requiere de la activación metabólica para su acción, bloquea los potentes efectos de vasoconstricción y de secreción de aldosterona, de la angiotensina II, por antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT1) localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal.

No tiene actividad agonista en el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (más de 8,500 veces) para el receptor AT1 que para el receptor AT2 (un receptor que no se ha demostrado que se asocie con la homeostasis cardiovascular).

El irbesartán no inhibe a las enzimas que participan en el sistema renina-angiotensina, es decir, la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo renina, la enzima convertidora de angiotensina [ECA]) ni afecta a otros receptores de hormonas o



canales de iones que intervienen en la regulación cardiovascular de la presión arterial y en la homeostasis del sodio.

El bloqueo de los receptores AT1 causado por irbesartán interrumpe el circuito de retroalimentación dentro del sistema renina-angiotensina, lo que resulta en incrementos de los niveles de renina en plasma y de los niveles de angiotensina II.

Después de la administración de irbesartán, declinan las concentraciones de aldosterona en plasma; sin embargo, los niveles de potasio en suero no se afectan de manera significativa (incremento medio de  $< 0.1$  mEq/l) con las dosis recomendadas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

El irbesartán se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral de 60 a 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas del irbesartán se producen de 1.5 a 2 h después de la dosis oral. Aproximadamente un 96% de irbesartán se une a las proteínas plasmáticas. Sufre cierta metabolización hepática, principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450, a metabolitos inactivos. Se excreta como fármaco inalterado y sus metabolitos en la bilis y la orina, aproximadamente el 20% de una dosis oral o intravenosa es excretada en la orina, con menos del 2% como fármaco inalterado. La

vida media de eliminación terminal es de unos 11 a 15 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Hipertensión:

**Niños:**

- $< 6$  años: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.
- $\geq 6$  a 12 años: inicial: 75 mg 1 vez/día; puede ajustarse a un máximo de 150 mg 1 vez/día.

**Niños  $\geq 13$  años y adultos:** 150 mg 1 vez/día; los pacientes pueden utilizar 300 mg 1 vez/día.

**Nota:** la dosis inicial en pacientes con disminución de volumen debe ser de 75 mg.

La dilatación de la raíz de la aorta con síndrome de Marfan (uso no autorizado): niños 14 meses a 16 años: inicial: 1.4 mg/kg/día; puede incrementarse a un máximo de 2 mg/kg/día (no exceder el máximo para adulto de 300 mg/día.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión; adultos: dosis deseada: 300 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no es necesario el ajuste de la dosis con disfunción moderada a grave a menos que el paciente tenga disminución del volumen.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al irbesartán o a cualquier componente de la formulación.



## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

El irbesartán puede incrementar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA; amifostina; antihipertensivos; carvedilol; agentes hipotensores; litio; diuréticos ahorradores de potasio; rituximab.

Las concentraciones/efectos de irbesartán pueden ser incrementados por: diazóxido; eplerenona; fluconazol; herbolaria (propiedades hipotensoras); inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; sales de potasio; análogos de la prostaciclina; tolvaptán; trimetropim.

### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de irbesartán pueden estar disminuidos por: herbolaria (propiedades hipertensivas); metilfenidato; antiinflamatorios no esteroideos; derivados de rifamicina; yohimbina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Herbolaria/nutraceuticos: evitar dong quai si se usa para hipertensión (tiene actividad estrogénica). Evitar efedra, yohimbe, ginseng (puede empeorar la hipertensión). Evitar ajo (puede incrementar el efecto antihipertensivo).

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

A menos que se indique lo contrario, se reporta el porcentaje de incidencia en pacientes hipertensos.

### Mayor al 10%:

Endocrinas y metabólicas: hiperpotasemia (19%, nefropatía diabética; rara vez observada en HTN).

### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión ortostática (5%, nefropatía diabética).

Sistema nervioso central: fatiga (4%), mareo (10% nefropatía diabética).

Gastrointestinales: diarrea (3%), dispepsia (2%).

Respiratorias: infección de vías respiratorias superiores (9%), tos.

### Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

angina, angioedema, arritmia, paro cardiopulmonar, conjuntivitis, depresión, disnea, equimosis, edema, apistaxis, gota, insuficiencia cardíaca, hepatitis, hipotensión, ictericia, libido disminuida, MI, hipotensión ortostática, parestesia, disfunción sexual, evento vascular cerebral, transaminasas aumentadas, urticaria.

Puede estar asociada con empeoramiento de la función renal en pacientes dependientes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

**[Advertencia en la caja de EU]:** Los fármacos que actúan en el sistema angiotensina pueden causar lesión y muerte al feto en desarrollo cuando se consumen durante el segundo y tercer trimestres. Descontinuar los bloqueadores del receptor de la angiotensina tan pronto como se sospeche embarazo. Puede causar hiperpotasemia; evitar suplementos con potasio a menos que el médico lo requiera de manera específica. Puede estar asociado con deterioro de la función renal y/o al incremento de la creatinina sérica, sobre todo en pacientes con bajo flujo renal (p.ej., estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca) cuya filtración glomerular (GFR) dependa de la vasoconstricción arteriolar por la acción de la angiotensina II. Evitar su uso o utilizar una dosis mucho menor en pacientes con reducción del volumen intravascular; ser cauteloso en pacientes con estenosis de la arteria renal con endoprótesis unilateral o bilateral. Cuando la estenosis bilateral de la arteria renal no tiene endoprótesis, evitar el uso debido al elevado riesgo de deterioro de la función renal a menos que los posibles beneficios superen los riesgos. Los AUC de ibersartán (no el metabolito activo) son alrededor de 50%

mayores en pacientes con  $Cl_{cr} < 30$  mL/min y el doble en pacientes hemodializados. El uso simultáneo de inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de eventos adversos clínicamente significativos (p.ej., disfunción renal, hiperpotasemia). No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos < 6 años de edad.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 927-928.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1316.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1461-1462.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## IRBERSARTÁN

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Irbersartán.

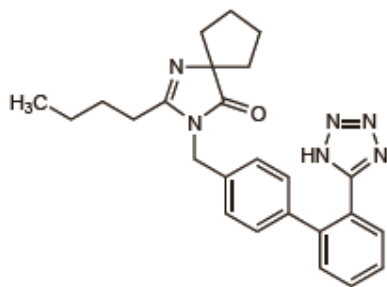
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

BMS-186295; Irbesartaani;  
 irbesartan; irbesartan; Irbesartanum,  
 SR-47436. 2-butil-3-[p-(o-1H-  
 tetrazol-5-ilfenil) bencil] -1,3-  
 diazaspiro [4,4] non-1-en-4-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Bloqueador del receptor de  
 angiotensina II.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de la hipertensión sola o en combinación con otros antihipertensivos; tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no dependientes de insulina, NIDDM) e hipertensión.

**Uso no autorizado/de investigación:** para retardar la tasa de evolución de la dilatación de la raíz de la aorta en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El efecto hipotensor del irbesartán aparece después de la primera dosis, está sustancialmente presente dentro de 1-2 semanas, lográndose el efecto máximo al cabo de 4 a 6 semanas. En los estudios de seguimiento de largo plazo, se ha visto que el efecto del irbesartán se mantiene por más de 1 año. Dosificaciones de hasta 900 mg diarios, en 1 sola dosis, lograron disminuir la presión arterial en relación directa con la dosis. Dosis de 150-300 mg 1 vez al día, reducen la presión arterial, en posición supina o sentada, mínimo (24 h después de la dosificación) en un promedio de 8-13/5-8 mmHg (sistólica/diastólica) más que el placebo. Los efectos mínimos son 60-70% de las correspondientes respuestas del pico diastólico y pico sistólico. Los efectos óptimos sobre la presión arterial de 24 h se logran con una dosificación de 1 vez al día. La presión sanguínea baja en la misma medida tanto en la posición de pie como en la supina. Los efectos ortostáticos son infrecuentes pero, al igual que con los inhibidores de la ECA, pueden presentarse en pacientes con depleción de sodio y/o de volumen. Los efectos hipotensores del irbesartán y de los





diuréticos tiazídicos son aditivos. En los pacientes no controlados adecuadamente solo con irbesartan, la adición a irbesartan de una dosis baja de hidroclotiazida (12.5 mg) 1 vez al día, resulta en una reducción más amplia de la presión sanguínea, de mínimo 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica) comparada a placebo. La eficacia de irbesartan no es afectada por el sexo o la edad. Al igual que con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes negros presentan una respuesta notablemente menor a la monoterapia con irbesartan. Cuando irbesartan es administrado concomitantemente con bajas dosis de hidroclorotiazida (12.5 mg/día), la respuesta antihipertensiva de los pacientes negros se asemeja a la de los pacientes blancos. Después de la suspensión del irbesartan la presión sanguínea paulatinamente vuelve a sus niveles basales. No se ha observado hipertensión de rebote.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

El irbesartan se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral de 60 a 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas del irbesartán se producen de 1.5 a 2 h después de la dosis oral. Aproximadamente un 96% de irbesartan se une a las proteínas plasmáticas. Sufre cierta metabolización hepática, principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450, a

metabolitos inactivos. Se excreta como fármaco inalterado y sus metabolitos en la bilis y la orina, aproximadamente el 20% de una dosis oral o intravenosa es excretada en la orina, con menos del 2% como fármaco inalterado. La vida media de eliminación terminal es de unos 11 a 15 h.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Hipertensión:

**Niños:**

- < 6 años: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.
- $\geq 6$  a 12 años: inicial: 75 mg 1 vez/día; puede ajustarse a un máximo de 150 mg 1 vez/día.

**Niños  $\geq 13$  años y adultos:** 150 mg 1 vez/día; los pacientes pueden titularse a 300 mg 1 vez/día.

**Nota:** la dosis inicial en pacientes con disminución de volumen debe ser de 75 mg.

La dilatación de la raíz de la aorta con síndrome de Marfan (uso no autorizado): niños 14 meses a 16 años: inicial: 1.4 mg/kg/día; puede incrementarse a un máximo de 2 mg/kg/día (no exceder el máximo para adulto de 300 mg/día).

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión; adultos: dosis deseada: 300 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis en disfunción**

**renal:** no es necesario el ajuste de la dosis con disfunción moderada a grave a menos que el paciente tenga disminución del volumen.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al irbesartán o a cualquier componente de la formulación.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Aumento del efecto/toxicidad

El irbesartán puede incrementar las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA; amifostina; antihipertensivos; carvedilol; sustratos de CYP2C8 (riesgo elevado); sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); agentes hipotensores; litio; diuréticos ahorradores de potasio; rituximab. Las concentraciones/efectos de irbesartán pueden ser incrementados por: diazóxido; eplerenona; fluconazol; herbolaria (propiedades hipotensoras); inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; sales de potasio análogos de la prostaciclina; tolvaptán; trimetropim.

### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de irbesartán pueden estar disminuidos por: herbolaria (propiedades hipertensivas); metilfenidato; antiinflamatorios no esteroideos; derivados de rifamicina; yohimbina.

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Herbolaria/nutraceuticos: evitar dong quai si se usa para hipertensión (tiene actividad estrogénica). Evitar efedra,

yohimbe, ginseng (puede empeorar la hipertensión). Evitar ajo (puede incrementar el efecto antihipertensivo).

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

A menos que se indique lo contrario, se reporta el porcentaje de incidencia en pacientes hipertensos.

### Mayor al 10%:

Endocrinas y metabólicas: hiperpotasemia (19%, nefropatía diabética; rara vez observada en HTN).

### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión ortostática (5%, nefropatía diabética).

Sistema nervioso central: fatiga (4%), mareo (10% nefropatía diabética).

Gastrointestinales: diarrea (3%), dispepsia (2%).

Respiratorias: infección de vías respiratorias superiores (9%), tos.

### Menor al 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

angina, angioedema, arritmia, paro cardiopulmonar, conjuntivitis, depresión, disnea, equimosis, edema, apistaxis, gota, insuficiencia cardíaca, hepatitis, hipotensión, ictericia, libido disminuida, MI, hipotensión ortostática, parestesia, disfunción sexual, evento vascular cerebral, transaminasas aumentadas, urticaria.

Puede estar asociada con empeoramiento de la función renal



en pacientes dependientes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

**[Advertencia en la caja de EU: con base en información de humanos, los fármacos que actúan en el sistema angiotensina pueden causar lesión y muerte al feto en desarrollo cuando se consumen durante el segundo y tercer trimestres. Descontinuar los bloqueadores del receptor de la angiotensina tan pronto como se sospeche embarazo.** Puede causar hiperpotasemia; evitar suplementos con potasio a menos que el médico lo requiera de manera específica. Puede estar asociado con deterioro de la función renal y/o al incremento de la creatinina sérica, sobre todo en pacientes con bajo flujo renal (p.ej., estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca) cuya filtración glomerular (GFR) dependa de la vasoconstricción arteriolar por la acción de la angiotensina II. Evitar su uso o utilizar una dosis mucho menor en pacientes con reducción del volumen intravascular; ser cauteloso en pacientes con estenosis de la arteria renal son endoprótesis unilateral o bilateral. Cuando la estenosis bilateral de la arteria renal no tiene endoprótesis, evitar el uso debido al elevado

riesgo de deterioro de la función renal a menos que los posibles beneficios superen los riesgos. Los AUC de ibersartán (no el metabolito activo) son alrededor de 50% mayores en pacientes con  $Cl_{cr} < 30$  mL/min y el doble en pacientes hemodializados. El uso simultáneo de inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de eventos adversos clínicamente significativos (p.ej., disfunción renal, hiperpotasemia). No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos < 6 años de edad.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 927-928.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1316.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 1461-1462.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## ISONIAZIDA

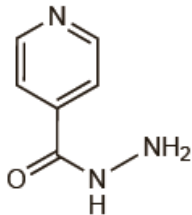
### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Isoniazida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>3</sup>:

Derivado de la hidracida.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de las infecciones tuberculosas susceptibles; tratamiento de la tuberculosis latente (LTBI).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibe la síntesis de ácido micólico, lo que resulta en la interrupción de la pared celular bacteriana; inhibe el uso de piridoxina como un cofactor en la producción de ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor. Estructuralmente relacionado con el ácido nicotínico.

### FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>:

La isoniazida se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y tras una inyección intramuscular. Las concentraciones máximas oscilan entre 3 a 7 µg/mL y aparece en la sangre 1 a 2 h después de una dosis en ayunas oral de 300 mg. La tasa y el grado de absorción de isoniazida disminuyen en presencia de alimentos. La isoniazida no se une apreciablemente a las proteínas plasmáticas y se distribuye en todos los tejidos corporales y líquidos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo. Aparece en la sangre fetal si se administran durante el embarazo, y se elimina en la leche materna. La vida media en plasma para las gamas de isoniazida de aproximadamente 1 a 6 h, con vidas medias más cortas en acetiladores rápidos.

La principal vía metabólica es la acetilación de la isoniazida a acetilisoniazida por N-acetiltransferasa que se encuentra en el hígado y el intestino delgado. La acetilisoniazida es entonces hidrolizada a ácido isonicotínico y a monoacetil-hidrazida; el ácido isonicotínico se conjuga con glicina y da lugar a isonicotinil glicina (ácido isonicotinurico) y monoacetil-hidrazida es más acetilada que diacetilhidrazina.

La isoniazida que no es metabolizada se conjuga a hidrazonas. Los metabolitos de isoniazida no tienen la actividad tuberculostática y, a excepción,



posiblemente, de la monoacetylhidrazina, también son menos tóxicos. La tasa de acetilación de la isoniazida y la monoacetylhidrazida es genéticamente determinada y hay una distribución bimodal de las personas que acetilan de forma lenta o rápida. Los grupos étnicos difieren en sus proporciones de estos fenotipos genéticos. La eficacia clínica de la isoniazida no se ve afectada por el estado del acetilador cuando se administra diariamente, o dos o tres veces por semana.

En pacientes con una función renal normal, más del 75% de la dosis se elimina en la orina en 24 h, principalmente en forma de metabolitos. Pequeñas cantidades del fármaco también se excretan por las heces. La isoniazida se elimina por diálisis.

#### DOSIS<sup>1</sup>:

**Oral, IM** (las recomendaciones cambian con frecuencia debido a las cepas resistentes y la información de nuevo desarrollo):

**Niños:** 10-20 mg/kg/día en 1-2 tomas (máximo: dosis de 300 mg en total).

- Profilaxis: 10 mg/kg/día (hasta 300 mg de dosis total) durante 12 meses.

**Adultos:** 5 mg/kg/día (dosis habitual es de 300 mg).

- Enfermedad diseminada: 10 mg/kg/día en 1-2 dosis divididas. El tratamiento debe continuar durante 9 meses con rifampicina

o durante 6 meses con rifampicina y pirazinamida.

- Profilaxis: 300 mg/día durante 12 meses.

**Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática:** La dosis debe ser reducida en la enfermedad hepática grave.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la isoniazida o cualquier componente de la formulación; enfermedad hepática aguda; historia previa de daño hepático durante la terapia de isoniazida.

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

Acetaminofén: isoniazida puede mejorar el efecto adverso/tóxico de acetaminofén.

Antiácidos: Los antiácidos pueden disminuir la absorción de la isoniazida.

Las benzodiazepinas (metabolizado por oxidación): isoniazida puede disminuir el metabolismo, a través de las isoenzimas CYP, de las benzodiazepinas (metabolizado por oxidación).

Carbamazepina: La isoniazida puede disminuir el metabolismo de la carbamazepina.

Cicloserina: Cicloserina puede potenciar el efecto depresor del SNC de isoniazida.



Sustratos ejemplo incluyen citalopram, diazepam, metsuximida, fenitoína, propranolol, y la sertralina. Benzodiazepinas seleccionados (midazolam y triazolam), cisaprida, alcaloides del cornezuelo de centeno, seleccionados de la HMG-CoA reductasa (Lovastatina y simvastatina), y pimozida están generalmente contraindicados con inhibidores potentes de CYP3A4.

Disulfiram: isoniazida puede mejorar el efecto adverso/tóxico del disulfiram.

Fenitoína: La isoniazida puede disminuir el metabolismo, a través de las isoenzimas CYP de la fenitoína.

Teofilina: La isoniazida puede disminuir el metabolismo, a través de las isoenzimas CYP, de derivados de la teofilina.

Ácido valproico: isoniazida puede aumentar la concentración sérica de ácido valproico.

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:

Falso positivo de glucosa en orina.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Cardiovasculares: Miocarditis (hipersensibilidad), derrame pericárdico/pericarditis, taquicardia sinusal, vasculitis.

Sistema nervioso central: neuritis periférica, encefalopatía vascular, convulsiones, estupor, mareos, alucinaciones psicosis, fiebre, auditivas y visuales, ataxia, alteración de la memoria, depresión

del SNC, depresión, manía, axonopatía.

Dermatológicas: Erupciones cutáneas, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, onicolisis, fotosensibilidad, prurito, erupciones linqueniformes, exantema

Endocrinos y metabólicos: La hiperglucemia.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida del apetito, estreñimiento, pancreatitis.

Genitourinario: retención urinaria.

Hematológicos: discrasias sanguíneas, hemólisis, eosinofilia, aplasia agranulocitosis, glóbulos rojos, trombocitopenia, anemia aplásica.

Hepática: hepatitis, elevación de los niveles de transaminasas hepáticas, elevación del nivel de aminotransferasa (asintomática).

Neuromuscular y esquelético: Debilidad, neuritis periférica rabiomiólisis.

Ocular: neuritis óptica, fotofobia, diplopía.

Óticas: ototoxicidad (sordera), tinnitus.

Varios: lupus eritematoso sistémico.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:

Desintoxicación: No usar ipecacuana, lavado gástrico antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta (proteger las vías respiratorias).

Terapia de apoyo: Tratar las convulsiones con diazepam a la espera de piridoxina, las



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



convulsiones refractarias deben ser tratadas con barbitúricos, tiopental u otro, la fenitoína no es útil en el tratamiento de las convulsiones inducidas por isoniazida; la acidosis deberá tratarse con bicarbonato de sodio, se recomienda el examen inicial de intubación. La piridoxina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la intoxicación, especialmente cuando se producen convulsiones.

Si la cantidad de isoniazida ingerida es desconocida se debe de administrar 5 g de piridoxina durante 3-5 minutos (70 mg/kg de peso en niños) y puede ser seguido por 5 g en 30 minutos; la fenitoína no es útil; la piridoxina también puede ser útil para el coma o neuropatía óptica.

El uso de propofol no se ha estudiado. Debido a la grave morbilidad y altas tasas de mortalidad con sobredosis de isoniazida, los pacientes asintomáticos después de una sobredosis, deben ser monitoreados durante 4-6 h. en ingestiones agudas de más de 80 mg/kg de peso, se debe administrar piridoxina.

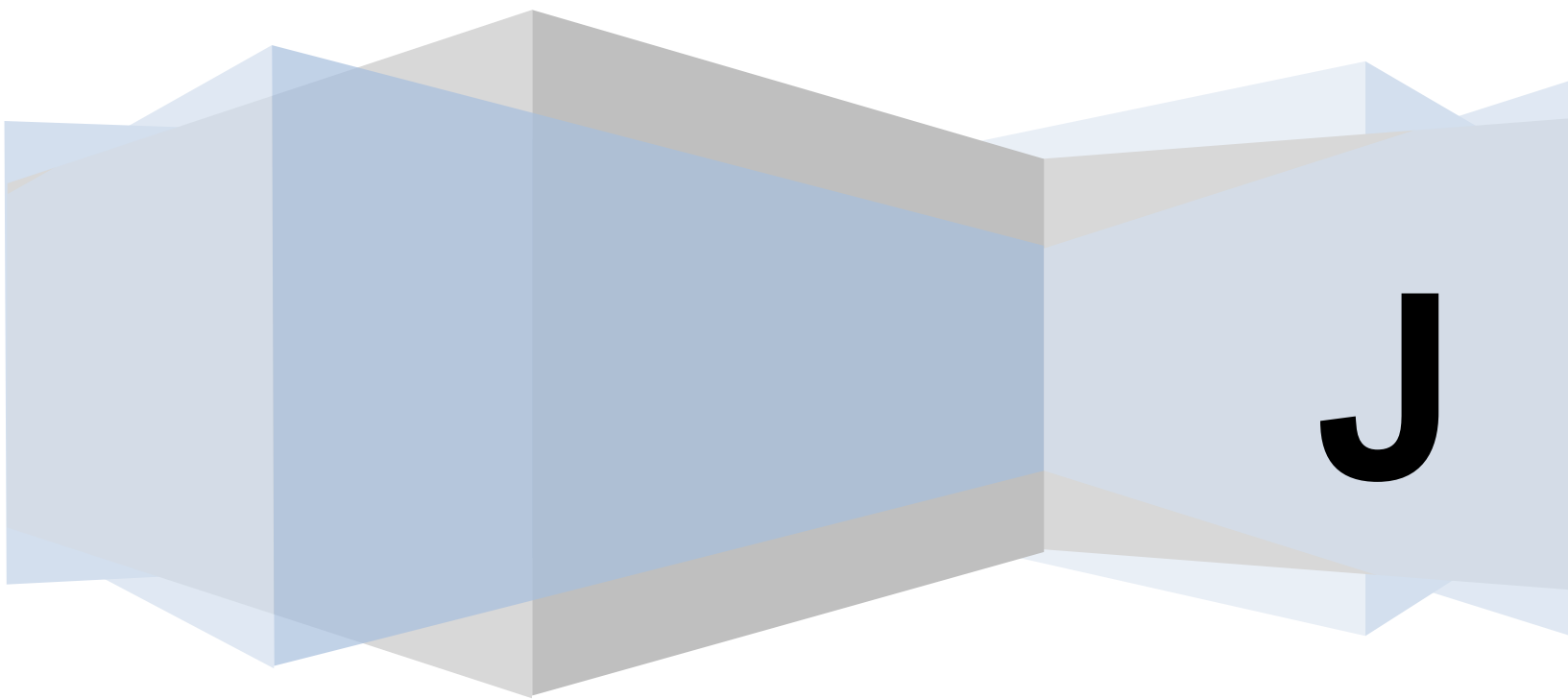
Mejora de la eliminación: La diálisis puede ser útil (dializable 50% a 100%); la transfusión de intercambio se ha utilizado con éxito.

[ANTÍDOTO] Piridoxina

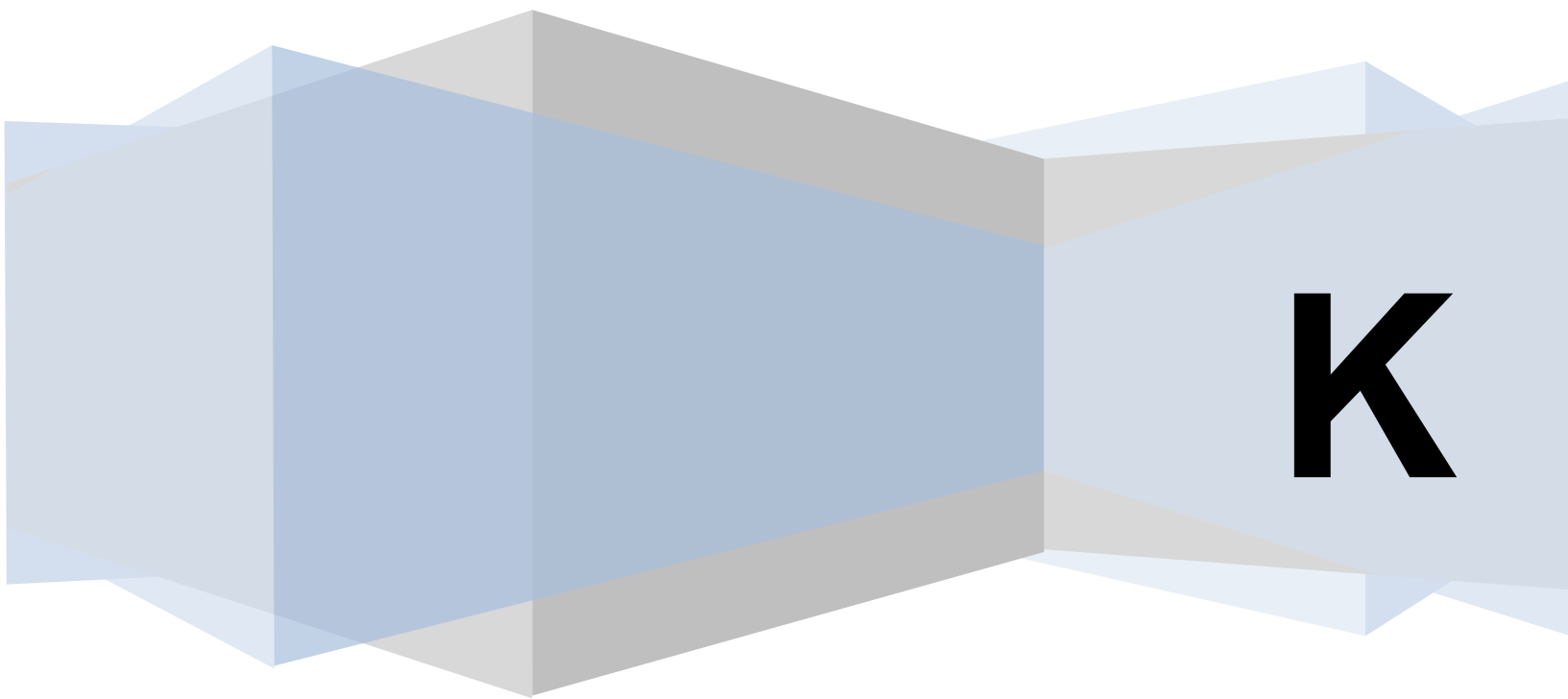
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 288-290.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009. Pp. 389-392.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 387-388.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 932-934.







## KETOCONAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Ketoconazol.

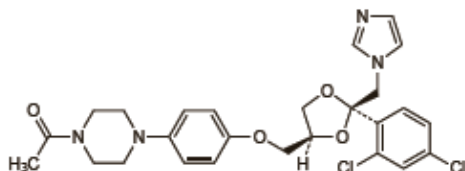
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

R-41400. (±)-cis-1-Acetil-4-{4-[2-(2,4-diclorophenil)-2-imidazol-1-ylmetil-1,3-dioxolan-4-ylmetoxi]fenil}piperazina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Agente antimicótico oral.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de infecciones micóticas susceptibles, incluidos *candidiasis*, aftas bucales, *blastomicosis*, *coccidioidomicosis*, *paracoccidioidomicosis*, *cromomicosis*, *candidutia*, *candidiasis micocutánea* crónica, así como ciertas dermatofitosis cutáneas recalcitrantes.

### Uso no autorizado/de investigación

Tratamiento de cáncer de próstata (inhibidores de la síntesis de andrógeno).

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El efecto principal del ketoconazol sobre los hongos es mediante la inhibición de la esteroil 14 alfa-desmetilasa, un sistema enzimático dependiente del sistema microsomal P-450, de esta manera deteriora la biosíntesis del ergosterol para la membrana citoplasmática y llevan a la acumulación de 14 alfa-metilesteroles, éstos pueden romper la estrecha unión de las cadenas acilo de los fosfolípidos, afectando la función de ciertos sistemas enzimáticos de membrana e inhiben su crecimiento.

No ha podido demostrarse la existencia de mutantes resistentes al ketoconazol.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La absorción de ketoconazol desde el tracto gastrointestinal es variable y aumenta con la disminución del pH del estómago. Se ha obtenido la media de las concentraciones plasmáticas máximas (alrededor de 3.5 µg/mL) 2 h después de una dosis oral de 200 mg. La absorción sistémica tras la aplicación tópica o vaginal en personas sanas es mínima. El ketoconazol se une a las proteínas plasmáticas en un 90%,



principalmente a la albúmina. Se encuentra ampliamente distribuida y se elimina en la leche materna. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es pobre. La eliminación de ketoconazol, es bifásica, con una vida media inicial de 2 h y una semivida de aproximadamente 8 h. El ketoconazol se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. Se excreta principalmente en las heces, y algunos se excreta en la orina en forma de metabolitos y fármaco inalterado.

#### DOSIS<sup>2</sup>:

Oral:

#### Infecciones micóticas:

- **Niños mayores de 2 años:** 3.3 a 6.6 mg/kg de peso al día como dosis única durante 1 a 2 semanas para candidiasis, por lo menos 4 semanas en infecciones dermatofíticas recalcitrantes, y hasta durante 6 meses para otras micosis generalizadas.
- **Adultos:** 200 a 400 mg/día como dosis única diaria para duraciones como se especificó antes.

**Ajuste de dosis en disfunción renal: hemodiálisis:** no dializable (0 a 5%).

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** considerar reducciones de las dosis en pacientes con hepatopatía grave.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al ketoconazol o cualquier componente de la formulación; infecciones micóticas del SNC (debido a pobre penetración deficiente en el SNC); la coadministración con derivados del cornezuelo cisaprida o triazolam está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente letales.

#### Parámetros de vigilancia

Pruebas de funcionamiento hepático.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de ketoconazol con cualquiera de los siguientes: alfuzosina; cisaprida; clopidogrel; conivaptán; etexilato de dabigatrán; dofetilida; dronedarona; eplerenona; everolimus; halofantrina; nilotinib; nisoldipino; pimozida; quinidina; ranolazina; rivaroxabán; romidespina; salmeterol; silodosina; tamsulosina; tioridazina; tolvaptán; topotecán.

#### Aumento del efecto/toxicidad

El ketoconazol puede incrementar las concentraciones/efectos de: alfentanilo; alfuzosina; aliskirén; almotriptán; alosetrón; aprepitant; bendamustina; benzodicepinas (metabolizadas por oxidación); bortezomib; bosentán; brinzolamida; buspirona; busulfán; antagonistas de los canales de calcio; carbamazepina; carvedilol;



ciclesonida; cilostazol; cinacalcet; cisaprida; colchicina; conivaptán; corticosteroides (inhales por vía oral); corticosteroides (sistémicos); ciclosporina (sistémica); etexilato de dabigatrán; docetaxel; dofetilida; dronedarona; dutasterida; elitriptán; eplerenona; erlotinib; eszopiclona; everolimus; fentanilo; fesoterodina; fexofenadina; fosaprepitant; gefitinib; guanfacina; halofantrina; HMG-CoA inhibidores de la reductasa; imatinib; irinotecán; ixabepilona; losartán; antibióticos macrólidos; maraviroc; metadona; metilprednisolona; nebivolol; nilotinib; nisoldipino; paricalcitol; pazopanib; sustratos de P-glucoproteína; fenitoína; inhibidores de fosfodiesterasa 5; pimecrolimus; pimozida; praziquantel; inhibidores de proteasa; inhibidores de la bomba de protones; quinidina; raleteón; ranozalina; repaglinida; derivados de rifampicina; rivaroxabán; romidepsina; salmeterol; saxagliptina; silodosina; sirolimus; solifenacina; sorafenib; sunitinib; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); tacrolimus (tópico); tadalafil; tamoxifeno; tamsulosina; temsirolimus; tioridazina; tolterodina; tolvaptán; topotecán; trimetexato; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona; zolpidem.

Las concentraciones/efectos de ketoconazol pueden estar aumentadas por: jugo de toronja; antibióticos macrólidos; inhibidores de proteasa.

#### Disminución del efecto

El ketoconazol puede disminuir las concentraciones/efectos de: anfotericina B; clopidogrel; codeína;

prasugrel; *Saccharomyces boulardii*; tramadol.

Las concentraciones/efectos de ketoconazol pueden estar disminuidos por: antiácidos; deferasirox; didanosina; antagonistas H2; hierbas; fenitoína; inhibidores de la bomba de protones; derivados de rifampicina; sucralfato.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Alimentos: las concentraciones séricas máximas de ketoconazol pueden prolongarse si se toman con los alimentos.

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones de ketoconazol.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

##### 1 a 10%:

Dermatológicas: prurito (2%).

Gastrointestinales: náusea/vómito (3 a 10%), dolor abdominal (1%).

##### Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

fontanelas sobresalientes, escalofríos, depresión, diarrea, mareo, fiebre, ginecomastia, cefalea, anemia hemolítica, hepatotoxicidad, leucopenia, fotofobia, somnolencia, trombocitopenia.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

Factor de riesgo durante el embarazo: C.



**[Advertencia en la caja de EU]: el ketoconazol se ha asociado con hepatotoxicidad, incluso con algunas defunciones;** usar con cautela en pacientes con trastorno de la función hepática y efectuar pruebas funcionales hepáticas de manera periódica. **[Advertencia en la caja de EU]: el uso concomitante con cisaprida está contraindicado debido a la ocurrencia de arritmias ventriculares.** Las dosis elevadas de ketoconazol pueden deprimir la función corticosuprarrenal.

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: ipecacuana en 30 min o lavado (a menos de 1 h)/carbón activado.

Mejora de la eliminación: administración de dosis múltiples de carbón activado, no se espera que sea útil; no es dializable (0% a 5%).

### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 539-540.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 949-950.
3. J. Leikin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 394-395.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

## KETOPROFENO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Ketoprofeno.

agregación plaquetaria. Estas propiedades se han relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

### NOMBRE QUÍMICO:

Ácido propiónico (RS)-2-(3-Benzoylphenyl).

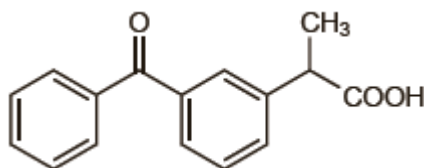
### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El ketoprofeno se absorbe de forma inalterada en el tubo digestivo; la concentración plasmática máxima se alcanza entre 0.5 y 2 h tras su administración. Si se administra con alimentos, su biodisponibilidad no se altera, pero la velocidad de absorción disminuye. El ketoprofeno se absorbe bien por vía intramuscular y rectal; por vía tópica se absorbe sólo una pequeña cantidad del fármaco. El ketoprofeno se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y se detectan importantes concentraciones del fármaco en el líquido sinovial. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente de 1.5 a 4 h. Se metaboliza principalmente por glucuroconjugación y se excreta fundamentalmente por la orina. El ketoprofeno posee un centro quiral. Se administra habitualmente en forma de racemato, pero sus acciones farmacológicas se deben fundamentalmente al enantiómero (S), el desketoprofeno. La farmacocinética del ketoprofeno presenta poca estereoselectividad.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA:

Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), oral.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Tratamiento de artritis reumatoide aguda y osteoartritis crónica; dismenorrea primaria; dolor leve a moderado.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroide (AINE), derivado del ácido arilcar-boxílico y perteneciente al grupo del ácido propiónico. Posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, e inhibe la



## DOSIS<sup>2</sup>:

**Nota:** no se recomienda la formulación de liberación prolongada para el tratamiento de dolor agudo.

### Oral:

#### Adultos:

- Artritis reumatoide, osteoartritis (usar las dosis más bajas en pacientes pequeños o en ancianos, o debilitados):  
Liberación normal: 50 mg 4 veces/día o 75 mg 3 veces/día; hasta un máximo de 300 mg/día.  
Liberación prolongada: 200 mg 1 vez/día.
- Dismenorrea, dolor leve a moderado: liberación normal: 25 a 50 mg cada 6 a 8 h hasta un máximo de 300 mg/día.

**Ancianos:** disminuir la dosis inicial en pacientes mayores de 75 años; usar con cautela cuando se hagan cambios de dosis.

**Ajustes de dosis en disfunción renal:** en general no se recomiendan los AINEs a pacientes con nefropatía avanzada:

- Disfunción leve: dosis máxima: 150 mg/día.
- Disfunción grave:  $Cl_{cr} < 25$  mL/min: dosis máxima: 100 mg/día.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática y albúmina sérica  $< 3.5$  g/dL:**

Dosis máxima: 100 mg/día.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>2</sup>:

Hipersensibilidad al ketoprofeno, ácido acetilsalicílico, otros AINEs, o a cualquier componente de la formulación; dolor perioperatorio en el contexto quirúrgico de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG).

### Parámetros de vigilancia

CBC, perfil químico, pérdida de sangre oculta, función hepática periódica; función renal (excreción de orina, BUN en suero, creatinina).

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>2</sup>:

### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de ketoprofeno con cualquiera de los siguientes: ketorolaco (sistémico).

### Aumento del efecto/toxicidad

El ketoprofeno puede incrementar las concentraciones/efectos de: aminoglucósidos; anticoagulantes; agentes antiplaquetarios; derivados de bisfosfonatos; colagenasa (sistémica); ciclosporina (sistémica); desmopresina; digoxina; drotrecogin alfa; eplerenona; ibrutumomab; litio; metotrexato; agentes antiinflamatorios no esteroideos; pemetrexed; diuréticos ahorradores de potasio; pralatrexato; antibióticos quinolonas; salicilatos; agentes trombolíticos; tositumomab y yodo I 131 tositumomab, vancomicina, antagonistas de vitamina K. Las concentraciones/efectos de ketoprofeno pueden estar aumentados por: antidepresivos



(tricíclicos, amina terciaria); corticosteroides (sistémicos); dasatinib; glucosamina; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); ketorolaco (sistémico); agentes antiinflamatorios no esteroideos; ésteres etílicos del ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano; pentoxifilina; probenecid; análogos de prostaciclina; inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina; trepostinil.

#### Disminución del efecto

El ketorprofeno puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA; bloqueadores del receptor de la angiotensina II; agentes antiplaquetarios; betabloqueadores; eplerenona; hidralazina; diuréticos ahorradores de potasio; salicilatos; diuréticos tiacídicos.

Las concentraciones/efectos de ketorprofeno pueden disminuir por: secuestradores del ácido biliar; agentes antiinflamatorios no esteroideos; salicilatos.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol (debido a irritación GI).

Alimentos: los alimentos hacen más lenta la tasa de absorción, que resulta en retraso y reducción de las concentraciones séricas máximas; la biodisponibilidad no se afecta con los alimentos.

Herbolaria/nutraceuticos: evitar alfalfa, anís, mirtilo, fucus vesiculoso, bromelina, uña de gato, apio, manzanilla, coleo, corysceps, dong quai, primula, fenugreco,

santamaría, ajo, jengibre, ginko biloba, ginseng (americano, Panax, siberiano), semilla de uva, té verde, guggul, semillas de castañas de indias, rábano picante, regaliz, aralia espinosa, trébol rojo, reishi, SAME (S-adenosilmetionina), trébol dulce, cúrcuma y sauce blanco (todos tienen actividad antiplaquetaria adicional).

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:

↑ cloruro de sodio, sodio.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>2</sup>:

##### Mayor al 10%:

Gastrointestinales: dispepsia (11%).  
Hepáticas: prueba de función hepática anormal ( $\leq 15\%$ ).

##### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema periférico (2 %).

Sistema nervioso central: cefalea (3 a 9%), depresión, mareo (> 1%), sueños, insomnio, malestar general, nerviosismo, somnolencia.

Dermatológicas: exantema (> 1%).

Gastrointestinales: dolor abdominal (3 a 9%), estreñimiento (3 a 9%), diarrea (3 a 9%), náusea (3 a 9%), sangrado gastrointestinal (> 2%), úlcera péptica (> 2%), anorexia (> 1%), estomatitis (> 1%), vómito (> 1%).

Genitourinarias: irritación del tracto urinario (> 1%).

Oculares: trastornos visuales (> 1%).

Óticas: acúfenos (> 1%).

Renales: disfunción renal (3 a 9%).





**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** agranulocitosis, reacción alérgica, rinitis alérgica, alopecia, anafilaxia, anemia, angioedema, arritmia, meningitis aséptica, visión borrosa, supresión de médula ósea, broncoespasmo, necrosis bucal, exantema buloso, escalofríos, hepatitis colestásica, confusión, CHF, conjuntivitis, cistitis, diabetes mellitus (agravada), somnolencia, disforia, disnea, eccema, edema, epistaxis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, edema facial, sangre oculta en heces, retención de líquidos, gastritis, perforación gastrointestinal, ulceración GI, ginecomastia, alucinaciones, disminución auditiva, hematemesis, hematuria, anemia hemolítica, hemoptosis, disfunción hepática, hepatitis, bochornos, hipertensión, hiponatremia, impotencia, infección, nefritis intersticial, ulceración intestinal, ictericia, edema laríngeo, leucopenia, trastornos de la libido, melena, esteatosis microvesicular, migraña, infarto de miocardio, síndrome nefrótico, onicólisis, palpitación, pancreatitis, úlcera péptica, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica, fotosensibilidad, polidipsia, poliuria, prurito, púrpura, exantema purpúrico, insuficiencia renal, necrosis papilar renal, hemorragia retiniana, septicemia, choque, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, trombocitopenia, ambliopía tóxica, necrólisis epidérmica tóxica, tubulopatía, colitis ulcerativa, urticaria, vasodilatación xerostomía.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>2</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B/D 3er. trimestre.

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs se asocian con aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares adversos, incluyendo MI y evento vascular cerebral.** El riesgo puede aumentar con la duración del consumo o factores de riesgo o enfermedad cardiovascular preexistente. Valorar con cuidado los perfiles de riesgo cardiovasculares individuales antes de prescribir. Puede ocasionar un nuevo inicio de hipertensión o empeorar la que ya existe. Usar con cautela con la retención de líquidos. Evitar el consumo en insuficiencia cardíaca. La administración simultánea de ibuprofeno y de manera potencial otros AINEs no selectivos, puede interferir con el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. **[Advertencia en la caja de EU]: el consumo para el tratamiento del dolor perioperatorio está contraindicado en el contexto quirúrgico de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG).** Puede estar aumentado el riesgo de MI y evento vascular cerebral con el consumo después de cirugía CABG.

El consumo de AINEs puede comprometer una función renal preexistente; la dependencia de la dosis que disminuye en la síntesis de prostaglandina puede resultar por el consumo de AINEs,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



reduciendo el flujo sanguíneo renal que puede ocasionar descompensación renal. El consumo de AINEs puede incrementar el riesgo de hiperpotasemia. Los pacientes con trastorno de la función renal, deshidratación, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, quienes toman diuréticos e inhibidores de la ECA, además de los ancianos están en mayor riesgo de toxicidad e hiperpotasemia. Rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento; vigilar estrechamente la función renal. Su uso no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. El consumo prolongado de AINEs puede resultar en necrosis papilar.

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs pueden incrementar el riesgo de irritación gastrointestinal, ulceración, sangrado y perforación.** Estos acontecimientos pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y sin aviso. Usar con cautela ante antecedentes de enfermedad GI (sangrado y úlceras), terapia concurrente con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes y/o corticosteroides, tabaquismo, consumo de alcohol, ancianos o pacientes debilitados. Cuando se consume de manera simultánea con  $\leq 325$  mg de ácido acetilsalicílico ocurre un incremento sustancial del riesgo de complicaciones gastrointestinales (p.ej., úlcera); se recomienda el tratamiento gastroprotector (p.ej., inhibidores de la bomba de protones). Pueden estar disminuidas la adhesión y agregación plaquetarias; pueden

prolongar el tiempo de sangrado; vigilar de cerca a los pacientes con coagulopatías o quienes toman anticoagulantes. Puede aparecer anemia; por lo tanto vigilar a los pacientes que toman AINEs durante períodos prolongados. Rara vez el consumo de AINEs puede ocasionar discrasias sanguíneas graves (p.ej., agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia).

Usar la dosis efectiva más baja durante el período más corto, según las metas individuales del paciente, para reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares o GI. Deben considerarse terapias alternativas para pacientes de riesgo elevado.

Los AINEs pueden ocasionar somnolencia, sensación de mareo, visión borrosa y otros efectos neurológicos que pueden trastornar las capacidades físicas o mentales; los pacientes deben ser advertidos acerca de tareas que requieren alerta mental (p.ej., operar maquinaria o conducir un automóvil). Suspender el consumo cuando se presenten visión borrosa o disminuida y efectuar examen oftalmológico. Vigilar la visión con el tratamiento a largo plazo.

Los AINEs pueden ocasionar eventos adversos graves en piel, incluidos dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN); interrumpir el consumo al primer signo de exantema o hipersensibilidad. Pueden ocurrir reacciones anafilactoides, incluso sin previa exposición al producto; los pacientes con "triada del ácido acetilsalicílico" (asma bronquial,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



intolerancia al ácido acetilsalicílico, rinitis) pueden tener mayor riesgo. No usar en individuos que presentan broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria con el tratamiento de AINEs o ácido acetilsalicílico. Utilizar con precaución con otras formas de asma.

Usar con cautela en pacientes con disminución de la función hepática. Vigilar de cerca a aquellos con LFT anormal. Raras veces han ocurrido reacciones hepáticas graves (p.ej., hepatitis fulminante, insuficiencia hepática) con el consumo de AINEs; suspender si aparecen signos o síntomas de hepatopatía, o si ocurren manifestaciones generalizadas. Los ancianos tienen más riesgo de eventos adversos (sobre todo desarrollo de úlcera péptica, efectos SNC, intoxicación renal) por los AINEs, incluso con dosis bajas.

Suspender por lo menos 4 a 6 vidas medias antes de procedimientos quirúrgicos o dentales. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Desintoxicación: ipecacuana en 30 min o lavado (a menos de 1 h)/carbón activado.

Terapia de apoyo: La hipotensión/deshidratación pueden ser manejados con terapia de fluidos IV, acidosis deben ser tratados con bicarbonatos, las convulsiones con las benzodiazepinas, los antiácidos, los productos sanguíneos se indican, en su caso, para la hemorragia,

famotidina (40 mg 2 veces al día) puede disminuir la incidencia de las úlceras gástricas o duodenales en pacientes que reciben terapia a largo plazo de esta droga.

Mejora de la eliminación: diálisis o la perfusión está indicado para las complicaciones secundarias, acidosis, o insuficiencia renal y no la eliminación de toxinas por sí solos; administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz.

#### **REFERENCIAS:**

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 73-74.
2. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 951-953.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 76-78.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 395-396.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## KETOROLACO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Ketorolaco.

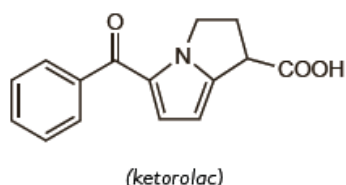
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

RS-37619-00-31-3. ( $\pm$ )-5-Benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ácido carboxílico compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol (1:1).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, oral; Fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, parenteral.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento ( $\leq$  5 días) a corto plazo de dolor moderado a grave que requiere analgesia a nivel opiáceo.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), con acción

analgésica, antiinflamatoria leve y mínima acción antipirética la logra mediante la inhibición de ciclooxigenasa-2 (COX-2) induciendo con ello inhibición de prostaglandinas sin afcción de los receptores opiáceos y, por consiguiente, sin sus reacciones secundarias. La actividad analgésica de 30 mg de ketorolaco es equivalente a 9 mg de morfina a 650 mg de ácido acetilsalicílico a 600 mg de paracetamol y a 60 mg de codeína. El ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria la cual desaparece 24-40 horas después de suspendido

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

El ketorolaco se absorbe tras administración muscular u oral. A un pH fisiológico, el ketorolaco trometamol se disocia para formar una molécula aniónica de ketorolaco que es menos hidrófila que la sal de trometamol. La concentración plasmática máxima de ketorolaco se alcanza aproximadamente en 30 a 60 min; en algunos individuos la absorción tras la administración intramuscular puede ser más lenta que tras la administración oral. El ketorolaco se une en un 99% a las proteínas plasmáticas. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, pero sí la placenta; pequeñas cantidades del fármaco se distribuyen en la leche materna. La semivida de eliminación plasmática terminal es de unas 4 a 6 h, si bien en ancianos



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



es de unas 6 a 7 h y de 9 a 10 h en pacientes con disfunción renal. La principal vía metabólica es la glucurononconjugación; existe también cierta p-hidroxilación. Aproximadamente el 90% de la dosis se elimina por la orina como fármaco inalterado y sus metabolitos conjugados e hidroxilados; el resto se excreta por las heces.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños 2 a 16 años (uso no autorizado): estudios pediátricos limitados. La duración máxima de tratamiento combinado (por vía parenteral y oral) es de 5 días. **No exceder la dosis para adulto.**

**Nota:** ketorolaco oral no está indicado para niños.

IV: dosis inicial: 0.5 mg/kg de peso, seguida de 0.25 a 1 mg/kg de peso cada 6 h hasta por 48 h (dosis diaria máxima: 90 mg).

Oral: 0.25 mg/kg de peso cada 6 h.

**Niños mayores de 16 años y adultos (el alivio del dolor empieza en un lapso de 10 min con las formas parenterales):**

**Nota:** la duración máxima del tratamiento combinado (para parenteral y oral) es de 5 días; no incrementar las dosis o la frecuencia; suplementar con dosis bajas de opioides, si es necesario, para el dolor intercurrente. Para pacientes < 50 kg y/o ≥ 65 años, véase dosificación para ancianos.

IM: 60 mg como dosis única o 30 mg cada 6 h (dosis diaria máxima: 120 mg).

IV: 30 mg como dosis única o 30 mg cada 6 h (dosis diaria máxima: 120 mg).

**Niños ≥ 17 años y adultos:** oral: 20 mg, seguida de 10 mg cada 4 a 6 h; no exceder 40 mg/día; se pretende que la dosis oral sólo sea una continuación de la terapia IM o IV.

**Nota:** la duración máxima del tratamiento combinado (parenteral y oral) es de 5 días; no incrementar la dosis ni la frecuencia; suplementar con dosis bajas de opioides si es necesario para el dolor intercurrente.

No iniciar la terapia con formulación oral. Para pacientes < 50 kg y/o ≥ 65 años, véase dosificación para ancianos.

**Ajuste de dosis en ancianos (≥ 65 años), Insuficiencia renal, o bajo peso corporal (< 50 kg):** **Nota:** en estos grupos aumenta la incidencia de sangrado, ulceración y perforación GI. La máxima duración para el tratamiento combinado (para parenteral y oral) es de 5 días.

IM: 30 mg como dosis única o 15 mg cada 6 h (dosis máxima diaria: 60 mg).

IV: 15 mg como dosis única o 15 mg cada 6 h (dosis máxima diaria: 60 mg).

Oral: 10 mg, seguida de 10 mg cada 4 a 6 h; no exceder 40 mg/día; se pretende que la dosis oral sea sólo una continuación del tratamiento IM o IV.



**Ajuste de dosis en disfunción renal:** contraindicada en pacientes con disfunción renal avanzada. Los pacientes con creatinina elevada moderada a elevada deben recibir la mitad de la dosis recomendada, no exceder 60 mg/día IM/IV.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** usar con cautela, puede ocasionar elevación de las enzimas hepáticas; interrumpir si aparecen signos o síntomas de hepatopatía.

Monitorizar respuesta (dolor, amplitud de movimiento, fuerza de presión, movilidad, función ADL), inflamación, observar aumento de peso, edema; vigilar función renal (creatinina sérica, BUN, excreción de orina); vigilar si hay sangrado, equimosis; valorar efectos gastrointestinales (dolor abdominal, sangrado, dispepsia), confusión mental, desorientación, CBC y plaquetas, pruebas de funcionamiento hepático.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

Hipersensibilidad a ketorolaco, ácido acetilsalicílico, otros AINEs, o cualquier componente de la formulación; antecedentes de úlcera péptica activa, antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal reciente; los pacientes con nefropatía avanzada o riesgo de insuficiencia renal (debido a disminución del volumen); profilaxis antes de cirugía mayor; sangrado cerebrovascular sospechado o confirmado; diátesis hemorrágica; hemostasis incompleta o riesgo elevado de sangrado; ASA u otros AINEs concurrentes; probecenib o pentoxifilina concomitante; administración epidural o intratecal; dolor durante el perioperatorio en el contexto de cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG); trabajo de parto y alumbramiento; alimentación al pecho.

#### **Parámetros de vigilancia**

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Evitar el uso concomitante**

Evitar el uso concomitante de ketorolaco con cualquiera de lo siguiente: ácido acetilsalicílico, agentes antiinflamatorios no esteroideos, pentoxifilina; probenecid.

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

El ketorolaco puede aumentar las concentraciones/efectos de: aminoglucósidos; anticoagulantes; agentes antiplaquetarios; ácido acetilsalicílico; derivados de bifosfonato; colagenasa; ciclosporina (sistémica); desmopresina; digoxina; drotrecogin alfa; eplerenona; ibritumomab; litio; metotrexato; agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes); agentes antiinflamatorios no esteroideos; pemetrexed; pentoxifilina; diuréticos ahorradores de potasio; pralatrexato; antibióticos de quinolona; salicilatos; agentes trombolíticos; tositumomab y yodo



I131; tositumomab; vancomicina; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones de ketorolaco pueden estar aumentadas por: antidepresores (tricíclicos, aminas terciarias); corticosteroides; dasatinib; glucosamina; hierbas (propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias); ésteres etílicos del ácido omega-3; polisulfato sódico de pentosano; probenecid; análogos de prostaciclina; inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina/noradrenalina; treprostnil.

#### Disminución del efecto

El ketorolaco puede disminuir las concentraciones/efectos de: inhibidores de la ECA: bloqueadores del receptor de la angiotensina II; anticonvulsivantes; agentes antiplaquetarios; betabloqueadores; eplerenona; hidralazina; diuréticos de asa; diuréticos ahorradores de potasio; salicilatos; diuréticos tiacídicos.

Las concentraciones/efectos de ketorolaco pueden estar disminuidos por: secuestradores de ácido biliar, salicilatos.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar etanol (puede aumentar la irritación de la mucosa gástrica).

Alimentos: oral: los alimentos ricos en grasa pueden retrasar el tiempo de máxima concentración (en ~1 h) y disminuir las concentraciones máximas.

Herbolaria/nutraceuticos. Evitar alfalfa, anís, mirtilo, fucus

vesiculoso, bromelina, uña de gato, apio, manzanilla, coleo, *cordyceps*, dong quai, pimula, fenugreco, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo biloba, ginseng, (americano, Panax, siberiano), semilla de uva, té verde, guggul, semilla de castaño de Indias, rábado picante, regaliz, aralia espinosa, trébol rojo, reishi, SAME (S-adenosilmetionina), trébol dulce, cúrcuma y sauce blando (todas tienen actividad antiplaquetaria adicional).

#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

↑ cloruro de sodio, sodio, tiempo de sangrado.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Frecuencias observadas para administración parenteral:

##### Mayor al 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (17%).

Gastrointestinales: dolor gastrointestinal (13%), dispepsia (12%), náusea (12%).

##### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema (4%), hipertensión.

Sistema nervioso central: mareo (7%), sensación de somnolencia (6%).

Dermatológicas: prurito, púrpura, exantema.

Gastrointestinales: diarrea (7%), estreñimiento, flatulencia, sangrado GI, sensación de plenitud GI,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



perforación GI, úlcera GI, pirosis, estomatitis, vómito.

Hematológicas: anemia, tiempo de sangrado aumentado.

Hepáticas: enzimas hepáticas aumentadas.

Locales: dolor en el sitio de inyección (2%).

Óticas: acúfenos.

Renales: función renal anormal.

Misceláneo: diaforesis.

**Menor a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** pensamiento anormal, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, alopecia, reacción anafilactoide, anafilaxia, angioedema, ansiedad, anemia aplásica, arritmia, meningitis aséptica, asma, azoemia, visión borrosa, bradicardia, broncoespasmo, equimosis, dolor torácico, ictericia colestática, coma, confusión, conjuntivitis, tos, cistitis, depresión, disnea, disuria, eosinofilia, epistaxis, eructos, eritema multiforme, esofagitis, euforia, sed excesiva, dermatitis exfoliativa, síntomas extrapiramidales, fiebre, dolor de flanco, bochorno, gastritis, hemorragia GI, glositis, alucinaciones, pérdida de la audición, anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico, hepatitis, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipercinesia, reacciones de hipersensibilidad, hiponatremia, hipotensión, incapacidad para concentrarse, infección, infertilidad, exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal, insomnio, nefritis intersticial, ictericia, edema laríngeo,

leucopenia, insuficiencia hepática, síndrome de Lyell, linfadenopatía, exantema maculopapular, melena, MI, nefritis, nerviosismo, oliguria, palidez, palpitación, pancitopenia, parestesia, fotosensibilidad, neumonía, poliuria, proteinuria, psicosis, edema pulmonar, sangrado rectal, insuficiencia renal, depresión respiratoria, rinitis, crisis convulsivas, septicemia, somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis (ulcerativa), estupor, síncope, taquicardia, trombocitopenia, edema de la lengua, necrólisis epidérmica tóxica, escalofríos con temblor, frecuencia urinaria aumentada, retención de orina, urticaria, vasculitis, vértigo, debilidad, aumento de peso, hemorragia de herida (posoperatorio), xerostomía.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C/D 3er. trimestre.

**[Advertencia en la caja de EU]: puede inhibir la función plaquetaria; contraindicado en pacientes con sangrado cerebrovascular (sospechado o confirmado), diátesis hemorrágica, hemostasis incompleta en pacientes con elevado riesgo de sangrado.** Los efectos sobre la adhesión y agregación plaquetaria pueden prolongar el tiempo de sangrado. Puede ocurrir anemia; vigilar a los pacientes que están en tratamiento con AINEs para detectar anemia. Rara vez se han asociado a los AINEs con discrasias sanguíneas





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



graves (p.ej., agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica).

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs están asociados con aumento del riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares adversos, incluidos MI y evento vascular cerebral.** Evaluar con cuidado los perfiles de riesgo cardiovascular individuales antes de prescribir. Puede ocasionar hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente. Usar con cautela con la retención de líquidos. Evitar el consumo en insuficiencia cardíaca. El uso simultáneo de ibuprofeno, y de manera potencial otros AINEs no selectivos, puede interferir con el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. **[Advertencia en la caja de EU]: está contraindicado el uso como analgésico profiláctico antes de cualquier cirugía mayor y también durante el tratamiento del dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG).** El riesgo de MI y evento vascular cerebral puede aumentar con el consumo después de cirugía CABG. El sangrado de heridas y hematomas posoperatorios se han asociado con el consumo de ketorolaco en el perioperatorio. Suspender por lo menos 4 a 6 vidas medias antes de procedimientos quirúrgicos o dentales.

**[Advertencia en la caja de EU]: el ketorolaco está contraindicado en pacientes con disfunción renal avanzada y en aquellos con riesgo de insuficiencia renal debida a disminución del**

**volumen.** El uso de AINEs puede comprometer la función renal existente e pueden incrementar el riesgo de hiperpotasemia. Los individuos con disfunción renal, deshidratación, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de la Angiotensina) y los ancianos están en gran riesgo de toxicidad renal. Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o antecedentes de enfermedad renal; se requiere ajuste de la dosis en pacientes con elevación moderada de creatinina sérica. Vigilar de cerca la función renal. Se han reportado insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico con el consumo AINEs. Rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento.

**[Advertencia en la caja de EU]: los AINEs pueden aumentar el riesgo de irritación, inflamación, ulceración, sangrado y perforación gastrointestinales.** Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento y sin advertencia. Usar con cautela con antecedentes de enfermedad GI (sangrado, úlceras, enfermedad inflamatoria del intestino), la terapia simultánea con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes y/o corticosteroides, tabaquismo, consumo de alcohol, ancianos o pacientes debilitados. Cuando se usa de manera concomitante con  $\leq 325$  mg de ácido acetilsalicílico, ocurre un incremento sustancial de riesgo de complicaciones gastrointestinales (p.ej., úlcera); se recomienda el tratamiento gastroprotector



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



simultáneo (p.ej., inhibidores de la bomba de protones).

Los AINEs pueden ocasionar eventos dérmicos graves incluidos dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN); suspender al primer signo de exantema o hipersensibilidad. Pueden ocurrir hipersensibilidad o reacciones anafilactoides, incluso sin previa exposición; los pacientes con la “triada del ácido acetilsalicílico” pueden tener un riesgo aumentado (asma bronquial, intolerancia al ácido acetilsalicílico, rinitis). No usar en pacientes que presenten broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria que estén en tratamiento con AINEs o ácido acetilsalicílico. **[Advertencia en la caja de EU]: la inyección de ketorolaco está contraindicada en pacientes con previa reacción de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a AINEs.** Tener cuidado con otras formas de asma.

Usar con cautela en pacientes con disfunción hepática o antecedentes de enfermedad hepática. Vigilar de cerca a pacientes con pruebas de la función hepática anormal. En raras ocasiones han ocurrido reacciones hepáticas graves (p.ej., hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática) con el consumo de AINEs; suspender si aparecen signos o síntomas de desarrollo de enfermedad hepática.

**[Advertencia en la caja de EU]: se requiere ajuste de la dosis para pacientes  $\geq 65$  años de edad.** Los ancianos que están en riesgo de efectos adversos aumentados (sobre todo ulceración péptica,

efectos sobre el SNC, toxicidad renal) por AINEs, incluso con dosis bajas. Evitar uso inmediato y a largo plazo. **Advertencia en la caja de EU]: se requiere ajuste de la dosis para pacientes que pesan menos de 50 kg. Advertencia en la caja de EU]: puede inhibir las contracciones uterinas y afectar la circulación fetal; inhibe la síntesis de prostaglandinas en recién nacidos; está contraindicado el uso durante el trabajo de parto, alumbramiento y en mujeres que amamantan.** Evitar el consumo al final del embarazo. **[Advertencia en la caja de EU]: el uso simultáneo de ketorolaco con ácido acetilsalicílico u otros AINEs está contraindicado debido al aumento del riesgo de reacciones adversas.**

**[Advertencia en la caja de EU]: contraindicado para administración epidural e intratecal. [Advertencia en la caja de EU]: el ketorolaco sistémico está indicado para corto plazo (menos de 5 días) en adultos para el tratamiento de dolor moderado a intenso que requiere analgesia a nivel opioide.** Las dosis bajas de narcóticos pueden ser necesarias para el dolor intercurrente.

**[Advertencia en la caja de EU]: la terapia oral sólo está indicada para continuar el tratamiento, después de ketorolaco parenteral y no está indicado para enfermedades menores o dolor crónico. La dosis máxima oral es de 40 mg (adultos); las dosis por arriba de 40 mg/día no mejoran la eficacia pero pueden incrementar**



**los riesgos de efectos adversos serios.** La duración de la terapia combinada (oral y parenteral) no debe exceder de 5 días. Usar la menor dosis efectiva durante el período más corto, acorde con las metas individuales del paciente, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares o gastrointestinales. Considerar terapias alternativas para pacientes en riesgo elevado. **[Advertencia en la caja de EU]: el ketorolaco oral no está indicado en niños.**

Los AINEs pueden ocasionar sensación de somnolencia, mareo, visión borrosa y otros efectos neurológicos que pueden trastornar las capacidades físicas y mentales; advertir a los pacientes acerca de efectuar tareas que requieran su alerta mental (p.ej., operar maquinaria o conducir un automóvil). Suspender su uso con visión borrosa o disminuida y efectuar examen oftalmológico. Vigilar la visión con tratamiento a largo plazo.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: ipecacuana en 30 min o lavado (en menos de 1 h)/carbón activado.

Terapia de apoyo: La hipotensión/deshidratación pueden ser manejados con terapia de fluidos IV, la dopamina es un vasopresor de elección, acidosis deben ser tratados con bicarbonatos, las convulsiones deben ser tratadas con las benzodiazepinas, los antiácidos, los

productos sanguíneos se indican, en su caso, para la hemorragia. Mejora de la eliminación: diálisis o perfusión están indicados para las complicaciones secundarias, acidosis, insuficiencia renal o la eliminación de toxinas.

### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 953-956.
2. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008. Pp. 78-79.
3. J. Leikin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 396-398.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## KETOTIFENO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>3</sup>:

Ketotifeno.

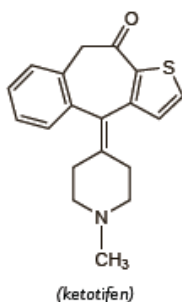
### NOMBRE QUÍMICO<sup>1</sup>:

Fumarato hidrogenado de 4-(1-metilpiperidin-4-ilideno) 4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiophen-10(9H)-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>2</sup>:

Antagonista de histamina H<sub>1</sub>; Antagonista de histamina H<sub>1</sub>, 2<sup>a</sup> generación; Estabilizador de células cebadas.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>1</sup>:



### INDICACIONES<sup>2</sup>:

Oftálmico: alivio temporal de escozor en ojo debido a conjuntivitis alérgica.

Oral (uso canadiense; no aprobado en EU): auxiliar en el tratamiento crónico de pacientes pediátricos

mayores de 6 meses de edad con asma atópica leve.

### FARMACODINAMIA<sup>2</sup>:

El ketotifeno es un fármaco antiasmático, no broncodilatador, que inhibe los efectos de ciertas sustancias endógenas que se sabe son mediadores inflamatorios, por lo tanto, ejerce actividad antialérgica y antiasmática:

- Inhibición de la liberación de mediadores alérgicos como la histamina y los leucotrienos.
- Supresión de la sensibilización de eosinófilos por parte de las citocinas recombinantes humanas y, por lo tanto, supresión de la afluencia de eosinófilos hacia el interior de los focos inflamatorios.
- Inhibición del desarrollo de la hiperreactividad de las vías aéreas asociada a activación plaquetaria por PAF (factor de aplicación plaquetaria) o por activación neural posterior a la administración de fármacos simpaticomiméticos o la exposición a un alérgeno. El ketotifeno es una sustancia antialérgica potente, con propiedades bloqueadoras no competitivas de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, por consiguiente, también se puede administrar en lugar de los antagonistas clásicos de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina.



### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El ketotifeno se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal después de dosis orales, pero la biodisponibilidad es de sólo alrededor del 50% debido al metabolismo de primer paso hepático. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan de 2 a 4 h después de una dosis oral. Se excreta principalmente en la orina como metabolitos inactivos con una pequeña cantidad de droga inalterada, la media de eliminación terminal de la vida es de alrededor de 21 h.

### DOSIS<sup>2</sup>:

**Oftálmica: conjuntivitis alérgica: niños mayores a 3 años y adultos:** instilar 1 gota en el ojo afectado 3 veces/día, cada 8 a 12 h.

**Oral: (no aprobado en EU): asma atópica (Nota: no para ataques agudos):**

- **Niños 6 meses 3 años:** inicial: 0.025 mg/kg de peso 1 vez/día o en dosis divididas durante 5 días; mantenimiento: 0.05 mg/kg 2 veces/día.
- **Niños mayores de 3 años:** inicial: 0.5 mg 1 vez/día o en 2 dosis divididas durante 5 días; mantenimiento: 1 mg 2 veces/día.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

El ketotifeno puede tomar varias semanas para ejercer su efecto; para el asma, el tratamiento no debe ser retirado de manera abrupta. No debe usarse para el tratamiento de ataques agudos de asma.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

Los antihistamínicos sedantes pueden aumentar los efectos sedantes de los depresores del SNC, incluyendo alcohol, barbitúricos, hipnóticos, analgésicos opioides, sedantes ansiolíticos y antipsicóticos. Las interacciones sedantes se aplican en un menor grado con los antihistamínicos no sedantes.

Los antihistamínicos sedantes tienen una acción aditiva antimuscarínica con otros antimuscarínicos, tales como la atropina y algunos antidepresivos (tricíclicos y los IMAO ambos).

Se ha sugerido que algunos antihistamínicos sedantes pueden enmascarar los signos de advertencia de los daños causados por fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos.

Los antihistamínicos pueden inhibir la respuesta cutánea a la histamina extractos alérgicos y debe ser detenido varios días antes de la prueba cutánea.

Una caída reversible en el recuento de plaquetas se ha visto en algunos pacientes tratados con ketotifeno y antidiabéticos orales y se ha sugerido que esta combinación por lo tanto debe evitarse.

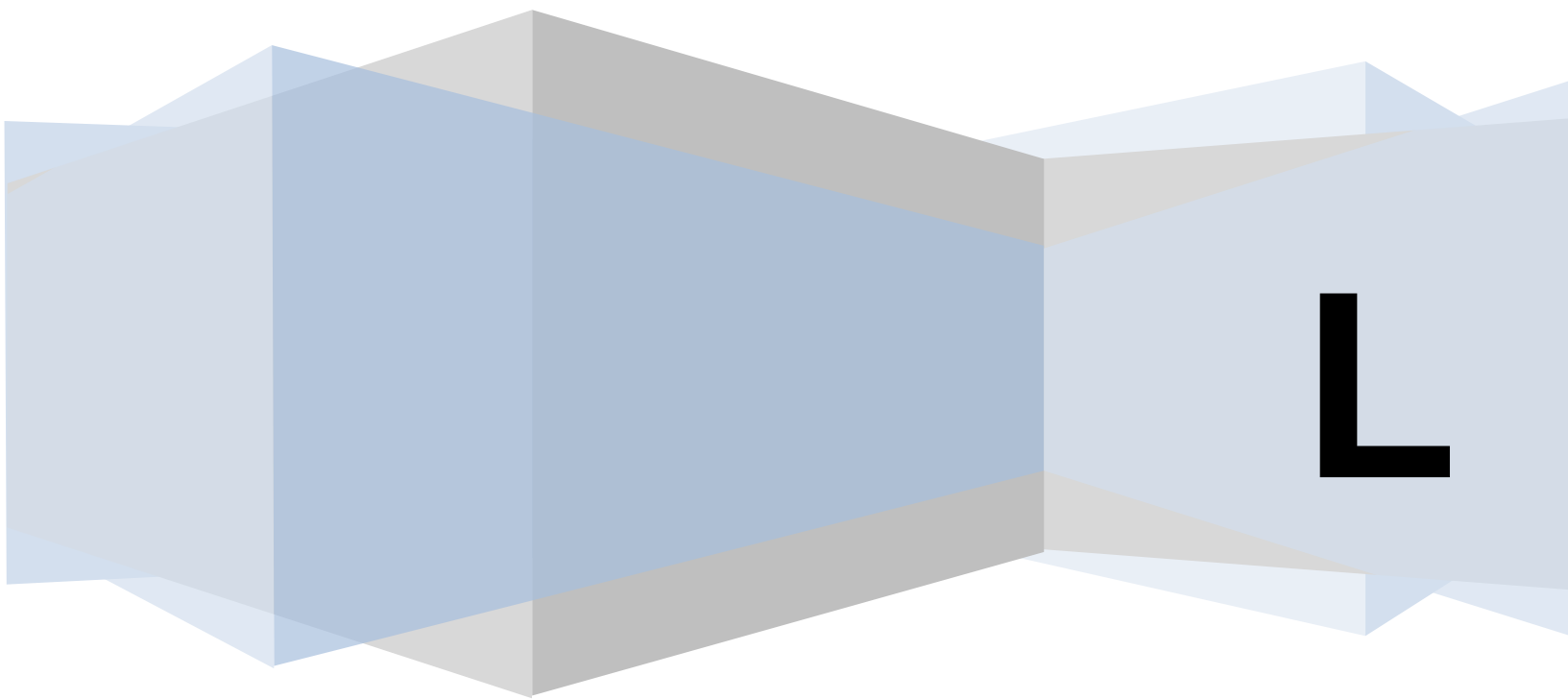


## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Al inicio del tratamiento puede presentarse somnolencia, boca seca y mareos, lo cual disminuye con el uso continuo de ketotifeno. Se han aumentado de peso y la estimulación del SNC. Casos aislados de reacciones cutáneas graves, cistitis, y la hepatitis han sido reportados. Irritación, dolor, y queratitis punteada son comúnmente reportados después de la aplicación tópica en el ojo.

## REFERENCIAS:

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 582-583.
2. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 957.
3. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## LACTULOSA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lactulosa

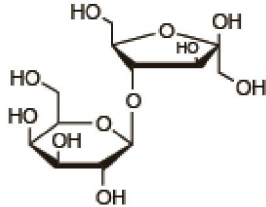
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4-O-β-D-Galactopiranosil-D-fructosa.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Desintoxicante de amonio; laxante osmótico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Auxiliar en prevención y tratamiento de encefalopatía portosistémica; tratamiento del estreñimiento crónico.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La degradación bacteriana de la lactulosa que resulta en un pH ácido inhibe la difusión de NH<sub>3</sub> en la sangre por conversión de NH<sub>3</sub> a

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>; también aumenta la difusión de NH<sub>3</sub> de la sangre al intestino donde ocurre la conversión a NH<sub>4</sub><sup>+</sup>; produce un efecto osmótico en el colon con distensión resultante que promueve la peristalsis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Metabolismo:** Es biodegradado por la flora bacteriana del colon en ácidos láctico, fórmico y acético

**Excreción:** La pequeña cantidad de lactulosa absorbida es excretada principalmente por heces y orina (aproximadamente 3%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

La diarrea puede indicar sobredosis y responde a la reducción de la dosis.

Prevención de encefalopatía portosistémica (PSE): oral:

Lactantes: 2.5 a 10 mL/día dividida 3 a 4 veces/día; ajustar dosis para provocar 2 a 3 evacuaciones/día.

Niños mayores: dosis diaria de 40 a 90 mL dividida 3 a 4 veces/día; si la dosis inicial ocasiona diarrea, reducir de inmediato; ajustar dosis para provocar 2 a 3 evacuaciones/día.

Estreñimiento: oral:

Niños: 5 g/día (7.5 mL) después del desayuno.

Adultos: 15 a 30 mL/día, incrementar a 60 mL/día en 1 a 2 dosis dividida si es necesario.

PSE aguda: adultos:





Oral: 20 a 30 g (30 a 45 mL) cada 1 a 2 h para inducir acción laxante rápida; ajustar la dosis todos los días para provocar 2 a 3 evacuaciones blandas; se pueden administrar dosis de 30 a 45 mL cada hora para obtener acción laxante rápida, después reducir a la dosis recomendada; dosis diaria usual: 60 a 100 g (90 a 150 mL) al día.

Administración rectal: 200 g (300 mL) diluidos con 700 mL de H<sub>2</sub>O o NS; administrar por vía rectal con un catéter con globo y retener durante 30 a 60 min cada 4 a 6 h.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

##### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lactulosa o a cualquier componente de la formulación; galactosemia (o pacientes que requieren una dieta pobre en galactosa).

##### Precauciones:

Administrar con cautela en pacientes con diabetes mellitus; la solución contiene galactosa y lactosa; vigilar de manera periódica desequilibrio electrolítico cuando se administre lactulosa más de 6 meses o en pacientes predispuestos a anomalías electrolíticas (p. ej. Ancianos); vigilar a los pacientes a quienes se administra lactulosa y un agente antiinfeccioso, por una posible respuesta inadecuada a la lactulosa.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida: gastrointestinales: molestia abdominal, retortijones, diarrea (dosis excesiva), flatulencia, náusea, vómito.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** se desconoce la excreción en leche materna.

**Estabilidad:** mantener la solución a temperatura ambiente para reducir la viscosidad. Desechar la solución si se torna turbia o muy oscura.

**Administración:** diluir la lactulosa en agua, casi siempre 60 a 120 mL, antes de administrar a través de una sonda gástrica o de alimentación.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 961-962.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1738.

## LAMIVUDINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lamivudina

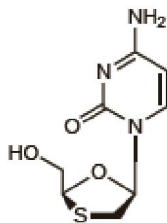
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(-)-1-[(2R,5S)-2-(Hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (nucleósido).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del VIH cuando la terapia antirretroviral se justifica; siempre debe ser parte de un régimen multifármaco (por lo menos 3 agentes antirretrovirales).  
 Tratamiento de hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación de hepatitis viral B replicación e inflamación hepática activa.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La lamivudina es un análogo de la citosina. Después de que la lamivudina es fosforilada, el principal modo de acción es inhibición de la transcripción inversa de VIH vía la cadena terminal del ADN viral; inhibe las actividades de la polimerasa de ADN dependientes de ADN de la transcriptasa inversa. La forma de monofosfato de la lamivudina se incorpora al ADN viral por la polimerasa del virus de la hepatitis B, que resulta en la terminación de la cadena de ADN.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** rápida.  
**Distribución:** Vd: 1.3 L/kg  
**Unión a proteínas, plasma:** menor del 36%.  
**Metabolismo:** 5.2% a un metabolito trans-sulfóxido.  
**Biodisponibilidad:** absoluta; Cpmáx disminuye con alimento aun cuando AUC no se afecta de manera significativa.  
 Niños: 66%.  
 Adultos: 86 a 87%.  
**Vida media, eliminación:**  
 Niños: 2 h;  
 Adultos: 5 a 7 h.  
**Tiempo de concentración máxima, plasma; sin ayuno:** 3.2 h;  
 en ayuno: 0.9 h.  
**Excreción:** principalmente orina (como fármaco sin cambio).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: La formulación y dosis no son adecuadas para pacientes infectados con HBV y VIH. Se debe utilizar con por lo menos otros 2 agentes antirretrovirales cuando se trate VIH.

VIH:

Recién nacidos (menos 30 días) (lineamientos AIDSinfo):

2 mg/kg/dosis 2 veces/día.

Lactantes 1 a 3 meses (lineamientos AIDSinfo): 4 mg/kg/dosis 2 veces/día.

Lactantes y niños 3 meses a 16 años: 4 mg/kg/dosis 2 veces/día (máximo: 150 mg/dosis 2 veces/día).

Dosificación con

base en el peso utilizando tabletas ranuradas (lineamientos AIDSinfo): 14 a 21 kg: 75 mg/dosis 2 veces/día (150 mg/día).

22 a 29 kg: 75 mg en la mañana, 150 mg en la tarde (225 mg/día).

Mayores o igual a 30 kg: 150 mg/dosis 2 veces/día (300 mg/día).

Adultos: 150 mg 2 veces/día o 300 mg 1 vez/día.

Menos de 50 kg (lineamientos AIDSinfo): 4 mg/kg/dosis 2 veces/día (máximo: 150 mg/dosis 2 veces/día).

Tratamiento de hepatitis B:

Niños 2 a 17 años: 3 mg/kg/dosis 1 vez/día (máximo: 100 mg/día).

Adultos: 100 mg/día.

Duración del tratamiento (guías prácticas AASLD):

Hepatitis B y antígeno e (HBeAg) positivo para hepatitis crónica: tratar menos o igual a 1 año hasta que la seroconversión de HBeAg y HBV

ADN en suero sea indetectable; continuar tratamiento durante  $\geq 6$  meses después de la seroconversión de HBeAg.

HBeAg negativa para hepatitis crónica: tratar más de un año hasta la depuración del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBeAg). Los pacientes que logran disminución de  $< 2$  log en suero HBV ADN después de al menos 6 meses de tratamiento deben recibir un tratamiento adicional o cambiar a una terapia alternativa.

Profilaxis posexposición para exposición a VIH (uso no autorizado): adolescentes y adultos: 150 mg 2 veces/día (con zidovudina con o sin un inhibidor de la proteasa, de acuerdo con el riesgo).

Prevención de la transmisión de VIH materno-fetal

(lineamientos AIDSinfo): La lamivudina se puede usar en combinación con zidovudina y nevirapina en situaciones seleccionadas (p. ej. lactantes nacidos de madres con supresión viral subóptima en el momento del parto, lactantes nacidos de madres sólo con tratamiento intraparto o sin tratamiento, o lactantes nacidos de madres con virus resistente a antirretroviral conocido).

La lamivudina se usa en esta situación para reducir el desarrollo de virus resistente a la nevirapina:

Madre: 150 mg 2 veces/día al inicio del trabajo de parto y continuar durante 1 semana después del parto.

Recién nacido: 2 mg/kg/dosis 2 veces/día al momento del nacimiento hasta la semana de edad.



**Ajuste de dosis en disfunción renal: VIH:**

Ajuste de dosis en disfunción renal: VIH:

Pacientes mayores de 16 años:  
Clcr mayores 30 a 49 mL/min: administrar 150 mg 1 vez/día.  
Clcr 15 a 29 mL/min: administrar primera dosis de 150 mg, después 100 mg 1 vez/día.  
Clcr 5 a 14 mL/min: administrar primera dosis de 150 mg, después 50 mg 1 vez/día.  
Clcr < 5 mL/min: administrar primera dosis de 50 mg, después 25 mg 1 vez/día.

**Ajuste de dosis en disfunción renal: hepatitis B: adultos:**

Clcr 30 a 49 mL/min: administrar primera dosis de 100 mg, después 50 mg 1 vez/día.  
Clcr 15 a 29 mL/min: administrar primera dosis de 100 mg, después 25 mg 1 vez/día.  
Clcr 5 a 14 mL/min: administrar primera dosis de 35 mg, después 15 mg 1 vez/día.  
Clcr < 5 mL/min: administrar primera dosis de 35 mg, después 10 mg 1 vez/día.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lamivudina o a cualquier componente de la formulación.

**Precauciones:**

Usar con cautela en disfunción renal; se recomienda reducir las dosis. Emplear con extrema cautela en niños con antecedentes de

pancreatitis o factores de riesgo para desarrollar pancreatitis. Se ha reportado pancreatitis, sobre todo en niños infectados por VIH con antecedentes de haber tomado nucleósidos. No usar como tratamiento de monoterapia de VIH. Además, el tratamiento de VIH en pacientes con VIH no diagnosticado y sin tratamiento HBV puede dar lugar a rápida resistencia a HBV. Usar con cautela con la combinación de interferón alfa con o sin ribavirina en pacientes infectados por VIH/HBV; vigilar por descompensación hepática, anemia o neutropenia; puede ser necesaria la reducción de la dosis o la interrupción de interferón y/o ribavirina si la toxicidad es evidente. Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos letales. Usar con cautela en disfunción hepática. El embarazo, la obesidad y el tratamiento prolongado pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica y daño hepático.

Puede desarrollarse el síndrome de reconstitución inmune resultante de la ocurrencia de una respuesta inflamatoria a una infección de evolución lenta o residual oportunista. Puede estar asociada con la redistribución de grasa.

Vigilar de cerca a los pacientes durante varios meses después de interrumpir el tratamiento para hepatitis B; pueden ocurrir exacerbaciones clínicas.

No se recomienda como tratamiento de primera línea de HBV crónica



debida al elevado índice de resistencia. Puede ser adecuada para tratamiento a corto plazo de HBV aguda. Los problemas de adaptabilidad potenciales, frecuencia de administración y efectos adversos deben comentarse con los pacientes antes de iniciar el tratamiento para ayudar a prevenir la emergencia de resistencia.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de lamivudina con cualquiera de los siguientes.

#### Aumento del efecto/toxicidad

Lamivudina puede incrementar las concentraciones/ efectos de: emtricitabina.

Las concentraciones/ efectos de lamivudina pueden estar aumentadas por: ganciclovir-valganciclovir; ribavirina; trimetoprim.

#### Disminución del efecto

Lamivudina puede disminuir las concentraciones/ efectos de: zalcitabina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Reportada para el tratamiento de VIH o HBV en adultos. La información sobre incidencia incluye pacientes en tratamiento combinado con otros agentes antirretrovirales.

#### Mayor de 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (21 a 35%), fatiga (24 a 27%), insomnio (11%).

Gastrointestinales: náusea (15 a 33%), diarrea (14 a 18%), pancreatitis (promedio: 0.3 a 18%); porcentaje más elevado en pacientes pediátricos), dolor abdominal (9 a 16%), vómito (13 a 15%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas (7 a 15%).

Neuromusculares y esqueléticas: mialgia (8 a 14%), neuropatía (12%), dolor musculoesquelético (12%).

Respiratorias: nasal signos y síntomas (20%), tos (18%), faringitis (13%).

Misceláneo: infecciones (25%; incluye oído, nariz y garganta).

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: mareo (10%), depresión (9%), fiebre (7 a 10%), escalofríos (7 a 10%).

Dermatológicas: exantema (5 a 9%).  
Gastrointestinales: anorexia (10%), lipasa aumentada (10%), calambres abdominales (6%), dispepsia (5%), amilasa aumentada (< 1 a 4%), pirosis.

Hematológicas: trombocitopenia (1 a 4%), hemoglobinemia (2 a 3%).

Neuromusculares y esqueléticas: creatinfosfocinasa aumentada (9%), artralgia (5 a 7%).

**Menos del 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** alopecia, anafilaxia, anemia, redistribución de grasa corporal, exacerbación de hepatitis B, hepatomegalia,



hipobilirrubinemia, hipoglucemia, síndrome de reconstitución inmune, acidosis láctica, prurito, debilidad muscular, parestesia, neuropatía periférica, prurito, aplasia de células rojas, rabdomiólisis, esplenomegalia, esteatosis, estomatitis, urticaria, debilidad, sibilancias.

- Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 962-964.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 895.
  3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 399-400.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancias:** pasa a la leche materna/contraindicada.

**Estabilidad:**

Solución oral:

Almacenar entre 20 y 25 °C herméticamente cerrado.

Tableta: almacenar a 25 °; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

**Administración:** puede suministrarse de forma independiente de los alimentos. Ajustar la dosis en disfunción renal.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Inducir emesis con ipecacuana antes de cumplirse 30 minutos después de la ingesta o lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora después de la ingesta; supervisar los parámetros hematológicos.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a.



## LANSOPRAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lansoprazol

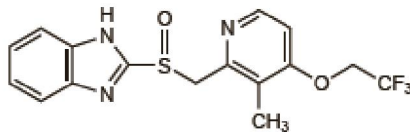
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-({3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil)metil} sulfenilbenzimidazol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Benzimidazol sustituido; inhibidor de la bomba de protones.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales activas; mantenimiento de tratamiento de úlceras duodenales sanadas; como parte de un régimen multifármaco para erradicación de *H. pylori* para reducir la recurrencia de úlcera duodenal; tratamiento a corto plazo de úlcera gástrica benigna; tratamiento de úlcera gástrica asociada a AINE; para reducir el riesgo de úlcera gástrica asociada a AINE en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica que requieren AINE; tratamiento a corto

plazo de GERD sintomático; tratamiento a corto plazo para todos los grados de esofagitis erosiva; tratamiento a largo plazo de enfermedades hiposecresoras patológicas; incluido el síndrome de Zollinger-Ellison.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Disminuye la secreción de ácido en las células parietales del estómago por medio de la inhibición del sistema de enzimas H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPasa, bloqueando el paso final de la producción de ácido gástrico.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Duración:** 2 horas.

**Absorción:** rápida.

**Distribución:** Vd: 14 a 18 L.

**Unión a proteínas:** 97%.

**Metabolismo:** vía hepática CYP2C19 y 3A4, y en las células parietales a 2 metabolitos activos no presentes en la circulación sistémica.

**Biodisponibilidad:**

**Ayunas:** 80%;

Después de alimento: disminuye 50 a 70%

**Vida media, eliminación:** 1 a 2 h; adultos mayores: 2 a 3 h; disfunción hepática: ≤ 7 h.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** 1.7 h.

**Excreción:** heces (67%); orina (33%).



## DOSIS<sup>1</sup>:

### Oral:

Niños 1 a 11 años: GERD, esofagitis erosiva:

≤ 30 kg: 15 mg 1 vez/día.

> 30 kg: 30 mg 1 vez/día.

Nota: la dosis se aumentó en algunos pacientes pediátricos si aún permanecían sintomáticos después 2 o más semanas de tratamiento (dosis máxima: 30 mg 2 veces/día).

Niños 2 a 17 años:

GERD no erosiva: 15 mg 1 vez/día por hasta 8 semanas.

Esofagitis erosiva: 30 mg 1 vez/día por hasta 8 semanas.

Adultos:

Úlcera duodenal: tratamiento a corto plazo: 15 mg 1 vez/día durante 4 semanas; tratamiento de mantenimiento: 15 mg 1 vez/día.

Úlcera gástrica: tratamiento a corto plazo: 30 mg 1 vez/día por hasta 8 semanas.

Úlcera gástrica asociada con AINE (sanada): 30 mg 1 vez/día durante 8 semanas; los estudios controlados no se ampliaron pasadas las 8 semanas de tratamiento.

GERD sintomático: tratamiento a corto plazo: 15 mg 1 vez/día hasta por 8 semanas.

Esofagitis erosiva: tratamiento a corto plazo: 30 mg 1 vez/día hasta por 8 semanas; puede considerarse el tratamiento durante 8 semanas adicionales por recurrencia o para pacientes que no sanan después de las primeras 8 semanas de tratamiento; tratamiento de mantenimiento: 15 mg 1 vez/día.

Enfermedades hipersecreoras: inicial: 60 mg 1 vez/día; ajustar

dosis con base en la respuesta del paciente y para reducir la secreción de ácido a < 10 mEq/h en pacientes con cirugía gástrica previa); se han usado dosis de 90 mg 2 veces/día; administrar dosis > 120 mg/día en dosis divididas.

Erradicación de *Helicobacter pylori*:

Etiqueta del fabricante: 30 mg 3 veces/día administrada con amoxicilina 1 000 mg 3 veces/día durante 14 días o 30 mg 2 veces/día administrada con amoxicilina 1 000 mg y claritromicina 500 mg 2 veces/día durante 10 a 14 días.

Lineamientos del American College of Gastroenterology:

Alergia no penicilínica: 30 mg 2 veces/día administrada con amoxicilina 1 000 mg y claritromicina 500 mg 2 veces/día durante 10 a 14 días.

Si la persona es alérgica a la penicilina: 30 mg 2 veces/día administrada con claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg 2 veces/día por 10 a 14 días o 30 mg 1 o 2 veces/día administrada con subsalicilato de bismuto 525 mg y metronidazol 250 mg más tetraciclina 500 mg 4 veces/día por 10 a 14 días.

Pirosis: 15 mg 1 vez/día durante 14 días; puede repetirse a los 14 días de tratamiento cada 4 meses. No tomar por > 14 días o más frecuente que cada 4 meses, a menos que lo indique el médico.

Adultos mayores: no es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos con función hepática normal.





**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no es necesario ajustar la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** es necesario ajustar la dosis en disfunción hepática grave.

### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lansoprazol, bencimidazoles de reemplazo (es decir, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol), o a cualquier componente de la formulación.

#### **Precauciones:**

El consumo de un inhibidor de la bomba de protones puede incrementar el riesgo de infecciones gastrointestinales (p. ej. Salmonella, Campylobacter). El alivio de los síntomas no elimina la presencia de neoplasia gástrica. Se ha observado gastritis atrófica (por biopsia) con el tratamiento a largo plazo con omeprazol; esto también puede ocurrir con lansoprazol. No se ha reportado displasia o neoplasia de células carcinoides tipo enterocromafines (ECL). En la disfunción hepática grave puede ser necesaria la reducción de la dosis. Se ha observado disminución de la tasa de erradicación de *H. pylori* con el tratamiento combinado a corto plazo ( $\leq 7$  días). El American College of Gastroenterology recomienda 10 a 14 días de tratamiento (triple o cuádruple) para la erradicación del *H. pylori*. No se

han establecido la seguridad y la eficacia en niños  $< 1$  año de edad.

Antes de consumir, los pacientes deben comunicarse con su médico si sufren enfermedad hepática, pirosis durante  $> 3$  meses, pirosis con mareo, mareo o sudación, síntomas de MI, frecuente dolor torácico, sibilancias frecuentes (sobre todo con pirosis), pérdida inexplicable de peso, náusea/vómitos, dolor de estómago, o toman antimicóticos, atazanavir, digoxina, tacrolimus, teofilina o warfarina. Los pacientes deben suspender su uso y consultar con su médico si continúan con la pirosis o se agrava, o si necesitan tomarlo durante  $> 14$  días o con más frecuencia que cada 4 meses. Informar a los pacientes que requieren 1 a 4 días para que se perciba el efecto; no se debe tomar para alivio inmediato.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Evitar el uso concomitante**

de lansoprazol con cualquiera de los siguientes: delavirdina; erlotinib; nelfinavir; posaconazol.

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Lansoprazol puede incrementar las concentraciones/efectos de: sustratos de CYP2C19; imatinib; metotrexato; raltegravir; saquinavir; tacrolimus; tacrolimus (sistémico); antagonistas de la vitamina K; voriconazol.

Las concentraciones/efectos de lansoprazol pueden estar



aumentados por: fluconazol;  
ketoconazol; ketoconazol  
(sistémico).

### Disminución del efecto

Lansoprazol puede disminuir las concentraciones/efectos de: atazanavir; clopidogrel; etexilato de dabigatrán; desatinib; delavirdina; erlotinib; indinavir; sales de hierro; itraconazol; ketoconazol; ketoconazol (sistémico); mesalamina; micofenolato; nelfinavir; posaconazol.

Las concentraciones/efectos de lansoprazol pueden estar disminuidos por: inductores de CYP2C19 (fuerte); inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductoras de CYP3A4); tipranavir.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Posible aumento de los niveles plasmáticos de gastrina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (niños 1 a 11 años 3%, 12 a 17 años 7%).

Gastrointestinales: dolor abdominal (niños 12 a 17 años 5%; adultos 2%), estreñimiento (niños 1 a 11 años 5%; adultos 1%), diarrea (60 mg/día; adultos 1%), náusea (niños 12 a 17 años 3%; adultos 1%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** visión anormal, agitación, reacción alérgica, ALT aumentada, reacción anafilactoide, anemia, angina, ansiedad, anemia aplásica, arritmia, AST aumentada, dolor torácico, convulsión, depresión, mareo, ojos secos, boca seca, eritema multiforme, esofagitis, concentraciones de gastrina aumentadas, glucocorticoides aumentados, globulinas aumentadas, hemólisis, anemia hemolítica, hepatotoxicidad, hipoglucemia, nefritis intersticial, LDH aumentada, exantema maculopapular, miositis, pancreatitis, fotofobia, exantema, RBC anormal, alteración del gusto, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, acúfenos, necrólisis epidérmica tóxica, temblor, vértigo, defecto de campo visual, vómito, WBC anormal.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

#### Administración:

Oral: suministrar antes del alimento; mejor si se toma antes del desayuno. Los gránulos intactos no deben masticarse; sin embargo, se dispone de numerosas opciones para aquellos pacientes incapaces de deglutir las cápsulas:



Las cápsulas se pueden abrir y dispersar los gránulos intactos en una cucharada de puré de manzana, puré Ensure®, queso cottage, yogur, o peras machacadas. Los gránulos deben deglutirse de inmediato.

Las cápsulas se pueden abrir y vaciar en ~ 60 mL de jugo de naranja, manzana o tomate; mezclar y deglutir de inmediato. Enjuagar el vaso con más jugo y deglutir para asegurar la dosis completa.

Tabletas que se desintegran en la boca: no deglutir ni masticar enteras ni masticadas. Colocar la tableta en la lengua y dejar que se disuelva (con o sin agua) hasta que las partículas puedan ser deglutidas.

Cápsula: la cápsula puede abrirse, mezclar los gránulos (no triturar) con 40 mL de jugo de manzana y después inyectar a través de una sonda nasogástrica en el estómago, enjuagar la sonda con jugo de manzana. No mezclar con otros líquidos.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Inducir emesis antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingesta o lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta.

Aumento de la eliminación: Administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz. No es dializable.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 969-971.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1739.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 394-395.



## LAPATINIB

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lapatinib

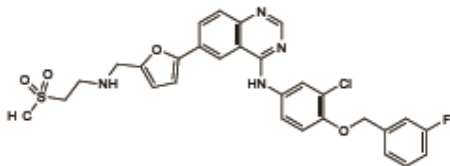
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil) oxil fenil] -6 - [5 - ({[2 - (metilsulfonil) etil amino] metil) furano-2-il] quinazolin-4-amina bis (4-metilbenceno sulfonato) monohidrato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico inhibidor de la cinasa de tirosina; inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de HER2 sobreexpresando cáncer de mama avanzado o metastásico (en combinación con capecitabina) en pacientes que han recibido tratamiento previo (con una antraciclina, un taxano y trastuzumab) y HER2 sobreexpresando el receptor hormonal positivo de cáncer

mamario en mujeres postmenopáusicas (en combinación con letrozol).

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento (en combinación con trastuzumab) de HER2 sobreexpresando cáncer mamario metastásico el cual ha evolucionado antes del tratamiento con trastuzumab.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibidor de tirosincinasa (cinasa doble); inhibe EGFR (ErbB1) y HER2 (ErB2) por unión reversible de tirosincinasa, bloqueando la fosforilación y activación de segundos mensajeros en sentido descendente (Erk 1/2 y Akt), regulando la proliferación celular y supervivencia de ErbB y expresión ErbB2 de tumores. El tratamiento combinado con lapatinib y tratamiento endocrino puede superar la resistencia endocrina que ocurre en HER2+ y la hormona receptora positiva de enfermedad.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** incompleta y variable.

**Unión a proteínas:** > 99% a albúmina y ácido alfa 1 glucoproteína.

**Metabolismo:** hepático; amplio vía CYP3A4 y 3A5, y en menor grado vía CYP2C19 y 2C8 a metabolitos oxidados.

**Vida media, eliminación:** Mas o menos 24 h.



**Tiempo de concentración máxima, plasma:** 3 a 6 h.

**Excreción:** heces (27% como fármaco sin cambio; promedio 3 a 67%); orina (< 2%).

### DOSIS<sup>1,3</sup>:

Las reducciones de la dosis cuando se administra lapatinib de manera simultánea con un inhibidor CYP3A4 fuerte (primero se debe investigar un medicamento alternativo para inhibidores enzimáticos de CYP3A4), no es permitido.

Oral: adultos: cáncer de mama:

En combinación con capecitabina: 1 250 mg 1 vez/día.

En combinación con letrozol: 1 500 mg 1 vez/día.

En combinación con trastuzumab (uso no autorizado): 1 000 mg 1 vez/día.

### Ajuste de dosis para inhibidores/inductores de CYP3A4 concomitantes:

Inhibidores de CYP3A4: es probable que sea necesaria la reducción de la dosis cuando se administra lapatinib de manera concomitante con un inhibidor de CYP3A4 fuerte (primero investigar un medicamento alternativo para inhibidores enzimáticos de CYP3A4); en el momento en que el lapatinib deba administrarse de manera concomitante con un inhibidor enzimático potente, considerar reducir el lapatinib a 500 mg 1 vez/día con vigilancia cuidadosa. Cuando un inhibidor de CYP3A4 fuerte se suspende, dejar pasar más

o menos 1 h antes de ajustar la dosis en sentido ascendente.

Inductores de CYP3A4: la administración simultánea con inductores de CYP3A4 puede requerir aumentar la dosis de lapatinib (primero deben utilizarse alternativas a agente inductor enzimático); considerar ajustar de manera gradual de 1.250 g hasta 4.500 g/día dependiendo de la tolerabilidad, con vigilancia cuidadosa. (Si se suspende el inductor de CYP3A4 fuerte, reducir la dosis de lapatinib a la dosis indicada).

### Ajuste de dosis para toxicidad:

Toxicidad cardíaca: interrumpir tratamiento para LVEF disminuida  $\geq$  grado 2 o LVEF < LLN; puede reiniciarse después de por lo menos 2 semanas con 1 000 mg 1 vez/día (en combinación con letrozol) si LVEF se recupera a la normal y el paciente se encuentra asintomático.

Toxicidad pulmonar: interrumpir tratamiento con síntomas pulmonares indicadores de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis  $\geq$  grado 3.

Interrumpir en caso de: síntomas asociados con disminución de la fracción del ventrículo izquierdo de grado  $\geq$  3 (reiniciar a dosis reducida 1.000 mg/día (con capecitabina) o 1.250 mg/día (con inhibidor de aromatasa)); síntomas pulmonares de grado  $\geq$  3; toxicidades de grado  $\geq$  2 (cuando la toxicidad mejore a  $\leq$  1 reiniciar con dosis reducida 1.250 mg/día (con capecitabina) o 1.500 mg/día (con inhibidor de aromatasa)).



**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no estudiada en disfunción renal, sin embargo, debido a la mínima eliminación renal (< 2%), no es necesario ajustar para disfunción renal.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**

Disfunción hepática crónica preexistente (Clase C de Child-Pugh):

En combinación con capecitabina: reducir dosis de 1 250 mg 1 vez/día a 750 mg 1 vez/día.

En combinación con letrozol: reducir dosis de 1 500 mg 1 vez/día a 1 000 mg 1 vez/día.

Hepatotoxicidad grave durante tratamiento: interrumpir tratamiento; no volver a tratar.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lapatinib o a cualquier componente de la formulación.

**Precauciones:**

Agente peligroso –tomar las precauciones adecuadas para su manejo y desecho.

Se han reportado disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) (casi siempre dentro de los primeros 3 meses de tratamiento); se recomienda evaluar al inicio y LVEF periódica; interrumpir el tratamiento o disminuir la dosis al reducir LVEF  $\geq$  grado 2 o LVEF < LLN. Se ha observado prolongación QTc; por lo que se debe de usar con cautela en

pacientes con antecedentes de prolongación de QTc o con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT; considerar un ECG de 12 derivaciones al inicio y de manera periódica; corregir anomalías de electrolitos (potasio, calcio y magnesio) antes de y durante el tratamiento. Usar con precaución en enfermedades que puedan alterar la función ventricular izquierda y en pacientes con antecedentes de o predispuestos (antes el tratamiento con antraciclinas, irradiación de la pared torácica) a disfunción ventricular izquierda. Se han reportado enfermedad intersticial pulmonar (ILD) y neumonitis (con monoterapia de lapatinib y con quimioterapia combinada); vigilar si aparecen síntomas pulmonares que puedan indicar ILD o neumonitis; interrumpir tratamiento para síntomas pulmonares grado 3 (o mayor) indicativos de ILD o neumonitis (p. ej., disnea, tos seca).

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

**Evitar el uso concomitante**

de lapatinib con cualquiera de los siguientes: arteméter; etexilato de dabigatrán; droneradona; everolimus; lumefantrina; nilotinib; pimozida; quinina; silodosina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; ziprasidona.

**Aumento del efecto/ toxicidad**

Lapatinib puede incrementar las concentraciones/ efectos de: colchicina; sustratos de CYP2C8 (riesgo elevado); sustratos de



CYP3A4; etexilato de dabigatrán; droneradona; eplerenona; everolimus; fentanilo; pazopanib; sustratos de P-glucoproteína; pimicrolimus; pimozida; agentes que prolongan el QTc; quinina; rivaroxabán; salmeterol; saxagliptina; silodosina; tetrabenazina; tioridazina; tolvaptán; topotecán; ziprasidona.

Las concentraciones/ efectos de lapatinib pueden estar aumentados por: alfuzosina; arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); gadobutrol; lumefantrina; nilotinib; inhibidores de P-glucoproteína; quinina.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de lapatinib pueden estar disminuidos por: inductores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); inductores de P-glucoproteína.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Porcentajes reportados para el tratamiento combinado.

#### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga (10 a 20%), cefalea ( $\leq$  14%).

Dermatológicas: eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano y pie) (con capecitabina; 53%; grado 3: 12%), exantema (28 a 44%), piel seca (10 a 13%), alopecia ( $\leq$  13%),

prurito ( $\leq$  12%), trastorno ungueal ( $\leq$  11%).

Gastrointestinales: diarrea (64 a 65%; grado 3: 9 a 13%; grado 4:  $\leq$  1%), náusea (31 a 44%), vómito (17 a 26%), dolor abdominal ( $\leq$  15%), inflamación de la mucosa ( $\leq$  15%), estomatitis ( $\leq$  14%), anorexia ( $\leq$  11%).

Hematológicas: anemia (con capecitabina: 56%; grado 3:  $<$  1%), neutropenia (con capecitabina: 22%; grado 3: 3%; grado 4:  $<$  1%), trombocitopenia (con capecitabina: 18%; grado 3:  $<$  1%).

Hepáticas: AST aumentada (49 a 53%; grado 3: 2 a 6%; grado 4:  $<$  1%), ALT aumentada (37 a 46%; grado 3: 2 a 5%; grado 4:  $<$  1%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor en miembros ( $\leq$  12%), debilidad ( $\leq$  12%), dolor de espalda ( $\leq$  11%).

Respiratorias: disnea ( $\leq$  12%), epistaxis ( $\leq$  11%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: LVEF disminuida (grados 1/2: 2 a 4%; grados 3/4:  $<$ 1%).

Sistema nervioso central: insomnio ( $\leq$  10%).

#### Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

anafilaxia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, enfermedad intersticial pulmonar, neumonitis, angina de Prinzmetal, prolongación de QTc.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/no se recomienda.

**Medicamento de alerta máxima:** el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) incluye a este medicamento entre su lista de clases de fármacos con elevado riesgo de causar daño significativo cuando se usan de manera incorrecta.

**Estabilidad:** almacenar a temperatura ambiente de 25 °C; variaciones permitidas entre 15 y 30 °C.

**Administración:** suministrar 1 vez/día, con estómago vacío, 1 h antes o 1 h después de un alimento. Tomar a la misma hora cada día; no se recomiendan las dosis divididas.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 972-974.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 739.



## LEFLUNOMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Leflunomida

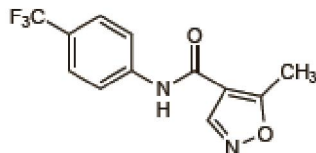
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

$\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-5-metil-4- isoxazol carboxi-p-toluidida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antirreumático modificador de enfermedad.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de artritis reumatoide activa (reducción de síntomas y signos) y mejora de la función física.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de citomegalovirus (CMV) en receptores de trasplante; prevención de rechazo agudo y crónico en pacientes de trasplante de órganos sólidos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La leflunomida es un profármaco inmunomodulador que inhibe la síntesis de la pirimidina, que resulta en efectos antiproliferativos y antiinflamatorios. En el CMV puede interferir con el montaje de viriones.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Distribución:** Vd: metabolito activo A77 1726 (M1): 0.13 L/kg.

Unión a proteínas: M1: mayor a 99% a la albúmina.

**Metabolismo:** hepático a metabolito activo M1, lo cual explica casi toda la actividad farmacológica; los metabolitos inactivos son sometidos a recirculación enterohepática.

**Biodisponibilidad:** 80%.

**Vida media, eliminación:** M1: media: 14 a 15 días; la recirculación enterohepática parece contribuir con la larga vida media de este agente, puesto que el carbón activado y la colestiramina reducen de manera sustancial la vida media plasmática.

**Tiempo de concentración máxima:** M1: 6 a 12 h.

Excreción: heces (48%); orina (43%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Adultos:

Artritis reumatoide: dosis de carga: 100 mg/día durante 3 días, seguida de 20 mg/día; Nota: puede omitirse



la dosis de carga en pacientes con aumento del riesgo de toxicidad hepática o hematológica (p. ej., reciente administración concomitante de metotrexato). Se puede disminuir la dosis a 10 mg/día en pacientes con dificultad para tolerar una dosis de 20 mg. Debido a la larga vida media del metabolito activo, las concentraciones séricas pueden requerir un periodo prolongado para declinar después de reducir la dosis. CMV (uso no autorizado): algunos autores recomiendan 200 mg/día durante 7 días, seguido de 40 a 60 mg/día. Otros han utilizado la dosis estándar para artritis. Ajustar la dosis con base en concentraciones séricas y efectos adversos.

Ancianos: aunque la función hepática declina con la edad, no se recomienda ajustar la dosis de manera específica. Vigilar de cerca a los pacientes en caso de efectos adversos que puedan requerir ajustar la dosis.

**Ajuste de dosis de dosis en disfunción renal:** no se recomienda un ajuste específico. No existe experiencia clínica con el uso de leflunomida en pacientes con disfunción renal. La fracción libre de MI se duplica en pacientes dializados. Vigilar de cerca a los pacientes, en caso de presentar efectos adversos que puedan requerir ajuste de la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se recomienda ajustar la dosis de manera específica; tampoco se recomienda administrarla en pacientes con

disfunción hepática significativa. Puesto que el hígado participa en la activación metabólica y en el subsecuente metabolismo/eliminación de la leflunomida, se debe vigilar de cerca a los pacientes con disfunción hepática que requieran ajustar la dosis por efectos adversos.

**Ajuste de dosis en toxicidad hepática:** ajustar o interrumpir la dosis con base en la gravedad y persistencia de elevación de ALT secundaria a leflunomida:

Elevaciones ALT mayores a 2 veces pero menores o iguales a 3 veces ULN: reducir dosis a 10 mg/día, y vigilar de cerca.

Si persisten las elevaciones de ALT o si son mayores a 3 veces ULN: interrumpir la leflunomida e iniciar colestiramina para mejorar la eliminación.

Procedimiento mejorado de eliminación:

Para lograr concentraciones séricas no detectables (menores a 0.02 mg/L) de leflunomida:

Colestiramina 8 g 3 veces/día durante 11 días. Los 11 días no necesitan ser consecutivos a menos que las concentraciones plasmáticas necesiten disminuirse con rapidez. Verificar las concentraciones séricas con 2 pruebas separadas  $\geq 14$  días. Si las concentraciones en plasma aún son elevadas, se puede considerar colestiramina adicional en el tratamiento.



## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquier componente de la formulación; embarazo.

### **Precauciones:**

El consumo se ha asociado con raros reportes de hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte. Múltiples factores pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad, incluidas hepatopatía (paciente con hepatitis B seropositiva o C) y/o exposición simultánea a otras hepatotoxinas. Los casos más graves ocurren en un período de 6 meses luego de haber iniciado; se requiere vigilar la función hepática. Puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpirla con el protocolo de eliminación mejorada con base en la persistencia y gravedad de la elevación de ALT. Debido al riesgo de toxicidad, no se recomienda administrar a pacientes con disfunción hepática o con evidencia de hepatitis B o c.

Se ha asociado (rara vez) la enfermedad intersticial pulmonar con el consumo de leflunomida; interrumpir en pacientes que desarrollan o empeoran síntomas pulmonares. Considerar los procedimientos de eliminación si ocurre enfermedad pulmonar intersticial; se han reportado resultados mortales. Puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, incluyendo patógenos oportunistas. Se han reportado

infecciones graves, septicemia y muertes. No se recomienda en pacientes con inmunodeficiencia grave. Usar con cautela cuando se considere la administración a pacientes con antecedentes de infecciones nuevas/ recurrentes, con enfermedades que los predisponen a infecciones, o con infecciones crónicas, latentes o localizadas. Vigilar de cerca a los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras se someten a tratamiento. Si un paciente desarrolla una infección grave, interrumpir el tratamiento e iniciar los procedimientos de eliminación.

El consumo puede afectar las defensas contra neoplasias. Usar con cautela en pacientes con antecedentes de anomalías hematológicas significativas; evitar el consumo en pacientes con displasia de médula ósea. El consumo se ha asociado con pancitopenia rara, agranulocitosis y trombocitopenia, por lo general cuando se administra de manera simultánea o reciente con metotrexato u otro agente inmunosupresor. Se requiere vigilar la función hematológica; interrumpir si hay evidencia de supresión de médula ósea e iniciar el procedimiento para la eliminación (colestiramina o carbón activado). Se han reportado raros casos de reacciones dermatológicas (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica); suspender si hay evidencia de reacción dermatológica grave, e iniciar el procedimiento de



eliminación (colestiramina o carbón activado).

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con tuberculosis latente. Analizar si los pacientes sufren tuberculosis, y si es necesario tratarlos antes de iniciar el tratamiento. Usar con cautela en pacientes con disfunción renal. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños. [Advertencia en la caja de EU]: Las mujeres en edad reproductiva no deben ser tratadas sino hasta que se descarte el embarazo y se les haya advertido acerca del riesgo fetal; inmunizar a las mujeres antes de iniciar el tratamiento. No administrar vacunas vivas antes del tratamiento de manera concurrente; no existe información relacionada con la transmisión secundaria de vacunas vivas a pacientes que reciben tratamiento. Debido a las variaciones en la depuración, puede llevar hasta 2 años alcanzar las concentraciones séricas del metabolito leflunomida. Se recomienda un procedimiento para eliminar el fármaco usando colestiramina o carbón activado cuando se necesita una eliminación más rápida.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

Leflunomida puede incrementar las concentraciones/ efectos de: carvedilol; sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); natalizumab; tolbutamida; vacunas (vivas); antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de leflunomida pueden estar aumentadas por: inmunosupresores; metotrexato; pimecrolimus; rifampicina; tacrolimus (tópico); tolbutamida; trastuzumab.

##### **Disminución del efecto**

Leflunomida puede disminuir las concentraciones/ efectos de: BCG; vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).

Las concentraciones/efectos de leflunomida pueden estar disminuidos por: secuestradores de ácido biliar; carbón activado; equinácea.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

##### **Mayores a 10%:**

Gastrointestinales: diarrea (17%).

Respiratorias: infección de las vías respiratorias (4 a 15%).

##### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: hipertensión (10%), dolor torácico (2%), edema (periférico), palpitación, taquicardia, vasodilatación, vena varicosa, vasculitis.

Sistema nervioso central: cefalea (7%), mareo (4%), dolor (2%), fiebre, malestar general, migraña, ansiedad, depresión, insomnio, trastorno del sueño, vértigo.

Dermatológicas: alopecia (10%), exantema (10%), prurito (4%), piel seca (2%), eccema (2%), acné, equimosis, dermatitis, decoloración del pelo, hematoma, trastorno ungueal, trastorno/ decoloración de la



piel, úlcera dérmica, nódulo subcutáneo.

Endocrinas y metabólicas: hipopotasemia (1%), diabetes mellitus, hipoglucemia, hiperlipidemia, hipertiroidismo, trastorno menstrual.

Gastrointestinal: náusea (9%), dolor abdominal (5 a 6%), dispepsia (5%), pérdida de peso (4%), anorexia (3%), gastroenteritis (3%), estomatitis (3%), vómito (3%), candidiasis (oral), colitis, estreñimiento, esofagitis, flatulencia, gastritis, gingivitis, melena, úlcera bucal, glándula salival hipertrofiada, alteración del gusto, trastorno dental, xerostomía.

Genitourinarias: infección de las vías urinarias (5%), albuminuria, cistitis, disuria, trastorno prostático, frecuencia urinaria, candidiasis vaginal.

Hematológicas: anemia.

Hepáticas: LFT anormal (5%), colelitiasis.

Locales: absceso.

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de espalda (5%), trastorno articular (4%), debilidad (3%), tenosinovitis (3%), sinovitis (2%), parestesia (2%), artralgia (1%), calambres en pierna (1%), artrosis, necrosis ósea, dolor óseo, bursitis, CPK aumentada, mialgia, dolor cervical, neuralgia, neuritis, dolor pélvico, rotura de tendón.

Oculares: visión borrosa, catarata, conjuntivitis, trastorno ocular.

Renales: hematuria.

Respiratorias: bronquitis (7%), tos (3%), faringitis (3%), neumonía (2%), rinitis (2%), sinusitis (2%), asma, disnea, epistaxis.

Miscelánea: lesión accidental (5%), infección (4%), reacción alérgica (2%), quiste, diaforesis, síndrome tipo influenza, hernia, herpes.

**< 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, colestasis, vasculitis necrosante cutánea, eosinofilia, eritema multiforme; hepatotoxicidad (rara, incluyendo necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas muertes reportadas); hepatitis, enfermedad intersticial pulmonar, ictericia, leucopenia, necrólisis, neutropenia, infección oportunista, pancreatitis, pancitopenia, neuropatía periférica, neumonitis (intersticial), fibrosis pulmonar, septicemia, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** excreción desconocida en la leche materna/ no se recomienda su uso durante este periodo.

**Estabilidad:** almacenar a 25 °C. Proteger de la luz.

**Herbolaria:** la equinácea puede disminuir el efecto terapéutico de la leflunomida.

**Administración:** administrar sin relación con los alimentos.



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta. Deben administrarse carbón activado o colestiramina sin sorbitol.

Aumento de la eliminación: Administración de dosis múltiples de carbón activado sin sorbitol (50 g cada 6 h durante 24 h) o colestiramina (8 g cada 8 h durante 1-3 días) puede ser útil. La colestiramina y el carbón activado mejoran la eliminación de metabolito activo de la leflunomida (MI). La colestiramina reduce los niveles plasmáticos en aproximadamente 40% en 24 h y 49% a 65% después de 48 h de la dosificación. El carbón activado reduce los niveles plasmáticos de 37% después de 24 h y 48% después de 48 h de la dosificación continua.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 976-978.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 75.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 404.

## LENALIDOMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lenalidomida

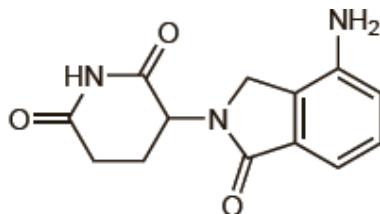
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl)piperidina-2,6-diona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico; agente inmunomodulador sistémico; inhibidor de la angiogénesis.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento del síndrome mielodisplásico (MDS) en pacientes con anomalía citogenética de supresión del cromosoma 5q con anemia dependiente de transfusión; tratamiento de mieloma múltiple.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de linfoma de células de manto; amiloidosis sistémica (cadena ligera); menor riesgo de síndrome

mielodisplásico (MDS) en transfusión en pacientes dependientes de transfusión sin supresión de 5q; leucemia linfocítica recidivante o refractaria crónica (CLL).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inmunomodulador, antiangiogénico, y características antineoplásicas vía múltiples mecanismos. Inhibe de manera selectiva la secreción de las citosinas proinflamatorias (potente inhibidor de secreción del factor de necrosis tumoral alfa); mejora la inmunidad mediada por células al estimular la proliferación de células T antiCD3 estimuladas (lo que resulta en aumento de IL-2 y secreción de interferón gamma); inhibe las señales tróficas a factores angiogénicos en las células. Inhibe el crecimiento de células de mieloma por inducción del paro del ciclo y muerte celular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** rápida.

**Unión a proteínas:** aproximadamente 30%.

**Vida media, eliminación:** aproximadamente 3 h; disfunción renal moderada a grave: aproximadamente 9 h; pacientes en hemodiálisis: aproximadamente 13.5 h.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** pacientes con mieloma: 0.5 a 4 h.



**Excreción:** orina (aproximadamente 67% como fármaco sin cambio).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Adultos:

Mieloma múltiple: 25 mg 1 vez/día durante 21 días de un tratamiento de 28 días (en combinación con dexametasona).

Síndrome mielodisplásico (MDS) con supresión de 5q: 10 mg 1 vez/día.

Síndrome mielodisplásico (MDS), riesgo más bajo, sin supresión de 5q (uso no autorizado): 10 mg 1 vez/día.

Ancianos: referirse a la dosis para adultos; debido al potencial para disminuir la función renal en ancianos, seleccionar la dosis con cuidado y vigilar de cerca la función renal.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

hemodiálisis: aproximadamente 40% de una sola dosis se remueve en una sola sesión de diálisis. Ajuste recomendado por la FDA:

MDS:

Clcr  $\geq$  60 mL/min: no se requiere ajuste.

Clcr 30 a 59 mL/min: 5 mg 1 vez/día.

Clcr < 30 mL/min (no dependiente de diálisis): 5 mg cada 48 h.

Clcr < 30 mL/min (dependiente de diálisis): 5 mg 3 veces/semana (administrar después de cada diálisis).

Mieloma múltiple:

Clcr  $\geq$  60 mL/min: no se requiere ajustar.

Clcr 30 a 59 mL/min: 10 mg 1 vez/día.

Clcr < 30 mL/min (no dependiente de diálisis): 15 mg cada 48 h.

Clcr < 30 mL/min (dependiente de diálisis): 5 mg 1 vez/día (administrar después de diálisis en los días de diálisis).

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lenalidomida o a cualquier componente de la formulación; el embarazo o mujeres con sospecha de embarazo.

#### Precauciones:

Agente peligroso –tomar las precauciones adecuadas de manejo y desecho. [Advertencia en la caja de EU]: ocurre toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia) en la mayoría de los pacientes (grado 3/4: 80%) y puede requerir reducción y/o retraso de las dosis; puede ser necesaria la administración de productos sanguíneos y/o factores del crecimiento. [Advertencia en la caja de EU]: la lenalidomida se ha asociado con aumento significativo del riesgo de trombosis y embolia en pacientes con mieloma múltiple tratados con terapia combinada. Han ocurrido trombosis de venas profundas (DVT) y embolia pulmonar (PE): vigilar signos y síntomas de tromboembolismo (disnea, dolor torácico, o inflamación de brazo y pierna) y





buscar atención médica inmediata cuando se desarrollen estos síntomas. Usar con cautela en disfunción renal; puede ocurrir aumento de la tasa de toxicidades. Los lineamientos NCCN sobre mieloma múltiple recomiendan profilaxis anticoagulante cuando se usa en combinación con dexametasona. Individualizar la profilaxis anticoagulante y seleccionarla con base en el riesgo de tromboembolismo del régimen de tratamiento combinado, recurriendo a lo más seguro y fácil de administrar.

Se han reportado angioedema, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN); las cuales pueden ser letales. Considerar interrumpir o suspender el tratamiento ante exantema dérmico grado 2 o 3; discontinuar y no reiniciar el tratamiento con exantema grado 4, exantema exfoliativo o ampuloso, o por sospecha de SJS o TEN. Los pacientes con antecedentes de exantema grado 4 con talidomida no deben tomar lenalidomida. Interrumpir el tratamiento con angioedema. Usar con cautela en disfunción renal; pueden ocurrir aumento de la tasa de toxicidades (debido a la reducida depuración o aumento de la vida media); se recomienda ajustar la dosis inicial para disfunción renal moderada a grave y disfunción renal dependiente de diálisis. Los pacientes con gran carga tumoral pueden estar en riesgo de lisis de síndrome tumoral.

[Advertencia en la caja de EU]: La lenalidomida es un análogo de la talidomida (teratógeno humano) y de manera potencial puede ocasionar defectos del nacimiento en humanos; evitar el embarazo mientras se toma lenalidomida. La distribución está restringida. Aconsejar a los pacientes a no donar sangre durante el tratamiento y durante 4 semanas después de haberlo completado. Puede ocasionar mareo o fatiga; usar con cautela en pacientes que efectúan tareas que requieren alerta mental (p. ej., operar maquinaria o conducir). La fórmula contiene lactosa; evitar en pacientes con deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa o intolerancia a la glucosa. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años de edad.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

La lenalidomida puede incrementar las concentraciones/ efectos de: abatacept; anakinra; canakinumab; certolizumab pegol; leflunomida; natalizumab; rilonacept; vacunas (vivas).

Las concentraciones/ efectos de lenalidomida pueden estar aumentados por: dexametasona; dexametasona (sistémica); pimecrolimus; tacrolimus (tópico); trastuzumab.

#### **Disminución del efecto**

La lenalidomida puede disminuir las concentraciones/ efectos de: BCG;



vacunas (inactivadas); vacunas (vivas).  
Las concentraciones/ efectos de lenalidomida pueden estar disminuidos por: equinácea.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayores a 10%:

Cardiovasculares: edema periférico (8 a 21%).

Sistema nervioso central: fatiga (31 a 38%), insomnio (10 a 32%), fiebre (21 a 23%), mareo (20 a 21%), cefalea (20%).

Dermatológicas: prurito (42%), exantema (16 a 36%; grado 3/4: 7%), piel seca (14%).

Endocrinas y metabólicas: hipoglucemia (15%), hipopotasemia (11%).

Gastrointestinales: diarrea (29 a 49%), estreñimiento (24 a 39%), náusea (22% a 24%), pérdida de peso (18%), dispepsia (14%), anorexia (10 a 14%), alteración del gusto (6 a 13%), dolor abdominal (8 a 12%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (11%).

Hematológicas: trombocitopenia (17 a 62%; grados 3/4: 10 a 50%; inicio MDS: 28 días, promedio 8 a 290 días, recuperación MDS: 22 días, promedio 5 a 224 días, neutropenia (28 a 59%; grados 3/4: 21 a 53%; inicio MDS); 42 días (promedio: 14 a 411 días); recuperación (MDS): 17 días (promedio: 2 a 170 días), anemia (12 a 24%; grados 3/4: 6 a 8%); la mielosupresión es dependiente de la dosis y reversible con la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis.

Neuromusculares y esqueléticas: calambres musculares (18 a 30%), debilidad (15 a 23%), artralgia (10 a 22%), dolor de espalda (15 a 21%), temblor (20%), parestesia (12%), dolor de miembros (11%).

Oculares: visión borrosa (15%).

Respiratorias: nasofaringitis (23%), tos (15 a 20%), disnea (7 a 20%), faringitis (16%), epistaxis (15%), infección de vías respiratorias superiores (14 a 15%), neumonía (11 a 12%).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: edema (10%), trombosis de venas profundas ( $\leq$  8%; grados 3/4: 7%), hipertensión (6%), dolor torácico (5%), palpitación (5%), fibrilación auricular (grados 3/4: 3%), síncope (grado 3: 1%).

Sistema nervioso central: hipoestesia (7%), dolor (7%), depresión (5%).

Dermatológicas: equimosis (5 a 8%), celulitis (5%), eritema (5%).

Endocrinas y metabólicas: hipotiroidismo (7%), hipomagnesemia (6%), hipocalcemia (grados 3/4: 4%).

Gastrointestinales: vómito (10%), xerostomía (7%), heces blandas (6%).

Genitourinarias: disuria (7%).

Hematológicas: leucopenia (8%; grado 3/4: 4 a 5%), neutropenia febril (5%; grados 3/4: 4%), granulocitopenia (grado 3/4: 2%), linfopenia (grado 3: 2%), pancitopenia (grado 3/4: 2%).

Hepáticas: ALT aumentadas (8%).

Neuromusculares y esqueléticas: mialgia (9%), rigidez (6%), neuropatía (periférica 5%).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Respiratorias: sinusitis (8%), rinitis (7%), bronquitis (6%), embolia pulmonar ( $\leq 3\%$ : grado 3/4: 1 a 2%), dificultad respiratoria (grado 3/4: 2), hipoxia (grado 3/4: 1%), derrame pleural (grado 3/4: 1%), neuritis (grado 3/4: 1%), hipertensión pulmonar (grado 3/4: 1%).

Misceláneo: sudación nocturna (8%), diaforesis aumentada (7%), septicemia (grado 3/4: 3%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** dermatosis neutrofílica febril aguda, leucemia aguda, leucemia mieloidea aguda (AML), insuficiencia suprarrenal, angina, angioedema, trastorno aórtico, afasia, aleteo auricular, azoemia, bacteremia, enfermedad de Basedow, obstrucción biliar, ceguera, depresión de médula ósea, bradicardia, edema cerebral, proteína C reactiva disminuida, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, miocardiopatía, paro cardiopulmonar, celulitis, infarto cerebeloso, infarto cerebral, evento cerebrovascular, CHF, colescistitis, condrocalcinosis, enfermedad obstructiva crónica de vías aéreas, colapso circulatorio, coagulopatía, pólipo colónico, deshidratación, delirium, alucinaciones, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, diverticulitis, disfagia, encefalitis, eritema multiforme, síndrome de Fanconi, marcha anormal, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, gota, hematuria, hemoglobina disminuida, hemólisis, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiencia hepática, hepatitis,

infección por virus del herpes, hiperbilirrubinemia, hipernantremia, hipersensibilidad, hipoglucemia, hipotensión, infección, INR aumentada, enfermedad intersticial pulmonar, perforación intestinal, hemorragia intracraneal, trombosis intracraneal del seno venoso, síndrome de intestino irritable, isquemia, colitis isquémica, leucoencefalopatía, insuficiencia hepática, pruebas de funcionamiento hepático anormales, cáncer pulmonar, infiltración pulmonar, linfoma, melena, MI, migraña, isquemia del miocardio, miopatía, septicemia neutropénica, hipotensión ortostática, pancreatitis, desempeño disminuido, isquemia periférica, flebitis, hemorragia posterior a procedimientos, colitis pseudomembranosa, edema pulmonar, hemorragia rectal, anemia refractaria, cálculo renal, insuficiencia masa renal, necrosis tubular renal, insuficiencia respiratoria, choque séptico, creatinina en suero aumentada, descamación de piel, obstrucción de intestino delgado, somnolencia, compresión de médula espinal, infarto esplénico, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, hemorragia subaracnoidea, arritmia supraventricular, taquiarritmia, tromboflebitis, trombosis, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis tóxica, ataque isquémico transitorio, troponina I aumentada, retención urinaria, septicemia por obstrucción de orina infectada, urticaria, disfunción ventricular, sibilancias.



### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** se excreta en la leche materna/ no se recomienda.

**Medicamento de alerta máxima:** el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) incluye este medicamento entre su lista de clases de fármacos que tienen un paciente cuando se usa de manera errónea.

**Estabilidad:** almacenar a temperatura ambiente de 25°C; variaciones permitidas de 15 y 30°C.

**Administración:** administrar con agua. Deglutir la cápsula completa; no romper, abrir o masticar.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 978-982.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 739-740.



## LETROZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Letrozol

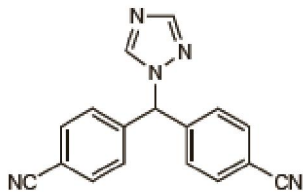
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetileno)  
dibenzonitrilo.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico inhibidor de la aromatasa.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento auxiliar de mujeres posmenopáusicas al inicio del cáncer de mama, tratamiento auxiliar extendido al inicio de cáncer de mama después de 5 años con tamoxifeno, cáncer avanzado con evolución después de tratamiento antiestrogénico, cáncer de mama metastásico.

Uso no autorizado/ de investigación: tratamiento de cáncer ovárico (epitelial), cáncer de endometrio.

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibidor competitivo no esteroideo del sistema de la enzima aromatasa que se une el grupo heme de aromatasa, enzima citocromo P450 que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos (de manera específica, androstenediona a estrona y testosterona a estradiol). Esto da lugar a inhibición de la enzima y estrógeno en plasma (estrona, estradiol y sulfato de estrona). No afecta la síntesis de hormonas suprarrenales o tiroideas, aldosterona o de andrógenos).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** rápida y buena; no se afecta por alimentos.

**Distribución:** Vd: aproximadamente 1.9 L/kg.

**Unión a proteínas, plasma:** débil.

**Metabolismo:** hepático vía CYP3A4 y 2A6 a un metabolito carbinol inactivo.

**Vida media, eliminación:** terminal: aproximadamente 2 días.

**Tiempo de estado estable, plasma:** 2 a 6 semanas.

**Excreción:** orina (90%; 6% como fármaco sin cambio, 75% como metabolito glucurónido carbinol, 9% como metabolitos sin identificar).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral: adultos: mujeres:

Cáncer de mama: 2.5 mg 1 vez/día.

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Cáncer ovárico (epitelial) (uso no autorizado): 2.5 mg 1 vez/día.

Ancianos: no se requiere ajustar la dosis.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal si Clcr  $\geq$  10 mL/min.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:**  
Disfunción leve a moderada (Clases A y B de Child-Pugh): no se recomienda ajustar la dosis.  
Disfunción grave (Clase C Child-Pugh) y cirrosis: 2.5 mg cada tercer día.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

##### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a letrozol o a cualquier componente de la formulación; mujeres con estado endocrino premenopáusico.

##### **Precauciones:**

Agente peligroso (tomar las precauciones adecuadas para manejo y desecho). Usar con cautela con disfunción hepática; puede ser necesario ajustar la dosis. Transaminasas aumentadas  $\geq$  5 veces el límite superior normal y la bilirrubina  $\geq$  1.5 veces el límite superior normal fueron más frecuentes, pero no siempre, asociadas con enfermedad hepática metastásica. Puede causar mareo, fatiga y somnolencia; advertir a los pacientes antes de ejecutar tareas que requieren alerta mental (p. ej., operar maquinaria o conducir).

Pueden incrementar el colesterol total en suero. Puede ocasionar disminuciones de la densidad mineral ósea. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

Letrozol puede incrementar las concentraciones/ efectos de: sustratos de CYP2A6.

##### **Disminución del efecto**

Las concentraciones/ efectos de letrozol pueden estar disminuidos por: tamoxifeno.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

##### **Mayores a 10%:**

Cardiovasculares: edema (7 a 18%).  
Sistema nervioso central: cefalea (4 a 20%), mareo (2 a 14%), fatiga (6 a 13%).

Endocrinas y metabólicas: bochornos (5 a 50%), hipercolesterolemia (3 a 16%).

Gastrointestinales: náusea (9 a 17%), estreñimiento (2 a 11%), aumento de peso (2 a 11%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (4 a 34%), dolor óseo (22%), artralgia (8 a 22%), artritis (7 a 21%), dolor de espalda (5 a 18%).

Respiratorias: disnea (6 a 18%), tos (5 a 13%).

Misceláneo: diaforesis ( $\leq$  24%), sudación nocturna (14%).



## 2 a 10%:

Cardiovasculares: dolor torácico (3 a 8%), hipertensión (5 a 8%), edema periférico (5%).

Sistema nervioso central: insomnio (6 a 7%), dolor (5%), somnolencia (2 a 3%), depresión (< 5%), ansiedad (5%), vértigo (< 5%).

Dermatológicas: exantema (4 a 5%), alopecia (< 5%), prurito (1 a 2%).

Endocrinas y metabólicas: dolor de glándula mamaria (7%), hipercalcemia (< 5%).

Gastrointestinales: diarrea (5 a 8%), vómito (3 a 7%), pérdida de peso (7%), dolor abdominal (5 a 6%), anorexia (3 a 5%), dispepsia (3 a 4%).

Genitourinarias: infección de vías urinarias (6%), sangrado vaginal (5%), sequedad vaginal (5%), hemorragia vaginal (5%), irritación vaginal (4%).

Hepáticas: transaminasas aumentadas ( $\leq$  3%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor en miembros (10%), mialgia (6 a 7%), fracturas óseas ( $\leq$  6%), densidad mineral ósea disminuida/ osteoporosis (2 a 7%).

Renales: trastorno renal (5%).

Respiratorias: derrame pleural (< 5%).

Misceláneo: infección (7%), gripe (6%), infección viral (5 a 6%).

**Menores a 2% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** reacción anafiláctica, angina, angioedema, aumento del apetito, trombosis arterial, bilirrubina aumentada, visión borrosa, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, catarata, coronariopatía, piel seca, disestesia, cáncer de

endometrio, trastorno proliferativo de endometrio, eritema multiforme, irritación ocular, fiebre, hemiparesis, evento vascular hemorrágico, hepatitis, hipoestesia, irritabilidad, leucopenia, linfopenia, MI, trastorno de la memoria, nerviosismo, palpitaciones, parestesia, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, neoplasia secundaria, estomatitis, taquicardia, alteración del gusto, sed, trombocitopenia, tromboflebitis, evento tromboembólico, evento vascular trombótico, necrólisis epidérmica tóxica, ataque isquémico transitorio, frecuencia urinaria aumentada, urticaria, secreción vaginal, trombosis venosa, xerostomía.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** se desconoce su excreción en la leche materna/ usar con cautela.

**Estabilidad:** almacenar a temperatura ambiente de 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

**Administración:** administrar con o sin alimento.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 984-985.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 740.



## LEUCOVORÍN CÁLCICO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Leucovorín cálcico

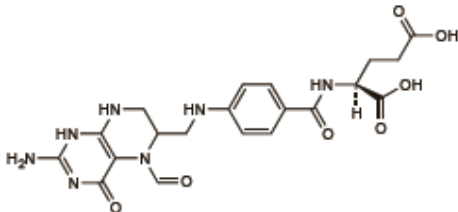
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

N-[4-(2-Amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahydro-4-hidroxipteridin-6-ilmetilamino)benzoil]-L(+)- ácido glutámico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente de rescate (quimioterapia); Agente quimioterapéutico-modulador; Antídoto; Vitamina hidrosoluble.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Antídoto para antagonistas de ácido fólico (metotrexato, trimetoprim, pirimetamina) y tratamiento de rescate después de una dosis elevada de metotrexato; en combinación con fluorouracilo en el tratamiento de cáncer de colon; tratamiento de anemias megaloblásticas cuando el folato es

deficiente en la infancia, esprúe, embarazo y deficiencia nutricional cuando no es posible el tratamiento con folato.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento cofactor auxiliar en toxicidad por metanol.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Una forma reducida de ácido fólico, el leucovorín aporta el cofactor necesario bloqueado por metotrexato. El leucovorín compite de manera activa con metotrexato por sitios de transporte, desplaza al metotrexato de los sitios de unión intracelular, y restaura la actividad de las reservas de folato requeridas para la síntesis de ADN/ARN. Estabiliza la unión de 5-dUMP y sintetasa de timidilato, lo que aumenta la actividad del fluorouracilo.

Tratamiento de toxicidad por metanol: el ácido fórmico (metabolito tóxico del metanol) normalmente se metaboliza a dióxido de carbono y agua por la deshidrogenasa 10-formiltetrahidrofolato después de unirse al tetrahidrofolato. La administración de una fuente de tetrahidrofolato puede ayudar al organismo a eliminar el ácido fórmico.





## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Absorción: oral, IM: se absorbe bien.

Metabolismo: mucosa intestinal y hepático a 5-metil-tetrahidrofolato (5MTHF; activo).

Biodisponibilidad: saturable a dosis orales mayores de 25 mg; 25 mg (97%), 50 mg (75%), 100 mg (37%).

Vida media, eliminación: aproximadamente 4 a 8 h.

Tiempo de concentración máxima: oral: aproximadamente 2 h; IV: folatos totales: 10 min; 5MTHF: aproximadamente 1 h.

Excreción: orina (principalmente); heces.

## DOSIS<sup>1</sup>:

Niños y adultos:

Sobredosis de antagonista débil de ácido fólico (p. ej., trimetoprim, pirimetamina): oral: 5 a 15 mg/día.

Anemia megaloblástica deficiente en folato: IM:  $\leq 1$  mg/día.

Dosis elevada de metotrexato a dosis de rescate: inicial: oral, IM, IV: 15 mg (aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>); iniciar 24 h después de empezar la infusión de metotrexato; continuar cada 6 h con 10 dosis, hasta que la concentración de metotrexato sea menor a 0.05 micromo/L. Ajustar dosis como sigue:

Eliminación normal de metotrexato: oral, IM, IV: 15 mg cada 6 h.

Eliminación temprana retardada de metotrexato: IV: 150 mg cada 3 h hasta que la concentración de metotrexato sea menor a 1

micromo/L, después 15 mg cada 3 h hasta que la concentración de metotrexato sea menor a 0.05 micromo/L.

Sobredosis de metotrexato: Nota: la cantidad administrada de leucovorín debe ser igual a la administrada de manera inadvertida de metotrexato.

IV: 1 mg por mg de metotrexato administrado de manera inadvertida; se han suministrado 100 a 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 a 6 h; administrar hasta que las concentraciones de metotrexato disminuyan a una concentración deseada o más si las concentraciones de metotrexato no se logran o si el paciente tiene disfunción renal o almacenamiento en tercer espacio (ascitis, derrame pleural).

Un nomograma de rescate puede ser útil con leucovorín en pacientes con cáncer que reciben elevadas dosis de metotrexato con base en la concentración a 48 h de metotrexato. Concentración de metotrexato:

$\geq 80$  micromol/L: 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 6 h.

$\geq 8$  a  $< 80$  micromol/L: 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 h.

$\geq 2$  a  $< 8$  micromol/L: 10 mg/m<sup>2</sup> cada 3 h.

$\geq 0.1$  a 2 micromol/L: 10 mg/m<sup>2</sup> cada 6 h.

No se aconseja el uso de leucovorín IT.

Tratamiento con cofactor en la toxicidad por metanol (uso no autorizado): IV: 1 mg/kg (dosis máxima: 50 mg) en 30 a 60 min cada 4 a 6 h. Continuar el tratamiento hasta que el metanol y el ácido fórmico se hayan eliminado por completo.



**Adultos:**

Cáncer colorrectal (también referirse a los regímenes de combinación):

IV: 200 mg/m<sup>2</sup> en por lo menos 3 min (usado en combinación con fluorouracilo 370 mg/m<sup>2</sup>).

o

IV: 20 mg/m<sup>2</sup> (usado en combinación con fluorouracilo) 425 mg/m<sup>2</sup>).

Toxicidad por pemetrexed (dosis no autorizada): IV: se usaron 100 mg/m<sup>2</sup> 1 vez, seguido de 50 mg/m<sup>2</sup> cada 6 h durante 8 días por leucopenia CTC grado 4  $\geq$  3 días; neutropenia CTC grado 4, sangrado asociado con trombocitopenia grado 3, o grado 3 o mucositis 4.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Anemia perniciosa o anemias megaloblásticas deficientes en vitamina B<sub>12</sub>.

**Precauciones:**

Cuando se use para el tratamiento de sobredosis accidental de un antagonista débil de ácido fólico, administrar tan pronto como sea posible. Cuando se use para el tratamiento de sobredosis de metotrexato, administrar tan pronto como sea posible. No esperar por los resultados de una concentración de metotrexato. Cuando se administre como tratamiento de rescate de metotrexato, vigilar las concentraciones en suero de éste para determinar la dosis y duración del tratamiento con leucovorín. Puede ser necesario aumentar la

dosis o prolongar la administración en situaciones en las que la excreción de metotrexato puede retrasarse (p. ej., ascitis, derrame pleural, insuficiencia renal, hidratación inadecuada); el leucovorín nunca se debe administrar de manera intratecal. Se ha reportado la combinación de leucovorín y sulfametoxazol-trimetoprim para el tratamiento agudo de PCP en pacientes con VIH que ocasiona aumento de las tasas de falla del tratamiento. El leucovorín puede incrementar la toxicidad del 5-fluorouracilo; puede ser necesario disminuir la dosis de este último.

Polvo para inyección: cuando se requieren dosis mayores a 10 mg/m<sup>2</sup>, reconstituir con agua estéril para inyección, no una solución que contenga alcohol bencílico.

Inyección: debido al contenido de calcio, no administrar soluciones IV a una velocidad mayor a 160 mg/min.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

**Aumento del efecto/toxicidad**

Leucovorín cálcico puede incrementar las concentraciones/ efectos de: capecitabina; fluorouracilo; gflourouracilo (sistémico); fluorouracilo (tópico).

**Disminución del efecto**

Leucovorín cálcico puede disminuir las concentraciones/ efectos de: fenitoína; fenobarbital; primidona; raltitrexed; trimetoprim.



### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida. Las toxicidades (sobre todo toxicidad gastrointestinal) de fluorouracilo son más elevadas cuando se usa en combinación con leucovorín.

Dermatológicas: exantema, prurito, eritema, urticaria.

Hematológicas: trombocitosis.

Respiratorias: sibilancias.

Misceláneas: reacciones alérgicas, reacciones anafilactoides.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ usar con cautela.

**Estabilidad:**

Polvo para inyección: almacenar a temperatura ambiente de 25°C. Proteger de la luz. Reconstituir con SWFI o BWFI; diluir en 100 a 1000 mL de NS, D5W para infusión. Cuando se requieren dosis mayores a 10 mg/m<sup>2</sup>, reconstituir con agua estéril para inyección, y no con una solución que contenga alcohol bencílico. Las soluciones reconstituidas con agua bacteriostática para inyección USP deben utilizarse en un periodo de 7 días. Las soluciones reconstituidas con SWFI deben usarse de inmediato. La mezcla parenteral es estable durante 24 h cuando se almacena a temperatura ambiente (25°C) y durante 4 días cuando se guarda bajo refrigeración (4°C).

Solución para inyección: antes de la dilución, almacenar los frascos bajo refrigeración a 2 a 8°C. Proteger de la luz.

Tableta: almacenar a temperatura ambiente de 15 a 30°C.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 985-986.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1943

## LEVETIRACETAM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Levetiracetam

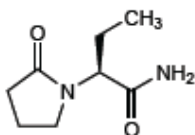
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(S)-2-(2-Oxopirrolidin-1-il)butanamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Anticonvulsivante, misceláneo.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Auxiliar en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial, mioclónicas, o tónico clónicas generalizadas primarias.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El mecanismo preciso por el cual el levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico se desconoce. Sin embargo, numerosos estudios han sugerido que el mecanismo puede involucrar uno o más de los siguientes efectos farmacológicos centrales: inhibición de los canales

de calcio tipo N dependientes de voltaje; facilitación del inhibidor gabaérgico de la transmisión por medio de desplazamiento de moduladores negativos; reducción del retraso de la corriente rectificadora de potasio; y/o unión de las proteínas sinápticas que modulan la liberación de neurotransmisor.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** oral: rápida y casi completa.

**Distribución:** Vd: similar a la cantidad total de agua corporal.

**Unión a proteínas:** menor a 10%.

**Metabolismo:** no extenso; principalmente por hidrólisis enzimática; forma metabolitos (inactivos).

**Biodisponibilidad:** 100%.

**Vida media, eliminación:** aproximadamente 6 a 8 h; tableta de liberación prolongada: aproximadamente 7 h; vida media aumentada en disfunción renal.

**Tiempo de concentración máxima, plasma:** oral: liberación inmediata: aproximadamente 1 h; liberación prolongada: aproximadamente 4 h.

**Excreción:** orina (66% como fármaco sin cambio).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Niños 4 a 15 años: convulsiones de inicio parcial: liberación inmediata: 10 mg/kg/dosis administradas 2



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



veces/día; puede incrementar cada 2 semanas en 10 mg/kg/día a un máximo de 30 mg/kg/dosis 2 veces/día.

Niños 6 a 15 años: convulsiones tonicoclónicas: liberación inmediata: inicial: dosis de 10 mg/kg administrada 2 veces/día; se puede incrementar cada 2 semanas en 10 mg/kg/dosis a la dosis recomendada de 30 mg/kg 2 veces/día. No se ha establecido la eficacia de la dosis mayor a 60 mg/kg/día.

Niños  $\geq$  16 años y adultos: convulsiones mioclónicas: liberación inmediata: inicial: 500 mg 2 veces/día; se puede incrementar cada 2 semanas en 500 mg/dosis a la dosis recomendada de 1500 mg 2 veces/día. No se ha establecido la eficacia de las dosis mayores a 3000 mg/día.

Niños  $\geq$  16 años y adultos: Convulsión de inicio parcial: Liberación inmediata: inicial: 500 mg 2 veces/día; puede incrementar cada 2 semanas en 500 mg/dosis a un máximo de 1500 mg 2 veces/día. Se han usado dosis mayores de 3000 mg/día en ensayos; sin embargo, no hay evidencia de aumento de beneficio.

Liberación prolongada: inicial: 1000 mg 1 vez/día; puede incrementar cada 2 semanas en 1000 mg/día a un máximo de 3000 mg 1 vez/día.

Convulsiones tonicoclónicas: liberación inmediata: inicial: 500 mg 2 veces/día; puede aumentarse cada 2 semanas en 500 mg/dosis a la dosis recomendada de 1500 mg 2 veces/día. La eficacia de las dosis mayores a 3000 mg/día no se ha establecido.

Trastorno bipolar (uso no autorizado): liberación inmediata: inicial: 500 mg 2 veces/día; si se tolera, incrementar 500 mg 2 veces/día; la dosis se puede aumentar cada 3 días hasta alcanzar la deseada de 3000 mg/día; máximo: 4000 mg/día.

Adultos: dosis de carga (no autorizada): liberación inmediata: inicial de 1500 a 2000 mg se ha tolerado bien, aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de carga.

IV: niños  $\geq$  16 años y adultos: convulsión de inicio parcial: inicial: 500 mg 2 veces/día; puede incrementarse cada 2 semanas en 500 mg/dosis a un máximo de 1500 mg 2 veces/día. Se ha usado una dosis mayor de 3000 mg/día en ensayos; sin embargo, no hay evidencia de que aumente el beneficio.

**Nota:** cuando se cambie de fórmula oral a IV, la dosis diaria total debe ser la misma.

**Ajuste de dosis en disfunción renal: adultos:**

*Liberación inmediata y fórmulas IV:*  
Clcr > 80 mL/min: 500 a 1500 mg cada 12 h.

Clcr 50 a 80 mL/min: 500 a 1000 mg cada 12 h.

Clcr 30 a 50 mL/min: 250 a 750 mg cada 12 h.

Clcr < 30 mL/min: 250 a 500 mg cada 12 h.

Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis: 500 a 1000 mg cada 24 h; se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg después de la diálisis.



**Tabletas de liberación prolongada:**  
Clcr > 80 mL/min: 1000 a 3000 mg cada 24 h.  
Clcr 50 a 80 mL/min: 1000 a 2000 mg cada 24 h.  
Clcr 30 a 50 mL/min: 500 a 1500 mg cada 24 h.  
Clcr < 30 mL/min: 500 a 1000 mg cada 24 h.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se requiere ajuste.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a levetiracetam o a cualquier componente de la formulación.

**Precauciones:**

Los antiepilépticos se asocian con aumento del riesgo de conductas/pensamientos suicidas con el consumo (sin importar la indicación); se deben vigilar signos/síntomas de depresión en los pacientes, además de tendencias suicidas y otros cambios poco comunes del comportamiento durante el tratamiento e instruirlos para informar de inmediato a su médico si estos síntomas se presentan.

Pueden ocurrir síntomas psicóticos (psicosis, alucinaciones) y síntomas de conducta (incluidos agresión, enojo, ansiedad, despersonalización, depresión, trastorno de la personalidad); la incidencia puede aumentar en niños.

Puede requerirse la reducción de la dosis.

El levetiracetam se debe suspender de manera gradual para minimizar el potencial del aumento de frecuencia de crisis convulsivas. Usar con cautela en disfunción renal; puede ser necesario ajustar la dosis. La debilidad, mareo, y somnolencia ocurren más durante el primer mes de tratamiento. Aunque es raro, se han observado disminuciones de la cuenta de eritrocitos, leucocitos y neutrófilos. No se han establecido la seguridad ni eficacia en niños menores de 4 años de edad (formulación oral) o menores de 16 años (formulación IV y tabletas de liberación prolongada).

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

**Aumento del efecto/toxicidad**

*Levetiracetam puede incrementar las concentraciones/efectos de:* alcohol (etílico); depresores del SNC; metotrimeprazina.

*Las concentraciones/efectos de levetiracetam pueden aumentar por:* metotrimeprazina.

**Disminución del efecto**

*Las concentraciones/efectos de levetiracetam pueden disminuir por:* ketorolaco; ketorolaco (sistémico); mefloquina.

**EFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

**Mayores a 10%:**

Sistema nervioso central: síntomas de comportamiento (agitación,



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



agresión, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de personalidad: adultos 5 a 13%; niños 5 a 38%), somnolencia (8 a 23%), cefalea (14%), hostilidad (2 a 12%).

Gastrointestinales: vómito (15%), anorexia (3 a 13%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (9 a 15%).

Respiratorias: faringitis (6 a 14%), rinitis (4 a 13%), tos (2 a 11%).

Misceláneo: lesión accidental (17%), infección (2 a 13%).

#### 1 a 10%.

Cardiovasculares: edema facial (2%).

Sistema nervioso central: fatiga (10%), nerviosismo (4 a 10%), mareo (5 a 9%), trastorno de la personalidad (8%), dolor (6 a 7%), agitación (6%), irritabilidad (6 a 7%), labilidad emocional (2 a 6%), cambios de carácter (5%), depresión (3 a 5%), vértigo (3 a 5%), ataxia (3%), amnesia (2%), ansiedad (2%), confusión (2%).

Dermatológicas: equimosis (4%), prurito (2%), exantema (2%), decoloración de la piel (2%).

Endocrinas y metabólicas: deshidratación (2%).

Gastrointestinales: diarrea (8%), náusea (5%), gastroenteritis (45%), estreñimiento (3%).

Genitourinarias: orina, anomalía (2%).

Hematológicas: disminución de leucocitos (2 a 3%).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor de cuello (2 a 8%), parestesia (25), reflejos aumentados (2%).

Oculares: conjuntivitis (3%), diplopía (2%), ambliopía (2%).

Otícas: dolor de oído (2%).

Renales: albuminuria (4%).

Respiratorias: influenza (5%), asma (2%), sinusitis (2%).

Misceláneo: síndrome tipo influenza (3 a 85), infección viral (2%).

#### Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):

alopecia, anemia, catatonia, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, insuficiencia hepática, hepatitis, leucopenia, LFT anormal, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia (con supresión de médula ósea), síntomas psicóticos, disminución de eritrocitos, intento suicida, comportamiento suicida, ideación suicida, trombocitopenia, pérdida de peso.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** solución oral, tabletas: almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C.

Inyección, solución: almacenar a 25 °C; variaciones permitidas de 15 a 30 °C. La dosis debe diluirse en 100 mL de NS, LR o D<sub>5</sub>W. La mezcla de la solución es estable durante 24 h en bolsas de PVC mantenidas a temperatura ambiente.



**Administración:**

IV: infundir en 15 min.

Oral: puede administrarse sin relación con los alimentos.

Solución oral: se debe administrar con un dispositivo de medición calibrada (no una cucharita o cuchara).

Tableta (liberación inmediata y liberación prolongada): sólo administrar la tableta completa; no triturar, romper o masticar.

**Etanol:** evitar etanol (puede incrementar depresión del SNC).

Handbook. 4th Edition. 2008.  
Pp. 405.

**INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:**

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 h después de la ingestión. Considerar la posibilidad de desintoxicación gástrica si la ingestión es superior a 10g. Terapia de apoyo: Puede requerir asistencia para la depresión respiratoria.

Aumento de la eliminación: Administración de dosis múltiples de carbón activado pueden ser útiles; la hemodiálisis puede eliminar el 50% de la dosis en 4h.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 991-993.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 488.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology





## LEVOFLOXACINO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Levofloxacin

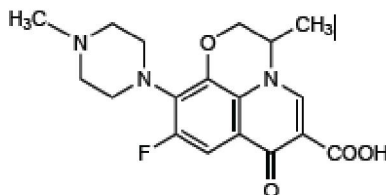
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-ácido carboxílico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antibiótico quinolónico; fluoroquinolona respiratoria.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de neumonía extrahospitalaria, incluidas las cepas resistentes a fármacos múltiples *S. pneumoniae* (MDRSP); neumonía intrahospitalaria; bronquitis crónica (exacerbación bacteriana aguda); sinusitis bacteriana aguda; prostatitis, infección de vías urinarias (no complicada o complicada); pielonefritis aguda; infecciones de

piel o estructuras (no complicada o complicada). Posexposición a carbunco por inhalación.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Diverticulitis, enterocolitis (*Shigella* spp.), epididimitis (no gonocócica), infecciones gonocócicas, infecciones intraabdominales complicadas (en combinación con metronidazol), enfermedad de los legionarios, peritonitis, PID.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

A medida que el enantiomero S (-) de la fluoroquinolona ofloxacin -el levofloxacin- inhibe la ADN-girasa en organismos susceptibles, inhibe la relajación del ADN superhelicoidal y promueve la rotura de las cadenas de ADN. La ADN girasa (topoimerasa II), es una enzima bacteriana esencial que mantiene la estructura superhelicoidal del ADN y que se requiere para la replicación y transcripción del ADN, reparación del ADN, recombinación y transposición.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** rápida y completa.  
**Distribución:** Vd: 74 a 112 L; las concentraciones en LCR son aproximadamente 15% de las concentraciones en suero; se logran concentraciones elevadas en tejidos de la próstata, pulmón y ginecológicos, senos, saliva.



**Unión a proteínas:** aproximadamente 24 a 38%; sobre todo a albumina.

**Metabolismo:** mínimamente hepático.

**Biodisponibilidad:** aproximadamente 99%.

**Vida media, eliminación:** aproximadamente 6 a 8 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** oral: 1 a 2 h.

**Excreción:** orina (aproximadamente 87% como fármaco sin cambio, menos del 5% como metabolitos); heces (menos del 4%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

**Nota:** el tratamiento secuencial (intravenoso a oral) puede ser instituido con base en la valoración del médico.

**Rango usual de dosificación:** adultos: oral, IV: 250 a 500 mg cada 24 h; infecciones graves o complicadas: 750 mg cada 24 h.

**Dosis con indicación específica:**

Niños  $\geq$  6 meses y adultos: oral, IV:

**Carbunco (para inhalación, posexposición):**

$\leq$  50 kg: 8 mg/kg cada 12 h durante 60 días (no exceder 250 mg/dosis), iniciar tan pronto como sea posible después de la exposición.

Adultos: oral, IV:

**Bronquitis crónica (exacerbación bacteriana aguda):** 500 mg cada 24 h por lo menos 7 días.

**Diverticulitis, peritonitis (uso no autorizado):** 750 mg cada 24 h durante 7 a 10 días; emplear tratamiento auxiliar con metronidazol.

**Enterocolitis disentérica, *Shigella* spp. (Uso no autorizado):** 500 mg cada 24 h durante 3 a 5 días.

**Epididimitis no gonocócica (uso no autorizado):** 500 mg 1 vez/día durante 10 días.

**Infección gonocócica (uso no autorizado):**

Cervicitis, uretritis: 250 mg para una dosis con azitromicina o doxiciclina; **Nota:** desde principios de abril del 2007, ya no se recomienda el consumo de fluoroquinolonas para el tratamiento de enfermedad gonocócica no complicada.

Infección diseminada: 250 mg IV 1 vez/día; 24 h después de la mejoría de los síntomas puede cambiar a 500 mg por vía oral cada 24 h para completar el tratamiento total de 7 días; **Nota:** desde principios de abril del 2007, ya no recomienda el consumo de fluoroquinolonas para el tratamiento de enfermedad gonocócica más grave, a menos que no existan otras opciones y la susceptibilidad pueda ser confirmada por medio de cultivo.

**Infección intraabdominal, complicada, extrahospitalaria (en combinación con metronidazol)**

**(uso no autorizado):** IV: 750 mg 1 vez/día durante 4 a 7 días (siempre que la fuente esté controlada). Nota: evitar el uso de sitios donde la susceptibilidad de *E. coli* a las fluoroquinolonas sea menor a 90%.

**Enfermedad pélvica inflamatoria (uso no autorizado):** 500 mg 1 vez/día durante 14 días con o sin metronidazol;

Nota: sólo se recomienda el consumo si el tratamiento estándar con cefalosporina no es posible y la prevalencia comunitaria de



organismos gonocócicos resistentes a la quinolona es baja. La sensibilidad del cultivo debe confirmarse.

**Neumonía:**

Extrahospitalaria: 500 mg cada 24 h durante 7 a 14 días o 750 mg cada 24 h durante 5 días (no se ha establecido la eficacia de un régimen de 5 días para MDRSP).

Intrahospitalaria: 750 mg cada 24 h durante 7 a 14 días.

**Prostatitis (bacteriana crónica):** 500 mg cada 24 h durante 28 días.

**Sinusitis (bacteriana aguda):** 500 mg cada 24 h durante 10 a 14 días o 750 mg cada 24 h durante 5 días.

**Infección en piel y sus estructuras:**

No complicada: 500 mg cada 24 h durante 7 a 10 días.

Complicada: 750 mg cada 24 h durante 7 a 14 días.

**Diarrea del viajero (uso no autorizado):** 500 mg para 1 dosis.

**Infecciones de vías urinarias:**

No complicada: 250 mg 1 vez/día durante 3 días.

Complicada, incluyendo pielonefritis: 250 mg 1 vez/día durante 10 días o 750 mg 1 vez/día durante 5 días.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a levofloxacino, o a cualquier componente de la formulación u otras quinolonas.

**Precauciones:**

**[Advertencia en la caja de EU]: se ha reportado inflamación y/o rotura de tendón con las quinolonas; el riesgo puede**

**umentar con corticosteroides simultáneos, receptores de trasplante de órgano, y en pacientes mayores de 60 años de edad.**

Se ha reportado que en ocasiones la rotura del tendón de Aquiles requiere reparación quirúrgica; pero también se ha reportado en otros sitios (p.ej. manguito de los rotadores, bíceps). La actividad física intensa, la artritis reumatoide y la disfunción renal pueden ser un factor de riesgo independiente para la tendinitis. Suspender al primer signo de inflamación de tendón o dolor. Puede ocurrir incluso después de interrumpir el tratamiento. Usar con cautela en pacientes con artritis reumatoide; puede incrementar el riesgo de rotura de tendón. Sólo se recomienda el uso sistémico en niños menores de 18 años de edad para la prevención de carbunco por inhalación (después de la exposición); se ha observado aumento de la incidencia de trastornos musculoesqueléticos (p. ej. artralgia, rotura de tendón) en niños; puede ocurrir estimulación del SNC (escalofríos con temblor, inquietud, confusión, y muy rara vez alucinaciones o crisis convulsivas). El potencial para convulsionar, aún cuando es muy raro, puede aumentar con el consumo simultáneo de tratamiento con AINES. Utilizar con precaución en individuos con riesgo de crisis convulsivas, con trastornos del SNC conocidos o sospechados o disfunción renal. Evitar la luz solar prolongada y tomar precauciones para limitar la exposición (p.ej. ropa muy floja, cremas bloqueadoras);



puede ocasionar graves reacciones de fototoxicidad. Interrumpir si ocurre fotosensibilidad.

Se han reportado casos raros de taquicardia ventricular polimorfa en pacientes que consumen levofloxacino. Usar con cautela en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia, o quienes tienen un tratamiento concurrente con antiarrítmicos clase Ia o clase III.

Han ocurrido graves reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, durante el tratamiento con quinolonas. Pueden estar presentes las reacciones como síntomas atípicos alérgicos después de una dosis única, o puede manifestarse como eventos dermatológicos idiosincráticos graves, vasculares, pulmonares, renales, hepáticos y/o hematológicos, casi siempre después de dosis múltiples. El fármaco debe suspenderse si surge exantema u otros síntomas.

El consumo prolongado puede resultar en superinfección micótica o bacteriana, incluidos *C. difficile* asociado con diarrea (CDAD) y colitis pseudomembranosa; se ha observado CDAD > 2 meses de tratamiento posantibiótico. Se han notado neuropatías periféricas ligadas al consumo de levofloxacino; suspender si aparece entumecimiento, hormigueo o debilidad.

Las quinolonas pueden exacerbar la miastenia grave. Se ha reportado hepatotoxicidad grave (incluso

hepatitis aguda y letalidades) sin relación con hipersensibilidad. Los pacientes ancianos pueden estar en mayor riesgo. Interrumpir el tratamiento de inmediato si ocurren signos y síntomas de hepatitis. Rara vez ocurren reacciones hemolíticas con el consumo de quinolonas en pacientes con deficiencia de G6PD latente o actual.

Las fluoroquinolonas se han asociado con el desarrollo de hipoglucemia grave, en ocasiones letal, con más frecuencia en ancianos diabéticos, pero también en pacientes sin diabetes. Esto ocurre a menudo con gatifloxacino (ya no está disponible para vía sistémica) pero puede ocurrir con menor frecuencia con otras quinolonas.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Levofloxacino (sistémico) puede incrementar las concentraciones/efectos de: corticosteroides (sistémicos); droneradona; pimozida; agentes que prolongan QTc; quinina; sulfonilureas; tetrabenazina; tioridazina; antagonistas de la vitamina K; ziprasidona.

Las concentraciones/efectos de levofloxacino (sistémico) pueden estar aumentados por: alfuzosina; arteméter; cloroquina; ciprofloxacino; ciprofloxacino (sistémico); gadobutol; insulina; lumefantrina; nilotinib; agentes



antiinflamatorios no esteroideos;  
probenecid; quinina.

#### **Disminución del efecto**

Levofloxacin (sistémico) puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; micofenolato; sulfonilureas; vacuna antiofídica.

Las concentraciones/efectos de levofloxacin (sistémico) pueden estar disminuidos por: antiácidos; sales de calcio; didanosina; sales de hierro; sales de magnesio; quinapril; sevelamer; sucralfato; sales de zinc.

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Se puede dar un resultado falso-positivo para opiáceos por análisis de orina inmunoensayo.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

##### **1 a 10%:**

Cardiovasculares: dolor torácico (1%), edema (1%).

Sistema nervioso central: cefalea (6%), insomnio (4%), mareo (3%), fatiga (1%), dolor (1%).

Dermatológicas: exantema (2%), prurito (1%).

Gastrointestinales: náusea (7%), diarrea (5%), estreñimiento (3%), dolor abdominal (2%), dispepsia (2%), vómito (2%).

Genitourinarias: vaginitis (1%).

Locales: reacción en el sitio de inyección (1%).

Respiratorias: faringitis (4%), disnea (1%).

Misceláneo: candidiasis (1%).

#### **Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

insuficiencia renal aguda, agitación, agranulocitosis; reacción alérgica (que incluye anafilaxia, angioedema, neumonitis, exantema, neumonitis, y enfermedad del suero); reacción anafilactoide, arritmia (incluidas taquicardia auricular/ ventricular/ fibrilación y taquiarritmia helicoidal), anemia aplásica, artralgia, ascitis, bradicardia, broncoespasmo, carcinoma, insuficiencia cardiaca, colecistitis, colelitiasis, confusión, depresión, anomalías del ECG, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, hemorragia GI, granulocitopenia, alucinación, bloqueo cardiaco, anemia hemolítica, hemoptisis, hiper/hipoglucemia, hiperpotasemia, hipercinesias, hiper/hipotensión, infección, INR aumentada, obstrucción intestinal, hipertensión intracraneal, contracciones musculares involuntarias, ictericia, leucocitosis, leucopenia, leucorrea, linfadenopatía, MI, migraña, insuficiencia orgánica múltiple, mialgia, nefritis (intersticial), palpitación, pancreatitis, pancitopenia, parálisis, parestesia, neuropatía periférica, fotosensibilidades (< 0.1%), derrame pleural, neumonitis, hipotensión postural, tiempo de protombina aumentado/disminuido, colitis pseudomembranosa, psicosis, edema pulmonar, embolia pulmonar, púrpura, prolongación de QTc, depresión no dérmico, somnolencia, trastorno del lenguaje, síndrome de Stevens-Johnson, estupor, intento/ideación suicida,



síncope, tendonitis, rotura de tendón, edema de la lengua, necrólisis epidérmica tóxica, transaminasas aumentadas, trombocitemia, trombocitopenia, escalofríos con temblor, urticaria, anomalía de leucocitos.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:**

Solución para inyección:

Frasco: almacenar a temperatura ambiente. Proteger de la luz. Cuando se diluyen en 5 mg/mL en un líquido IV compatible, la solución es estable durante 72 h cuando se almacena a temperatura ambiente; estable durante 14 días cuando se guarda en refrigeración. Cuando se congela, es estable durante 6 meses; no volver a congelar. No usar en horno de microondas para descongelar ni por baño de inmersión.

Premezclada: almacenar a  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; no congelar. La breve exposición a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  no afecta el producto. Proteger de la luz.

Tableta, solución oral: almacenar a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; variaciones permitidas de 15 a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Administración:**

Oral: suministrar las tabletas sin relación con los alimentos. Administrar la solución oral 1 h antes o 2 h después de los alimentos. Mantener hidratación adecuada del paciente para prevenir cristaluria.

IV: infundir 250 a 500 mg IV de solución en un período de 60 min; administrar 750 mg IV de solución en un período de 90 min. Una infusión muy rápida puede dar lugar a hipotensión. Evitar la administración a través de una venoclisis con una solución que contenga cationes multivalente (p.ej. magnesio, calcio). Mantener la hidratación adecuada del paciente para prevenir cristaluria.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 995-997.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 292.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 406-407.

## LEVONORGESTREL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Levonorgestrel

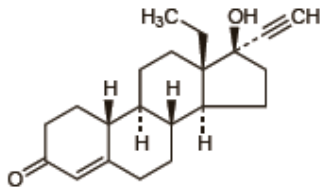
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(-)-13β-Etil-17β-hidroxi-18,19-dinor-17α-preg-4-en-20-in-3-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Anticonceptivo; Progestina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Dispositivo intrauterino (DIU): prevención del embarazo; tratamiento de sangrado abundante en mujeres que eligen el DIU como anticonceptivo.

Oral: anticoncepción de urgencia después de coito no protegido o posible falla anticonceptiva.

**Uso no autorizado/ de investigación.** DIU: protección contra hiperplasia del endometrio en mujeres posmenopáusicas que consumen estrógeno.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El embarazo se puede evitar por numerosos mecanismos: espesamiento del moco cervical, que impide el paso de espermias hacia el útero y la supervivencia de espermatozoides; inhibición de la ovulación por medio de un mecanismo hipotalámico de retroalimentación negativa, que da lugar a la reducción de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH); e inhibición de la implantación. El levonorgestrel no es efectivo una vez que el proceso de implantación ha iniciado.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Duración:** dispositivo intrauterino: hasta 5 años.

**Absorción:** oral: rápida y completa.

**Distribución:** Vd: aproximadamente 1.8 L/kg.

**Unión a proteínas:** muy ligada a la albúmina (aproximadamente 50%) y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (aproximadamente 47%).

**Metabolismo:** a metabolitos inactivos.

**Vida media, eliminación:** oral: aproximadamente 24 h.

**Tiempo de concentración máxima:** oral: aproximadamente 2 h.

**Excreción:** orina (45%); heces (32%).



## DOSIS<sup>1</sup>:

Adultos: mujeres:

Prevención del embarazo a largo plazo, tratamiento de sangrado menstrual abundante: dispositivo intrauterino: para insertar en la cavidad uterina; se debe insertar en un periodo de 7 días del inicio de la menstruación o justo después del primer trimestre de un aborto; libera 20 µg levonorgestrel/día durante 5 años. Se puede retirar o reemplazar con una nueva unidad en cualquier momento durante el ciclo menstrual; no dejar ningún dispositivo en el sitio por más de 5 años.

Anticoncepción de urgencia: oral: puede administrarse en cualquier momento durante el ciclo menstrual: 1 tableta de 0.75 mg tan pronto como sea posible en un periodo de 72 h de coito no protegido; tomar una segunda tableta de 0.75 mg 12 h después de la primera dosis.

o 1 tableta de 1.5 mg tan pronto como sea posible en un periodo de 72 h de coito no protegido.

Ancianos: no está indicado para administrar a mujeres posmenopáusicas.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** la seguridad y la eficacia no se han establecido.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se han establecido la seguridad y la eficacia; el uso de dispositivo intrauterino está contraindicado en hepatopatía o tumor hepático.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al levonorgestrel o a cualquier componente de la formulación; embarazo.

### Contraindicaciones específicas adicionales del producto:

Dispositivo intrauterino: anomalía uterina congénita o adquirida, enfermedad inflamatoria pélvica aguda, antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica (a menos que haya habido un embarazo intrauterino subsiguiente), endometritis posparto o aborto infectado en los 3 meses anteriores, neoplasia uterina o cervical conocida o sospechada, Papanicolau no resuelto/anormal, cervicitis o vaginitis aguda no tratada, enfermedades en las cuales aumenta la susceptibilidad a infecciones pélvicas, DIU no extraído, sangrado uterino anormal no diagnosticado, enfermedad hepática activa o tumores hepáticos, carcinoma de glándula mamaria actual o conocido, o sospechado.

Oral: no se sabe si las mismas contraindicaciones asociadas a los anticonceptivos con progestina sola a largo plazo se justifican para la administración de levonorgestrel y el régimen de urgencia de 2 dosis. El antecedente de embarazo ectópico no es contraindicación para la administración de anticoncepción de urgencia.

### Precauciones:

Estos productos no protegen contra la infección por VIH u otras enfermedades de transmisión





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



sexual. Se pueden alterar los patrones de sangrado menstrual con el uso del dispositivo intrauterino; se debe considerar la posibilidad de embarazo si no se presenta la menstruación en un período de 6 semanas del período menstrual previo. Si continúan las irregularidades hemorrágicas por el consumo prolongado, deben efectuarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar alteración del endometrio. El aumento del sangrado menstrual puede indicar la expulsión parcial o completa del DIU. Si ocurre expulsión, reemplazar el dispositivo en un lapso de 7 días una vez que se descarte el embarazo. Cuando se administre la tableta puede ocurrir manchado de sangre después de tomarla; considerar la posibilidad de embarazo si la menstruación se retrasa más de 7 días del período menstrual esperado.

Las pacientes que toman anticonceptivos con progestina y presentan dolor abdominal en cuadrantes inferiores deben ser valoradas por atresia folicular y embarazo ectópico. Usar con cautela en pacientes con embarazo ectópico previo; las mujeres con embarazo ectópico previo; cirugía tubárica o infección pélvica pueden estar en riesgo de embarazo ectópico. Considerar la posibilidad de embarazo ectópico cuando se presente dolor abdominal o sangrado vaginal en mujeres con amenorrea previa. Las pacientes que reciben medicamentos inductores de enzima hepática deben ser valoradas para un

método alternativo de anticoncepción. Pueden tener efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa; usar con cautela en diabéticas. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en disfunción hepática. No está indicada para administrar a mujeres posmenopáusicas.

La administración de la combinación de anticonceptivos se ha asociado con un ligero incremento en la frecuencia de cáncer de la glándula mamaria, sin embargo, los estudios no son consistentes. La información es insuficiente para determinar si los anticonceptivos sólo de progestina también incrementan el riesgo. El uso del dispositivo intrauterino está contraindicado en pacientes que tienen o han tenido cáncer de glándulas mamarias. El riesgo de efectos cardiovasculares colaterales aumenta en mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados con estrógeno o son fumadoras, sobre todo aquellas mayores de 35 años de edad. El riesgo relativo de anticonceptivos sólo de estrógeno no se ha establecido. Aconsejar a las mujeres que toman anticonceptivos y que fuman a abandonar el tabaquismo.

**Formulación adicional-alertas específicas:**

Dispositivo intrauterino: la inserción debe efectuarla un médico entrenado. Mayor incidencia de septicemia estreptocócica del grupo A e inflamación pélvica (puede ser asintomática). El riesgo más elevado de enfermedad inflamatoria



pélvica es en un lapso de 20 días de la inserción; el riesgo aumenta con parejas sexuales múltiples. Puede perforar el útero o cuello uterino; el riesgo de perforación aumenta en mujeres lactantes. Si ocurre perforación puede sobrevenir embarazo; la detección tardía de perforación puede resultar en migración del DIU fuera de la cavidad uterina. La penetración parcial o incrustación en el miometrio puede disminuir la efectividad y dar lugar a que sea difícil la extracción. Usar con cautela en pacientes con coagulopatía o que toman anticoagulantes. Utilizar con precaución en aquellos con cardiopatía congénita u otras enfermedades cardiacas que puedan incrementar el riesgo de endocarditis infecciosa durante la inserción del dispositivo (puede requerirse antibióticos como medida profiláctica durante la inserción del dispositivo). Puede ocurrir bradicardia o síncope durante la inserción o extracción del dispositivo intrauterino. El dispositivo se debe extraer por las siguientes razones: sangrado que ocasiona anemia; si la paciente o su pareja es VIH positivo o adquiere una enfermedad de transmisión sexual; infección pélvica, endometritis, actinomicosis genital sintomática; dolor pélvico refractario; dolor durante el coito; cáncer de endometrio o cervical; perforación uterina o cervical; embarazo. Remover los dispositivos incrustados. Usar con cautela o considerar la extracción del dispositivo intrauterino si ocurre cualquiera de las siguientes situaciones por primera vez durante

el tratamiento; migraña, cefalea intensa, ictericia, marcado aumento de la presión arterial, arteriopatía grave (p.ej. evento vascular cerebral, MI). Su uso está contraindicado en pacientes con vaginitis o cervicitis. Posponer la inserción hasta después del tratamiento completo de la infección y que la causa de cervicitis no se deba a gonorrea o clamidia.

Tableta oral: no es para uso rutinario de anticoncepción y no interrumpe un embarazo existente.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Levonorgestrel puede incrementar las concentraciones/ efectos de: benzodiazepinas (metabolizadas por oxidación); selegilina; ácido tranexámico; voriconazol.

Las concentraciones/efectos de levonorgestrel pueden estar aumentados por: hierbas (propiedades progénicas); voriconazol.

#### **Disminución del efecto**

Levonorgestrel puede disminuir las concentraciones/efectos de: antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de levonorgestrel pueden estar disminuidos por: acitretina; aminoglutetimida; aprepitant; arteméter; barbitúricos; secuestradores del ácido biliar; bosentán; carbamazepina; inductores CYP3A4 (fuerte);



deferasirox; felbamato;  
fosaprepitant; griseofulvina;  
lamotrigina; micofenolato;  
oxcarbazepina; fenitoína; derivados  
del ácido retinoico; derivados de  
rifampicina; hierba de San Juan;  
topiromato.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Concentraciones disminuidas de globulina fijadora de hormonas sexuales; concentraciones de tiroxina disminuidas (leve); aumento de la captación de triyodotironina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Dispositivo intrauterino:

##### Mayores a 5%:

Sistema nervioso central: cefalea/ migraña (8%); depresión (6%).

Dermatológicas: acné (7%).

Endocrinas y metabólicas: amenorrea (24; 20% a 1 año), folículos hipertrofiados (12%), menorragia (6%), dolor en mamas/ hipersensibilidad (5%), quistes ováricos.

Gastrointestinales: dolor abdominal (12%).

Genitourinarias: alteraciones del sangrado uterino/ vaginal (52%), sangrado/ manchas de sangre intermenstrual (23%), dolor pélvico (13%), leucorrea (5%).

Misceláneo: embarazo ectópico ( $\leq$  50%), expulsión del DIU (5%).

**Menores a 5% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** distensión abdominal,

alopecia, anemia, angioedema, dolor de espalda, cervicitis, rotura del dispositivo, dismenorrea, disparenuria, eccema, edema, inserción fallida, hirsutismo, hipertensión, libido disminuida, náusea, nerviosismo, prurito, exantema, septicemia, urticaria, vaginitis, aumento de peso.

#### Tabletas orales:

##### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: fatiga (13 a 17%), cefalea (10 a 17%), desvanecimiento (10 a 11%).

Endocrinas y metabólicas: sangrado menstrual más abundante (14 a 31%), sangrado menstrual menos abundante (12%), hipersensibilidad de glándulas mamarias (8 a 11%).

Gastrointestinales: náusea (14 a 23%), dolor abdominal (13 a 18%).

##### 1 a 10%:

Endocrinas y metabólicas: retraso de menstruaciones (5%).

Gastrointestinales: vómito (6%), diarrea (5%).

Poscomercialización y/o informes de casos: dismenorrea, irregularidades menstruales, oligomenorrea, dolor pélvico.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ Usar con cautela (la APP lo clasifica como "compatible").



**Estabilidad:** almacenar a temperatura ambiente de 20 a 25 °C.

**Administración:**

Dispositivo intrauterino: insertar en la cavidad uterina a una profundidad de 6 a 10 cm, con el dispositivo proporcionado; no forzar dentro del útero.

Oral: considerar repetir la dosis si ocurre vómito en un lapso de 2 h.

**INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

El tratamiento incluye la eliminación de todas las cápsulas implantadas. En la ingestión aguda única, los efectos tóxicos agudos son poco probables. En la exposición durante el embarazo, sugieren desintoxicación por emesis antes de cumplirse 30 minutos de la ingesta o lavado gástrico antes de cumplirse 1 hora de la ingesta, seguido de carbón activado.

**REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 999-1001.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2121.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 407-

## LEVOTIROXINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Levotiroxina

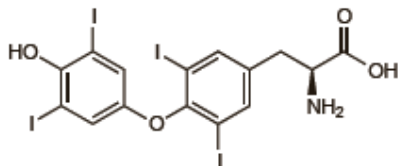
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4-O-(4-hidroxi-3,5-di-iodofenil)-3,5-di-iodo-L-tirosina hidrato sódico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Producto tiroideo

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de reemplazo o suplementario en hipotiroidismo, supresión fisiológica de TSH.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Tratamiento de donadores potenciales de órganos hemodinámicamente inestables para aumentar la cantidad de órganos disponibles para trasplante.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La levotiroxina ( $T_4$ ) es una forma sintética de tiroxina, una hormona endógena secretada por la glándula tiroides.  $T_4$  es convertida a su metabolito activo, L-triiodotironina ( $T_3$ ). Después las hormonas tiroideas ( $T_4$  y  $T_3$ ) se unen a las proteínas receptoras de la tiroides en los núcleos de las células y ejercen efectos metabólicos por medio del control de la transcripción de ADN y síntesis de proteínas; están involucradas en el metabolismo normal, el crecimiento y desarrollo; promueven la gluconeogénesis, incrementan la utilización y movilización de reservas de glucógeno, y estimulan la síntesis proteica, incrementan la tasa metabólica basal.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** terapéutico: oral: 3 a 5 días; IV: 6 a 8 h.

**Efecto máximo:** IV: 24 h.

**Absorción:** oral: errática (40 a 80%); pueden estar disminuidas por la edad, alimentos y medicamentos específicos.

**Unión a proteínas:** mayor a 99% unido a las proteínas plasmáticas incluidos la globulina fijadora de tiroxina, prealbúmina fijadora de tiroxina y albúmina.

**Metabolismo:** hepático a triiodotironina (activa);  $T_4$  desyodación en riñón y periferia; también ocurre glucuronidación/



conjugación; se somete a recirculación enterohepática.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 2 a 4 h.

**Vida media, eliminación:** eutoroidea: 6 a 7 días; hipotiroidea: 9 a 10 días; hipertiroidea: 3 a 4 días.

**Excreción:** orina (principal vía de eliminación; disminuye con la edad); heces (aproximadamente 20%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Ajustar la dosis con base en la respuesta clínica y parámetros de laboratorio.

Oral:

Recién nacidos, lactantes y niños: hipotiroidismo: dosis diaria con base en peso corporal y edad como se señala a continuación:

0 a 3 meses: 10 a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; si el lactante está en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, usar dosis inicial menor de 25  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; si T4 inicial en suero es muy bajo (menor a 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) comenzar el tratamiento con una dosis más elevada 50  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

3 a 6 meses: 8 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  o 25 a 50  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

6 a 12 meses: 6 a 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  o 50 a 75  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

1 a 5 años: 5 a 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  o 75 a 100  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

6 a 12 años: 4 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  o 100 a 125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Mayores a 12 años: 2 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  o  $\geq 150 \mu\text{g}/\text{día}$ .

Crecimiento y pubertad completos: 1.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; referirse a la dosis para adulto.

Modificaciones de la dosis:

La hiperactividad en niños mayores puede minimizarse al iniciar con  $\frac{1}{4}$  de la dosis recomendada e incrementar cada semana con esa cantidad hasta lograr la dosis completa (4 semanas).

Tratar a niños con hipotiroidismo grave o crónico grave con 25  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; ajustar dosis a 25  $\mu\text{g}$  cada 2 a 4 semanas.

Adultos (incluidos los niños en quienes el crecimiento y pubertad están completos, adultos sanos menores a 50 años de edad, y mayores que han sido tratados recientemente por hipotiroidismo sólo por pocos meses):

Hipotiroidismo: aproximadamente 1.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; las dosis usuales son  $\leq 200 \mu\text{g}/\text{día}$  (promedio: 100 a 125  $\mu\text{g}/\text{día}$  [adulto 70 kg]); dosis  $\geq 300 \mu\text{g}/\text{día}$  son raras (considerar mala adaptabilidad, malabsorción y/o interacciones medicamentosas). Ajustar la dosis cada 6 semanas.

Pacientes mayores a 50 años o con cardiopatía: referirse a la dosis para ancianos.

Hipotiroidismo grave: inicial: 12.5 a 25  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; ajustar dosis a 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  cada 2 a 4 semanas según sea conveniente.

Mixedema: los agentes para el mixedema no están recomendados: referirse a dosis IV.

Hipotiroidismo subclínico (si se ajusta de manera gradual): 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Supresión de TSH:

Cáncer tiroideo bien diferenciado: muy individualizado; puede ser necesaria una dosis mayor a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para suprimir TSH a  $< 0.1 \text{ mIU/mL}$ .



Nódulos benignos y gota multinodar atóxica: no se recomienda el uso rutinario de T<sub>4</sub> para supresión de TSH en pacientes con nódulos tiroideos benignos. En aquellos considerados candidatos adecuados, el tratamiento nunca debe ser completamente supresor (TSH menor a 0.1 mIU/mL). **Nota:** evitar su uso si TSH ya está suprimida.

Ancianos: hipotiroidismo (los pacientes ancianos pueden requerir < 1 µg/kg/día):

Mayores de 50 años sin cardiopatía o menores de 50 años con cardiopatía: inicial: 25 a 50 µg/día; ajustar dosis con incrementos de 12.5 a 25 µg con intervalos de 6 a 8 semanas según sea necesario.

Mayores de 50 años con cardiopatía: inicial: 12.5 a 25 µg/día; ajustar dosis con incrementos de 12.5 a 25 µg con intervalos de 4 a 6 semanas (muchos clínicos prefieren ajustar con intervalos de 6 a 8 semanas).

**Nota:** los pacientes con hipotiroidismo y cardiopatía combinados deben ser vigilados con cuidado por cambios en la estabilidad.

IM, IV: niños, adultos, ancianos: hipotiroidismo: 50% de la dosis oral.

IV:

Adultos: coma mixedematoso o estupor: 200 a 500 µg, después 100 a 300 µg el siguiente día si es necesario; se deben considerar dosis más bajas en pacientes con cardiopatía.

Ancianos: coma mixedematoso: referirse a la dosis para adulto; pueden ser necesarias dosis más bajas.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la levotiroxina sódica o a cualquier componente de la formulación; MI agudo; tirotoxicosis de cualquier causa; insuficiencia suprarrenal no corregida.

### Precauciones:

**[Advertencia en la caja EU]: los suplementos tiroideos no son efectivos y sí potencialmente tóxicos cuando se administran para el tratamiento de la obesidad o para reducción de peso, sobre todo en pacientes eutiroides. Las dosis elevadas pueden producir efectos tóxicos graves o incluso que amenazan la vida, de manera particular cuando se usan con algún fármaco anorético (p. ej. amins simpaticomiméticas).** El uso habitual de T<sub>4</sub> para supresión de TSH no se recomienda en pacientes con nódulos tiroideos benignos. En aquellos considerados candidatos apropiados, el tratamiento nunca debe ser completamente supresor (TSH < 0.1 mIU/mL). Usar con cautela y reducir la dosis en pacientes con angina de pecho u otra enfermedad cardiovascular; disminuir la dosis inicial. Emplear con precaución en ancianos, puesto que estos pacientes pueden tener comprometidas sus funciones cardiovasculares. Los individuos con insuficiencia suprarrenal mixedema, diabetes mellitus e insípida pueden tener síntomas exagerados o agravados. El



hipotiroidismo crónico predispone a los pacientes a coronariopatía. El tratamiento a largo plazo puede disminuir la densidad mineral ósea.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Levotiroxina puede incrementar las concentraciones/ efectos de: antagonistas de la vitamina K.

#### Disminución del efecto

Levotiroxina puede disminuir las concentraciones/ efectos de levotiroxina pueden disminuir por: secuestradores del ácido biliar; sulfonato de poliestireno cálcico; sales de calcio; carbamazepina; derivados de estrógeno; sales de hierro; orlistat; fenitoína; raloxifeno; rifampicina; sevelamer; sulfonato de poliestireno sódico; sucralfato.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:

Muchos fármacos pueden tener efectos sobre las pruebas de función tiroidea. El embarazo, la hepatitis infecciosa y la porfiria intermitente aguda pueden incrementar las concentraciones de TBG; la nefrosis, la hiponantremia grave, hepatopatía grave y la acromegalia pueden disminuir las concentraciones de TBG.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: angina, arritmia, paro cardíaco, bochorno,

insuficiencia cardíaca, hipertensión, MI, palpitación, pulso aumentado, taquicardia.

Sistema nervioso central: ansiedad, labilidad emocional, fatiga, fiebre, cefalea, hiperactividad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, seudomotor cerebral (niños), crisis convulsivas (raras).

Dermatológicas: alopecia.

Endocrinas y metabólicas: fertilidad trastornada, irregularidades menstruales.

Gastrointestinales: cólicos abdominales, aumento del apetito, diarrea, vómito, pérdida de peso.

Hepáticas: incremento de las funciones hepáticas.

Neuromusculares y esqueléticas: densidad mineral ósea disminuida, escalofríos con temblor, deslizamiento de cabeza femoral de la epífisis (niños).

Respiratorias: disnea.

Misceláneo: diaforesis, intolerancia al calor, hipersensibilidad (a ingredientes inactivos, los síntomas incluyen urticaria, prurito, exantema, bochorno, angioedema, síntomas GI, fiebre, artralgia, enfermedad del suero, sibilancia).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** A.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ compatible.

**Estabilidad:**

Tableta: almacenar a temperatura ambiente de 15 a 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Inyección: almacenar a temperatura ambiente de 15 a 30 °C. Diluir





frascos para inyección con 5 mL de solución salina normal. Las concentraciones reconstituidas para los frascos de 200 y 500 µg son 40 y 100 µg/mL, respectivamente. Agitar bien y usar de inmediato después de reconstituir; desechar cualquier porción sin utilizar.

*Información adicional sobre estabilidad* en jeringas de polipropileno (100 µg/mL en NS) a  $5 \pm 1$  °C es de 7 días.

#### **Administración:**

Oral: suministrar en la mañana con estómago vacío, por lo menos 30 min antes de un alimento.

Las tabletas pueden ser trituradas y suspendidas en 1 a 2 cucharadas de agua; usar la suspensión de inmediato.

Parenteral: diluir el frasco con 5 mL de solución salina normal; usar de inmediato después de la reconstitución; no debe mezclarse con otras soluciones.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: El vaciado gástrico está indicado para ingestiones de 5 mg; lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta; colestiramina es un agente eficaz para disminuir la absorción de T4; 50 mg de colestiramina puede vincular al menos a 3 mg de tiroxina, por lo tanto, 4 g de colestiramina dado 4 veces/día debería ser administrada con el fin de interrumpir la recirculación enterohepática  
Terapia de mantenimiento: El propranolol puede ser utilizado para detectar signos hiperadrenérgicos (1

mg IV en adultos, 0,01 a 0,1 mg / kg en pediatría); ipodato de sodio (3 g/1.7 m<sup>2</sup>) se ha utilizado en la ingestión aguda para prevenir la conversión de T4 a T3  
Mejora de la eliminación: La plasmaféresis eliminación aumenta 30-veces, mientras que mejora la eliminación hemoperfusión con carbón activado T4 cinco veces; plasmaféresis (36 minutos utilizando 1 L de L humano 5% de albúmina de suero y 1 de plasma fresco congelado) se ha utilizado sobredosis tiroxina siguiente con resultados pobres (casi completar rebote de los niveles de hormonas tiroideas) y por lo tanto no se recomienda.

#### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1001-1004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2171.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 409-411.

## LIDOCAÍNA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lidocaína

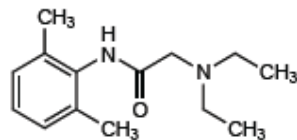
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-Dietilaminoaceto-2',6'-xilidida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiarrítmico, clase Ib; anestésico local.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Anestesia local y regional por infiltración, técnicas de bloqueo de nervios, epidural o espinal; tratamiento agudo de arritmias ventriculares por infarto del miocardio o manipulación cardiaca.

Uso no autorizado/ de investigación: Lineamientos ACLS (no se considera el fármaco de elección): VT monomórfico estable (función ventricular preservada), VT polimórfico (función ventricular preservada), VT monomórfico

inducida por fármaco; infusión IV para síndrome doloroso crónico).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Antiarrítmico clase Ib; suprime la automaticidad del tejido de conducción, al incrementar el umbral de estimulación eléctrica del ventrículo, el sistema His Purkinje, y la despolarización espontánea de los ventrículos durante la diástole por acción directa en los tejidos; bloquea tanto el inicio como la conducción de los impulsos nerviosos por disminución de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio, lo cual resulta en inhibición de la despolarización con bloqueo de conducción.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** bolo en dosis única: 45 a 90 s.

**Duración:** 10 a 20 min.

**Distribución:** Vd: 1.1 a 2.1 L/kg; se altera por múltiples factores del paciente; disminuida en CHF y hepatopatía; cruza la barrera hematoencefálica.

**Unión a proteínas:** 60 a 80% a alfa1 ácido glucoproteína.

**Metabolismo:** 90% hepático; metabolitos activos monoetilglicinexilidida (MEGX) y glicinexilidida (CX) pueden acumularse y ocasionar toxicidad del SNC.

**Vida media, eliminación:** bifásica: prolongada con insuficiencia



cardiaca congestiva, hepatopatía, choque, enfermedad renal grave; inicial: 7 a 30 min; terminal: lactantes, prematuros: 3.2 h, adultos: 1.5 a 2 h.

**Excreción:** orina (menor a 10% como fármaco sin cambio, aproximadamente 90 como metabolitos).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Antiarrítmico:

Niños:

IV, IO: Nota: para uso en VT o VF sin pulso, administrar después de desfibrilación. CPR, y epinefrina:

Dosis de carga: 1 mg/kg (máximo 100 mg); seguir con infusión continua; se puede administrar un segundo bolo de 0.5 a 1 mg/kg si el retraso entre bolos y el inicio de infusión es de > 15 min.

Infusión continua: 20 a 50 µg/kg/min. Usar 20 µg/kg/min con pacientes en choque, hepatopatía, paro cardiaco, CHF moderada; CHF moderada a intensa puede requerir ½ dosis de carga y bajas velocidades de infusión para evitar toxicidad.

ET: 2 a 3 mg/kg; lavar con 5 mL de NS y continuar con 5 ventilaciones manuales asistidas.

Adultos:

Fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso (después de desfibrilación, CPR y administración de vasopresor): IV: inicial: 1 a 1.5 mg/kg. Taquicardia ventricular refractaria o fibrilación ventricular, repetir bolo de 0.5 a 0.75 mg/kg bolo cada 5 a 10 min después de dosis inicial por un máximo de 3

dosis. La dosis total no debe exceder de 3 mg/kg. Continuar con infusión continua (1 a 4 mg/min) después del regreso de la perfusión. Reparación de arritmia durante infusión constante: 0.5 mg/kg en bolo y revaloración de la infusión.

ET (sólo dosis de carga): 2 a 2.5 veces la dosis IV recomendada; diluir en 10 mL NS o agua destilada. Nota: la absorción es mayor con agua destilada, pero ocasiona más efectos adversos en la PaO<sub>2</sub>.

VT hemodinámicamente estable: 0.5 a 0.75 mg/kg seguida de cardioversión sincronizada.

Nota: disminuir dosis en pacientes con CHF, choque o hepatopatía.

Anestesia local inyectable: niños y adultos: varía con el procedimiento, grado de anestesia necesaria, vascularización del tejido y condición física del paciente; máximo: 4.5 mg/kg/dosis; no repetir en un lapso de 2 h.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** no dializable (0 a 5%) por diálisis hemo o peritoneal; no es necesaria la dosis suplementaria.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** reducir dosis en hepatitis aguda y cirrosis descompensada en 50%.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la lidocaína o a cualquier componente de la formulación; hipersensibilidad a otro anestésico local del tipo amida;



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



síndrome de Adam-Stokes; grados graves de SA, AV, o bloqueo cardiaco intraventricular (excepto en pacientes con marcapaso artificial funcionando); la inyección premezclada puede contener dextrosa derivada del maíz, y su uso está contraindicado en pacientes con alergia a productos relacionados con el maíz.

#### **Precauciones:**

Usar con cautela en pacientes con disfunción hepática grave o deficiencia de pseudocolinesterasa; pueden tener un elevado riesgo de toxicidad por lidocaína.

Intravenosa: la vigilancia ECG constante es necesaria durante la administración IV. Usar con cautela en disfunción hepática, cualquier grado de bloqueo cardíaco, síndrome de Wolff-Parkinson-White, HF, hipoxia notable, depresión respiratoria grave, hipovolemia, antecedentes de hipertermia o choque. Se puede observar aumento de la frecuencia ventricular cuando se administra a un paciente con fibrilación auricular. Corregir desequilibrio electrolítico, sobre todo hipopotasemia o hipomagnesemia, antes de la administración y durante el tratamiento. Corregir cualquier causa subyacente de arritmias ventriculares. Vigilar de cerca por signos y síntomas de toxicidad del SNC. Los ancianos pueden estar predispuestos a efectos colaterales del SNC y cardiovasculares. Reducir la dosis en disfunción hepática y CHF.

Anestésico inyectable: seguir las técnicas de administración adecuadas para no administrar nada por vía intravascular. No se deben usar soluciones que contengan conservantes antimicrobianos para anestesia epidural o raquídea. Algunas soluciones contienen bisulfito; evitar en pacientes alérgicos a esta sustancia. En caso de emergencia deben estar a la mano el equipo de reanimación, medicamentos y oxígeno. Utilizar productos que contengan epinefrina con cuidado en pacientes con enfermedad vascular significativa, flujo sanguíneo comprometido o durante o después de anestesia general (aumento del riesgo de arritmias). Ajustar la dosis para ancianos, en pediatría, pacientes muy enfermos y debilitados.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Aumento del efecto/toxicidad**

Lidocaína (sistémica) puede incrementar las concentraciones/efectos de: bendamustina; colchicina; sustratos de CYP1A2; sustratos de CYP2D6; sustratos de CYP3A4; eplerenona; everolimus; fesoterodina; halofantrina; pimecrolimus; ranolazina; salmeterol; saxagliptina; tamoxifeno; tiordazina; tolvaptán.

Las concentraciones/efectos de lidocaína (sistémica) pueden estar aumentados por: amiodarona; betabloqueadores; inhibidores de CYP2D6 (moderada); inhibidores de CYP2D6 (fuerte); inhibidores de



CYP3A4 (moderada); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); darunavir; desatinib; disopiramida; inhibidores de P-glucoproteína.

#### **Disminución del efecto**

Lidocaína (sistémica) puede disminuir las concentraciones/efectos de: tramadol.

Las concentraciones/efectos de lidocaína (sistémica) pueden estar disminuidos por: inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductoras de CYP3A4); peginterferón alfa-2b; inductores de P-glucoproteína.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Los efectos pueden variar con la vía de administración. Muchos efectos están relacionados con la dosis.

Frecuencia no definida.

Cardiovasculares: arritmia, bradicardia, espasmos arteriales, colapso cardiovascular, aumento del umbral de desfibrilación, edema, bochorno, bloqueo cardíaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal, insuficiencia vascular (inyecciones periarticulares).

Sistema nervioso central: agitación, ansiedad, aprehensión, coma, confusión, desorientación, desvanecimiento, mareos, euforia, alucinaciones, cefalea, hiperestesia, hipoestesia, letargia, confusión, nerviosismo, psicosis, crisis convulsivas, habla farfullante, somnolencia, inconsciencia.

Gastrointestinales: sabor metálico, náusea, vómito.

Locales: tromboflebitis.

Neuromusculares y esqueléticas: parestesia, dolor radicular transitorio (administración subaracnoidea; hasta 1.9%), escalofríos con temblor, contracciones espasmódicas, debilidad.

Óticas: acúfenos.

Respiratorias: broncoespasmo, disnea, depresión respiratoria o paro respiratorio.

Misceláneo: reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, sensibilidad a temperaturas extremas.

Después de anestesia raquídea: cefalea posicional (3%), escalofríos (2%), náusea, síntomas de nervio periférico, insuficiencia respiratoria y visión doble (< 1%), hipotensión, síndrome de cauda equina.

Poscomercialización y/o informes de casos: asístole, desorientación, metahemoglobinemia, reacción dérmica.

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ usar con cautela (AAP lo considera "compatible").

**Estabilidad:** inyección: estable a temperatura ambiente. La estabilidad de la mezcla parenteral a temperatura ambiente (25 °C) está en la fecha de caducidad en la bolsa premezclada; fuera de la envoltura tiene una estabilidad de 30 días.

Concentración estándar/diluyente: 2 g/250 mL D<sub>5</sub>W.



### Administración:

Endotraqueal: diluir en NS o agua destilada, pero ocasiona más efectos adversos en la PaO<sub>2</sub>. Pasar el catéter más allá de la punta de la tráquea, interrumpir compresiones, atomizar el fármaco con rapidez a través de la sonda. Seguir de inmediato con numerosas insuflaciones rápidas y continuar compresiones torácicas.

IV: usar microgoteo (60 gtt/mL) o bomba de infusión para administrar una dosis exacta.

Tasa de infusión: 2 g/250 mL D5W (se debe usar bomba de infusión):

1 mg/min: 7.5 mL/h.

2 mg/min: 15 mL/h.

3 mg/min: 22.5 mL/h.

4 mg/min: 30 mL/h.

Lidocaína amortiguada para anestésico local inyectable: agregar 2 mL de bicarbonato de sodio al 8.4% a 18 mL de lidocaína al 1%.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Oral: No usar ipecacuana debido al posible desarrollo de convulsiones, lavado gástrico con carbón lavado antes de cumplirse 1 h luego de la ingesta.

Terapia de apoyo: Las convulsiones generalmente responden al lorazepam, mientras que la hipotensión responde a líquidos IV y posicionamiento Trendelenburg. La hipotensión refractaria puede ser tratada con norepinefrina, dopamina o dobutamina. Las bradiarritmias (cuando la frecuencia cardiaca es inferior a 60) pueden ser tratadas con IV atropina 15 mcg/kg, isoproterenol o un marcapasos. Con

el desarrollo de la acidosis metabólica puede administrarse bicarbonato de sodio I.V. 0.5-2 mEq/kg y colocar ventilación. La metahemoglobinemia debe ser tratada con azul de metileno 1-2 mg/kg en solución IV estéril al 1% durante 4-6 minutos hasta una dosis total de 7 mg/kg. También puede ser utilizado el fenobarbital para el tratamiento de las convulsiones. Evitar el uso de fenitoína. Puede utilizarse bypass cardiopulmonar para tratar los trastornos hemodinámicos. La fenilefrina epidural (200 mcg) reduce la incidencia de hipotensión inducida la lidocaína.

Mejora de la eliminación: la hemofiltración arteriovenosa no es útil; no dializable (0% a 5%).

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1004-1006.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1862.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 411-413.

**LINEZOLID**

**NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:**

Linezolid

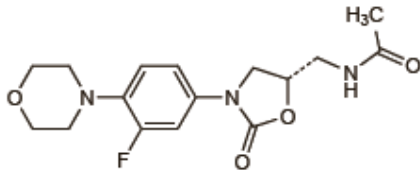
**NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:**

N-[[[(S)-3-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

**CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:**

Antibiótico oxazolidínico

**ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:**



**INDICACIONES<sup>1</sup>:**

Tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* (VRE) resistentes a la vancomicina, neumonía hospitalaria ocasionada por *Staphylococcus aureus* incluidos MRSA o *Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a múltiples fármacos [MDRSP]), infecciones de piel y estructuras de la piel complicadas y no complicadas (incluida la infección del pie por diabetes sin osteomielitis concomitante), y neumonía extrahospitalaria ocasionada por

organismos grampositivos susceptibles.

**FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:**

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión a ARN ribosómico 23S de la subunidad 50S. Esto previene la iniciación de la formación del complejo funcional 70S que es esencial para el proceso de traslación bacteriano. El linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:**

**Absorción:** rápida y extensa.  
**Distribución:** Vdss: adultos: 40 a 50 L.  
**Unión a proteínas:** adultos: 31%.  
**Metabolismo:** hepático, vía oxidación del anillo morfolina resultando en 2 metabolitos inactivos (ácido micoetoxicético e hidroxietilglicina); no involucra CYP.  
**Biodisponibilidad:** oral: aproximadamente 100%.  
**Vida media, eliminación:** niños  $\geq$  1 semana (a término) a 11 años: 1.5 a 3 h; adultos: 4 a 5 h.  
**Tiempo de concentración máxima:** adultos: oral: 1 a 2 h.  
**Excreción:** orina (30% como fármaco original, 50% como metabolitos); heces (9% como metabolitos).  
**Depuración no renal:** aproximadamente 65%; aumentado en niños  $\geq$  1 semana a 11 años.



## DOSIS<sup>1</sup>:

Oral, IV:

Infecciones VRE incluyendo bacteremia simultánea:

Recién nacidos, pretérmino (< 34 semanas de edad gestacional): 10 mg/kg de peso cada 12 h; en recién nacidos con respuesta clínica subóptima puede incrementarse a 10 mg/kg de peso cada 8 h. Hacia el séptimo día de vida, todos los recién nacidos deben recibir 10 mg/kg de peso cada 8 h.

Lactantes (excluidos los recién nacidos antes de término < 1 semana) y niños ≤ 11 años: 10 mg/kg de peso cada 8 h durante 14 a 28 días.

Niños ≥ 12 años y adultos: 600 mg cada 12 h durante 14 a 28 días.

MRSA: adultos: 600 mg cada 12 h.

Neumonía intrahospitalaria, infecciones complicadas de piel y estructuras de la piel, neumonía extrahospitalaria, incluida la bacteremia simultánea: oral, IV:

Recién nacidos pretérmino (< 34 semanas de edad gestacional): 10 mg/kg de peso cada 12 h; en recién nacidos con una respuesta clínica subóptima puede incrementarse a 10 mg/kg de peso cada 8 h. Para el séptimo día de vida, todos los recién nacidos deben recibir 10 mg/kg de peso cada 8 h.

Lactantes (excluidos los recién nacidos pretérmino < 1 semana) y niños ≤ 11 años: 10 mg/kg de peso cada 8 h durante 10 a 14 días.

Infecciones cutáneas no complicadas y de estructuras de la piel: oral:

Recién nacidos, pretérmino (< 34 semanas de edad gestacional): 10 mg/kg de peso cada 12 h; recién nacidos con respuesta clínica subóptima pueden incrementar a 10 mg/kg de peso cada 8 h. Para el séptimo día de vida, todos los recién nacidos deben recibir 10 mg/kg de peso cada 8 h.

Lactantes (excluidos los recién nacidos pretérmino < 1 semana) y niños < 5 años: 10 mg/kg de peso cada 8 h durante 10 a 14 días.

Niños 5 a 11 años: 10 mg/kg de peso cada 12 h durante 10 a 14 días.

Niños ≥ 12 a 18 días: 600 mg cada 12 h durante 10 a 14 días.

Adultos: 400 mg cada 12 h durante 10 a 14 días.

Nota: se recomienda una dosis de 400 mg en la etiqueta del producto; sin embargo, en clínica casi siempre se emplea una dosis de 600 mg.

Ancianos: no se requiere ajustar la dosis.

### Ajuste de dosis en disfunción renal:

Valorar el riesgo de acumulación de metabolitos en comparación con el beneficio del tratamiento. Vigilar eventos adversos hematopoyéticos (p. ej. anemia, leucopenia, trombocitopenia) y neuropatías) cuando se administre durante períodos prolongados.

Tanto el linezolid como los 2 metabolitos se eliminan por diálisis. Administrar el linezolid después de la hemodiálisis. Tratamiento de reemplazo renal continuo (CRRT); no es necesario ajustar.





**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** no se requiere ajustar la dosis para insuficiencia hepática leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). El uso en insuficiencia hepática grave no se ha evaluado.

## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a linezolid o a cualquier componente de la formulación; uso concurrente o en un lapso de 2 semanas de inhibidores de la MAO; pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, tirotoxicosis y/o que toman simpaticomiméticos (p. ej. pseudoefedrina), agentes vasopresores (p. ej. epinefrina, norepinefrina) o dopaminérgicos (p. ej. dopamina, dobutamina) a menos que se vigile de cerca por aumento de la presión arterial; pacientes con síndrome carcinoide y/o SSRI, antidepresores tricíclicos, agonistas del receptor de la serotonina 5-HT<sub>1B</sub>, 1D, meperidina, o buspirona a menos que se vigilen signos y síntomas del síndrome de serotonina.

### **Precauciones:**

Se ha reportado mielosupresión y puede depender de la duración del tratamiento (por lo general mayor a 2 semanas de tratamiento); usar con cautela en pacientes con mielosupresión preexistente, en aquellos que toman otros fármacos que pueden ocasionar supresión de la médula ósea, o en infección

crónica (previa o simultánea a tratamiento con antibiótico). Se recomienda vigilar CBC cada semana. Suspender el linezolid en pacientes que desarrollan mielosupresión (o en quienes la mielosupresión empeora durante el tratamiento).

Se ha reportado acidosis láctica con el consumo de linezolid. El linezolid muestra propiedades inhibitoras de la MAO y tiene el potencial de tener las mismas interacciones que otros inhibidores de la MAO; usar con cautela y vigilar de manera estrecha en pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, o hipertiroidismo no tratado; la administración está contraindicada en ausencia de vigilancia estrecha. Pueden ocurrir síntomas de agitación, confusión, alucinaciones, fármacos proserotonérgicos (p. ej. SSRI/SNRI o triptanos) o agentes que reducen el metabolismo del linezolid; el uso concurrente con estos medicamentos está contraindicado a menos que el paciente sea vigilado de manera cercana por signos/síntomas de síndrome de serotonina. El uso innecesario puede dar lugar al desarrollo de resistencia a linezolid; considerar alternativas antes de iniciar tratamiento extrahospitalario.

Se ha reportado neuropatía periférica y óptica (con pérdida de la visión) y puede ocurrir principalmente con tratamientos prolongados mayores a 28 días; cualquier síntoma de cambio o trastorno visual obliga a valoración



oftálmica inmediata y posible interrupción del tratamiento. Se han reportado crisis convulsivas; usar con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones. El uso prolongado puede resultar en superinfección micótica o bacteriana, incluyendo diarrea por *C. difficile* (CDAD) y colitis pseudomembranosa; se ha observado CDAD después de más de 2 meses de tratamiento con antibiótico.

Debido a las concentraciones inconsistentes en el LCR, no se recomienda el uso empírico en pacientes pediátricos con infecciones del SNC. La suspensión oral contiene fenilalanina.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Linezolid puede incrementar las concentraciones/ efectos de: agonistas alfa/beta (de acción directa); agonistas alfa/beta (de acción indirecta); agonistas alfa<sub>1</sub>; agonistas alfa<sub>2</sub> (oftálmicos); anfetaminas; antihipertensivos; atomoxetina; agonistas beta<sub>2</sub>; bupropión; dexmetilfenidato; dextrometorfano; litio; meperidina; metildopa; metilfenidato; mirtazapina; agentes productores de ortostasis; alcaloides de la rauwolfia; inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina; receptores agonistas de 5-HT<sub>1D</sub>; moduladores de la serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina;

tetrahidrozolina; tetrahidrozolina (nasal); antidepresores tricíclicos.

Las concentraciones/ efectos de linezolid pueden estar aumentados por: altretamina; opioides de anilidopiperidina; buspirona; carbamacepina; inhibidores de COMT; ciclobenzaprina; levodopa; inhibidores de la MAO; maprotilina; propoxifeno; sibutramina; tapentadol; tetrabenazina; tramadol.

#### Disminución del efecto

No se conocen interacciones significativas que involucren la disminución del efecto.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Porcentajes reportados para adultos; frecuencia similar en pacientes pediátricos.

#### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (< 1 a 11%).

Gastrointestinales: diarrea (3 a 11%).

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: insomnio (3%), desvanecimiento (≤ 2%), fiebre (2%).

Dermatológicas: exantema (2%).

Gastrointestinales: náusea (3 a 10%), vómito (1 a 4%), enzimas pancreáticas aumentadas (≤ 4%), estreñimiento (2%), alteración del gusto (1 a 2%), decoloración de la lengua (≤ 1%), candidosis bucal (≤ 1%), pancreatitis.



Genitourinarias: candidosis vaginal (1 a 2%).

Hematológicas: hemoglobina disminuida (1 a 7%), trombocitopenia ( $\leq 3\%$ ), anemia, leucopenia, neutropenia; Nota: mielosupresión (incluidos anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia; puede ser más común en pacientes que toman linezolid durante  $> 2$  semanas).

Hepáticas: LFT anormales ( $\leq 10\%$ ), bilirrubina aumentada ( $\leq 1\%$ ).

Renales: BUN aumentado ( $\leq 2\%$ ).

Misceláneo: infección micótica (0.1 a 2%), lactato deshidrogenasa aumentada ( $< 1$  a 2%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** anafilaxia, angioedema, trastornos de piel ampollosa, complicaciones relacionadas con *C. difficile*, dispepsia, creatinina aumentada, hipertensión, dolor abdominal localizado, prurito, acidosis láctica, neuropatía periférica, neuropatía óptica, crisis convulsivas, síndrome de serotonina (con uso simultáneo de otros agentes serotoninérgicos), síndrome de Stevens-Johnson, pérdida de la visión.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ usar con cautela.

**Estabilidad:**

Infusión: almacenar a 25 °C. Proteger de la luz. Mantener las bolsas de infusión en el empaque

hasta que esté listo para utilizarse. Proteger las bolsas de infusión del congelamiento.

Suspensión oral: reconstituir con 123 mL de agua destilada (en 2 porciones): agitar de manera vigorosa. La concentración es de 100 mg/5 mL. Antes de administrar mezclar e inclinar la botella con cuidado; no agitar. Después de la reconstitución, almacenar a 25 °C. Usar la suspensión reconstituida en un lapso de 21 días. Proteger de la luz.

Tableta: almacenar a 25 °C. Proteger de la luz y de la humedad.

**Administración:**

IV: suministrar infusión intravenosa en un lapso de 30 a 120 min. No mezclar o infundir con otros medicamentos. Cuando se usa la misma venoclisis para infusión secuencial de otros medicamentos, enjuagarla con D5W, NS o LR antes y después de infundir el linezolid.

Con el tiempo se puede intensificar el color amarillo de la inyección sin afectar la potencia.

Suspensión oral: invertir con cuidado para mezclar antes de la administración, no agitar. Administrar sin relación con alimentos.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Desintoxicación:** Oral: El carbón activado.

**Terapia de mantenimiento:** Se puede usar metronidazol (250 mg 4 veces/día durante 10 días) para tratar la colitis pseudomembranosa.

**Eliminación mejorada:** Eliminado por diálisis (38% tasa de extracción



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



de diálisis). Diálisis (junto con bicarbonato de sodio 1-2 meq/kg IV) se debe utilizar para la acidosis láctica severa.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 293.
3. J. Leikin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 414-415.

## LISINOPRIL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lisinopril

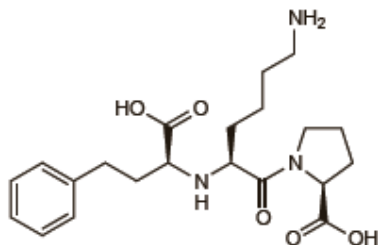
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

*N*-{*N*-[(*S*)-1-Carboxi-3-fenilpropil]-*L*-lisil}-*L*-prolina dihidrato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de hipertensión, ya sea solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos; terapia auxiliar de la insuficiencia cardiaca (reducción de la carga ulterior); tratamiento del infarto agudo del miocardio en un periodo de 24 h en pacientes hemodinámicamente estables para mejorar la supervivencia; tratamiento de

disfunción ventricular izquierda después de infarto del miocardio.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibidor competitivo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); previene la conversión de angiotensina I a angiotensina II, un vasoconstrictor potente; resulta en concentraciones más bajas de angiotensina II lo cual incrementa la actividad plasmática de la renina más una reducción en la secreción de aldosterona; también puede estar involucrado un mecanismo del SNC en el efecto hipotensor como la angiotensina II incrementa el flujo de salida del SNC; las calcineínas vasoactivas pueden disminuir en conversión a hormonas activas por los inhibidores de la ECA, por tanto reduciendo la presión arterial.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 1 h.

**Efecto máximo:** hipotensor: oral: ~ 6 h.

**Duración:** 24 h.

**Absorción:** se absorbe bien; no se afecta por alimentos.

**Unión a proteínas:** 25%.

**Metabolismo:** no se metaboliza.

**Biodisponibilidad:** disminuida con insuficiencia cardiaca NYHA clase II-IV.

**Vida media, eliminación:** 11 a 12 h.

**Tiempo de concentración máxima:** ~ 7 h.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



**Excreción:** sobre todo por orina (como fármaco sin cambio).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Insuficiencia cardíaca: adultos: inicial: 2.5 a 5 mg 1 vez/día; después incrementar en no más de 10 mg con intervalos no menores de 2 semanas como una dosis máxima diaria de 40 mg. Mantenimiento usual: 5 a 40 mg/día como dosis única. Dosis deseada: 20 a 40 mg 1 vez/día (Lineamientos ACC/AHA 2009 para insuficiencia cardíaca).

Nota: si el paciente tiene hiponantremia (sodio en suero < 130 mEq/L) o disfunción renal.

(Clcr < 30 mL/min o creatinina > 3 mg/dL), entonces la dosis inicial debe ser 2.5 mg/día.

Hipertensión:

Niños  $\geq$  6 años: inicial: 0.07 mg/kg 1 vez/día (hasta 5 mg); incrementar dosis con intervalos de 1 a 2 semanas; las dosis > 0.61 mg/kg o > 40 mg no han sido evaluadas.

Adultos: rango usual de dosificación (JNC: 7): 10 a 40 mg/día.

No mantenido con diurético: inicial: 5 mg/día.

Mantenido con diurético: inicial: 5 mg/día.

Nota: el efecto antihipertensor puede disminuir hacia el fin del intervalo de la dosis, sobre todo con dosis de 10 mg/día. Un incremento en la dosis puede ayudar a prolongar la duración del efecto antihipertensor. Se han usado dosis de hasta 80 mg/día, pero no parecen proporcionar mayor efecto.

Ancianos: inicial: 2.5 a 5 mg/día; incrementar dosis 2.5 a 5 mg/día con 1 a 2 intervalos semanales; dosis máxima diaria: 40 mg.

Si es posible, los pacientes que toman diuréticos deben discontinuarlos 2 a 3 días antes de iniciar lisinopril. Si es necesario, reiniciar diuréticos después de que la presión arterial sea estable. Si el diurético no se puede discontinuar, antes del tratamiento, iniciar con 5 mg con supervisión cercana hasta que la presión arterial se estabilice. En pacientes con hiponantremia (< 130 mEq/L); iniciar dosis con 2.5 mg/día.

Infarto agudo del miocardio (en un lapso de 24 h en pacientes estables desde el punto de vista hemodinámicos).

Ajuste de dosis en disfunción renal:

Insuficiencia cardíaca: adultos: Clcr < 30 mL/min o creatina > 3 mg/dL: inicial: 2.5 mg/día.

Hipertensión:

Adultos: se debe modificar la dosis inicial y ajustar de manera gradual con cautela en sentido ascendente, con base en la respuesta (máximo: 40 mg/día).

Clcr > 30 mL/min: inicial: 10 mg/día.

Clcr 10 a 30 mL/min: inicial: 5 mg/día.

Hemodiálisis: inicial: 2.5 mg/día; dializable (50%).

Niños: su uso no se recomienda en pacientes pediátricos con GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.



## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al lisinopril o a cualquier componente de la formulación; angioedema relacionado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA; pacientes con angioedema idiopático o hereditario.

### **Precauciones:**

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas con inhibidores de la ECA. Rara vez ocurre angioedema en cualquier momento durante el tratamiento (sobre todo después de la primera dosis) con inhibidores de la ECA; puede involucrar la cabeza y el cuello (comprometiendo de manera potencial las vías aéreas) o el intestino (que se presenta con dolor abdominal). Los afroamericanos pueden tener aumento del riesgo. Puede requerirse vigilancia frecuente y prolongada sobre todo si la lengua, glotis o laringe están involucradas puesto que están asociadas con obstrucción de vías aéreas. Los pacientes con antecedentes de obstrucción de vías aéreas durante cirugía pueden tener un riesgo más elevado de obstrucción de vías aéreas. Es crítico el tratamiento intenso temprano junto con manejo adecuado. El uso en pacientes con angioedema idiopático o hereditario o por previo angioedema asociado con tratamiento con inhibidor de la ECA está contraindicado. Se pueden observar graves reacciones anafilactoides durante la hemodiálisis (p. ej. CVVHD) con

membranas de diálisis de flujo elevado (p. ej. AN69), y rara vez durante la aféresis lipoproteica de baja densidad con dextrán sulfato de celulosa. Se han reportado raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a sensibilización con veneno de himenóptera (abeja, avispa) mientras reciben inhibidores de la ECA.

Puede ocurrir hipotensión sintomática con o sin síncope por inhibidores de la ECA (casi siempre con las primeras dosis múltiples); los efectos se observan con más frecuencia en pacientes con deficiencia de volumen; corregir la deficiencia de volumen antes de iniciar; se requiere vigilancia estrecha de los pacientes, sobre todo con dosis iniciales e incrementos de éstas; se debe disminuir la presión arterial del paciente a un ritmo adecuado para la enfermedad clínica del individuo. El inicio de tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o cerebrovascular justifica una observación estrecha debido a las potenciales consecuencias impuestas por la disminución de la presión arterial (p. ej. MI, evento vascular cerebral). Usar con cautela en miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del flujo de salida, estenosis aórtica grave, o antes, durante o justo después de cirugía mayor. **[Advertencia en la caja de EU]: con base en información humana, las ECA pueden ocasionar lesión y muerte del feto en desarrollo cuando se usan durante el segundo y tercer**



**trimestres. Las ECA deben interrumpirse tan pronto como se diagnostique embarazo.**

Puede ocurrir hiperpotasemia con inhibidores de la ECA; los factores de riesgo incluyen disfunción renal, diabetes mellitus, uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sales que contienen potasio. Usar con cautela, si acaso, con estos agentes y vigilar de cerca el potasio. Puede presentarse tos con los inhibidores de la ECA. Se debe considerar otras causas de tos (p. ej. Congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca) y excluir antes de la interrupción.

Puede estar asociado con deterioro de la función renal y/o incrementos de creatinina en suero, sobre todo en pacientes con flujo sanguíneo renal bajo (p. ej. Estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardiaca) cuyo índice de filtración glomerular (GFR) depende de la vasoconstricción arteriolar eferente por la angiotensina II; el deterioro puede resultar en oliguria, insuficiencia renal aguda y azoemia progresiva. Pueden ocurrir pequeños incrementos en la creatinina sérica después de iniciar; considerar interrumpir sólo en pacientes con deterioro progresivo y/o significativo de la función renal. Usar con cautela en sujetos con estenosis de la arteria renal unilateral/bilateral sin endoprótesis. Cuando está presente la estenosis de la arteria renal sin endoprótesis, por lo general se evita la administración debido al elevado

riesgo de deterioro de la función renal a menos que los posibles beneficios sobrepasen el riesgo. El uso simultáneo de los bloqueadores del receptor de angiotensina puede incrementar el riesgo de eventos adversos clínicamente significativos (p. ej. Disfunción renal, hiperpotasemia).

Las raras toxicidades asociadas con inhibidores de la ECA incluyen ictericia colestásica (la cual puede progresar a necrosis hepática fulminante), agranulocitosis, neutropenia o leucopenia con hipoplasia mieloide. Los pacientes con enfermedades vasculares colágenas (sobre todo con disfunción renal concomitante) o disfunción renal sola pueden tener mayor riesgo de toxicidad hematológica; vigilar la CBC con diferencial de manera periódica en estos pacientes. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños < 6 años de edad o aquéllos con un Clcr  $\leq$  30 mL/min.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

**Evitar el uso concomitante**

No se conocen interacciones que recomienden evitar el uso concomitante.

**Aumento del efecto/toxicidad**

*Lisinopril puede aumentar las concentraciones/ efectos de:*  
alopurinol; amifostina;  
antihipertensivos; azatioprina;  
ciclosporina; ciclosporina (sistémica); gluconato férrico;  
tiomalato sódico de oro; agentes





hipotensivos; complejo hierro dextrán; litio; nituximab.

*Las concentraciones/ efectos de lisinopril pueden aumentar por:* bloqueadores de receptor de la angiotensina II; diazóxido; eplerenona; hierbas (propiedades hipotensivas); diuréticos de asa; inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; sales de potasio; diuréticos ahorradores de potasio; análogos de prostaciclina; sirolimus; temsirolimus; diuréticos tiacídicos; tolvaptán; trimetoprim.

#### **Disminución del efecto**

*Las concentraciones/ efectos de lisinopril pueden estar disminuidos por:* antiácidos; aprotinina; hierbas (propiedades hipertensivas); metilfenidato; agentes antiinflamatorios no esteroideos; salicilatos; yohimbina.

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Puede ocasionar resultados falsos positivos en las determinaciones de acetona en orina con el reactivo nitroprusiato sódico.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Los rangos de frecuencia incluyen información de ensayos sobre insuficiencia cardiaca. Se han observado elevados índices de reacciones adversas en pacientes con CHF. Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos asociada con placebo también está aumentada en esta población.

#### **1 a 10%:**

Cardiovasculares. Efectos ortostáticos (1%), hipotensión (1 a 4%).

Sistema nervioso central: cefalea (4 a 6%), mareo (5 a 12%), fatiga (3%).

Dermatológicas: exantema (1 a 2%).

Endocrinas y metabólicas: hiperpotasemia (2 a 5%).

Gastrointestinales: diarrea (3 a 4%), náusea (2%), vómito (1%), dolor abdominal (2%).

Genitourinarias: impotencia (1%).

Hematológicas: hemoglobina disminuida (pequeño).

Neuromusculares y esqueléticas: dolor torácico (3%), debilidad (1%).

Renales: BUN aumentado (2%); deterioro de la función renal (en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o hipovolemia); creatinina sérica aumentada (con frecuencia transitoria).

Respiratorias: tos (4 a 9%), infección respiratoria alfa (1 a 2%).

#### **< 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):**

insuficiencia renal aguda, alopecia, reacciones anafilactoides, angioedema, anuria, arritmia, artralgia, artritis, asma, ataxia, azoemia, bilirrubina aumentada, supresión de la médula ósea, broncoespasmo, paro cardiaco, seudolinfoma cutáneo, libido disminuida, gota, anemia hemolítica, necrosis hepática, hepatitis, hiponantremia, leucopenia, ictericia (colestásica), MI, olfatorio, oliguria, hipotensión periférica, fotosensibilidad, derrame pleural, embolia pulmonar, infiltrados pulmonares, SIADH, síndrome de



Stevens-Johnson, evento vascular cerebral, síncope, lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia, TIA, necrólisis epidérmica tóxica, transaminasas aumentadas, escalofríos con temblor, urticaria, vasculitis, vértigo, pérdida de la visión, sobrecarga de volumen, aumento/pérdida de peso; sibilancias, xerostomía.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C (primer trimestre); D (segundo y tercer trimestres).  
**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ no se recomienda.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

Descontaminación: Ipecacuana dentro de 30 minutos o lavado (en 1 hora)/carbón activado.  
Terapia de mantenimiento: Tras el inicio del tratamiento de la sobredosis esencial, el tratamiento de síntomas tóxicos y el tratamiento de soporte deben ser iniciados. La hipotensión suele responder a I.V. posicionamiento salina normal o de Trendelenburg. Si responden a estas medidas, el uso de un fármaco inotrópico parenteral puede ser necesaria (por ejemplo, norepinefrina 0,1-0,2 mcg/kg/minuto según la respuesta). Las convulsiones comúnmente responder a lorazepam o diazepam (5-10 mg bolo IV en adultos cada 15 minutos si es necesario hasta un total de 30 mg; IV 0.25-0.4

mg/kg/dosis hasta un total de 10 mg en niños) o a fenitoína o fenobarbital. La naloxona puede antagonizar los efectos hipotensores. El cromoglicato de sodio inhalado (dosis total: 40 mg/día) pueden disminuir el inhibidor de la ECA para la tos en un 50%. Para la hipotensión refractaria, la infusión de angiotensina amida se puede intentar.

Mejora la eliminación: Administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz, pero no se ha estudiado en un entorno sobredosis; dializable (50%) [ANTÍDOTO] Naloxona.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1325.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 417-418.

## LOPERAMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Loperamida

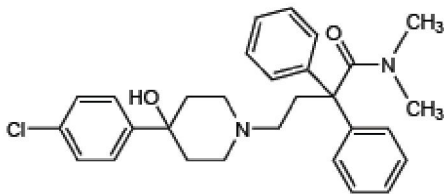
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Hidrocloruro de 4-(4-*p*-Clorofenil-4hidroxipiperidina)-*NN*-dimetil-2,2-difenilbutiramida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antidiarreico

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de diarrea crónica asociada con enfermedad intestinal inflamatoria; diarrea aguda inespecífica; incremento de volumen de la secreción de ileostomía.

Etiqueta OTC: control de los síntomas de diarrea, incluida la diarrea del viajero.

Uso no autorizado/ de investigación: tratamiento de diarrea inducida por cáncer (p. ej. inducida por

irionotecán); diarrea crónica ocasionada por resección intestinal.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Actúa de manera directa sobre la musculatura circular y longitudinal del intestino, por medio del receptor opioide, para inhibir el peristaltismo y prolongar el tiempo de tránsito; reduce el volumen fecal, aumenta la viscosidad y disminuye la pérdida de líquidos y electrolitos; muestra actividad antisecretoria. La loperamida incrementa el tono del esfínter anal.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** escasa.

**Distribución:** escasa penetración en cerebro; bajas cantidades pasan a la leche materna.

**Metabolismo:** hepático vía *N*-desmetilación oxidativa.

**Vida media, eliminación:** 7 a 14 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima, plasma:** líquido: 2.5 h; cápsula: 5 h.

**Excreción:** orina y heces (1% como metabolitos, 30 a 40% como fármaco sin cambios).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Niños:

Diarrea aguda: dosis inicial (en las primeras 24 h):

2 a 5 años (13 a 20 kg de peso): 1 mg 3 veces/día.



6 a 8 años (20 a 30 kg de peso): 2 mg 2 veces/día.

8 a 12 años (mayores a 30 kg de peso): 2 mg 3 veces/día.

Mantenimiento: después de la dosis inicial, 0.1 mg/kg/dosis después de heces sueltas, pero sin exceder la dosis inicial.

Diarrea del viajero:

6 a 8 años: 2 mg después de las primeras heces sueltas, seguida de 1 mg después de cada defecación subsecuente (máximo dosis: 4 mg/día).

9 a 11 años: 2 mg después de las primeras heces sueltas, seguida de 1 mg después de cada defecación subsecuente (dosis máxima: 6 mg/día).

≥ 12 años: véase dosis para adultos.

Adultos:

Diarrea aguda: inicial: 4 mg, seguida de 2 mg después de cada defecación suelta, hasta 16 mg/día.

Diarrea crónica: inicial: después de diarrea aguda; la dosis de mantenimiento se debe ajustar de manera gradual en sentido descendente al mínimo requerido para controlar los síntomas (casi siempre, 4 a 8 mg/día en dosis divididas).

Diarrea del viajero: inicial: 4 mg después de las primeras heces sueltas, seguida de 2 mg después de cada defecación subsecuente (dosis máxima: 8 mg/día).

Diarrea inducida por irinotecán (uso no autorizado): 4 mg después de la primera defecación suelta o frecuente, después 2 mg cada 2 h hasta que hayan transcurrido 12 h sin defecación. Si ocurre diarrea, repetir administración.

**Ajustar de dosis en disfunción hepática:** no se dispone de lineamientos específicos.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a loperamida o a cualquier componente de la formulación; dolor abdominal sin diarrea; niños menores de 2 años.

Evitar consumo como tratamiento primario en disentería aguda, colitis ulcerativa aguda, enterocolitis bacteriana, colitis pseudomembranosa.

#### Precauciones:

Se han reportado raros casos de anafilaxia y choque anafiláctico. No se debe usar si la diarrea se acompaña de fiebre elevada o sangre en heces. Usar con cautela en niños pequeños pues la respuesta puede ser variable debido a la deshidratación. Con frecuencia es necesario el reemplazo simultáneo de líquidos y electrolitos en todos los grupos de edad de acuerdo con la gravedad de la diarrea. No emplear cuando la inhibición del peristaltismo es indeseable o peligrosa. Descontinuar si hay estreñimiento, dolor abdominal o se desarrolla íleo. Emplear con precaución en el tratamiento de pacientes con SIDA; interrumpir tratamiento cuando se presente distensión abdominal. Han ocurrido casos de megacolon tóxico en esta población. La loperamida es un tratamiento orientado a



síntomas; si se hace un diagnóstico subyacente, puede estar indicado el tratamiento específico de la enfermedad. Usar con cautela en pacientes con disfunción hepática debido al metabolismo reducido de primer paso; vigilar signos de toxicidad del SNC.

**Etiqueta OTC:** si la diarrea tiene una duración de más de 2 días, el paciente debe interrumpir la loperamida y consultar al médico.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Las concentraciones/ efectos de loperamida pueden estar incrementadas por: inhibidores de P-glucoproteína.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/ efectos de loperamida pueden estar disminuidas por: inhibidores de P-glucoproteína.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Aumento de la glucosa.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### 1 a 10%:

Sistema nervioso central: mareo (1%).

Gastrointestinales: estreñimiento (2 a 5%), retortijones (< 1 a 3%), náusea (< 1 a 3%).

### Poscomercialización y/o informes

**de casos:** distensión abdominal, dolor abdominal, reacciones alérgicas, choque anafiláctico, reacciones anafilactoides, angioedema, erupción bulosa (rara), somnolencia, boca seca, dispepsia, eritema multiforme (rara), fatiga, flatulencia, íleo paralítico, megacolon, prurito, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, megacolon tóxico, retención urinaria, urticaria, vómito.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** almacenar de 15 a 25 °C.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>1</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora de la ingesta, no utilizar catártico si se presenta íleo. Terapia de mantenimiento: La naloxona es útil para revertir SNC o apnea; reacción distónica puede ser manejado con benzotropina (1-2 mg IV) o difenhidramina (1 mg/kg de peso hasta 50 mg IV).  
[ANTÍDOTO] Naloxona.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1021-1022.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1740-1741.
3. J. Leikin, F. Palbucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 420-421.

## LORATADINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Loratadina

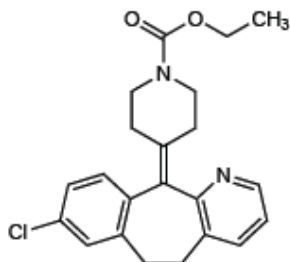
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)piperidina-1-carboxilato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonista de histamina H<sub>1</sub>; antagonista de histamina H<sub>1</sub>, 2<sup>a</sup> generación.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Alivio de síntomas nasales y no nasales de rinitis alérgica estacional; tratamiento de urticaria idiopática crónica.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Antihistamínico tricíclica de acción prolongada con propiedades periféricas selectivas del receptor antagonista H<sub>1</sub>.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 1 a 3 h.  
**Efecto máximo:** 8 a 12 h.  
**Duración:** aproximadamente 24 h.  
**Absorción:** rápida.  
**Distribución:** cantidades significativas pasan a la leche materna.  
**Metabolismo:** ampliamente hepática vía CYP2D6 y 3A4 a metabolito activo.  
**Excreción:** orina (40%) y heces (40%) como metabolitos.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños 2 a 5 años: 5 mg 1 vez/día.  
 Niños ≥ 6 años y adultos: 10 mg 1 vez/día.  
 Ancianos: concentraciones plasmáticas máximas aumentadas; la vida media de eliminación es ligeramente elevada; no se dispone de ajustes específicos de la dosis.  
**Ajuste de dosis en disfunción renal:** Clcr ≤ 30 mL/min:  
 Niños 2 a 5 años: 5 mg cada tercer día.  
 Niños ≥ 6 años y adultos: 10 mg cada tercer día.



**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** vida media de eliminación aumentada según la gravedad de la enfermedad:

Niños 2 a 5 años: 5 mg cada tercer día.

Niños  $\geq$  6 años y adultos: 10 mg cada tercer día.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la loratadina o a cualquier componente de la formulación.

#### Precauciones:

Emplear con cautela en pacientes con disfunción hepática o renal; se recomienda ajustar la dosis. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 2 años de edad. Algunos productos pueden contener fenilalanina.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

La loratadina puede incrementar las concentraciones/ efectos de: alcohol (etílico); anticolinérgicos; depresores del SNC.

Las concentraciones/ efectos de la loratadina pueden disminuir por: inhibidores de acetilcolinesterasa (central); anfetaminas; peginterferón alfa-2b; inductores de P-glucoproteína.

#### Disminución del efecto

La loratadina puede disminuir las concentraciones/ efectos de:

inhibidores de la acetilcolinesterasa (central); betahistina.

Las concentraciones/ efectos de la loratadina pueden disminuir por: inhibidores de la acetilcolinesterasa (central); anfetaminas; peginterferón alfa-2b; inductores de P-glucoproteína.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Adultos:

Sistema nervioso central: cefalea (12%), somnolencia (8%), fatiga (4%).

Gastrointestinales: xerostomía (3%).

#### Niños:

Sistema nervioso central: nerviosismo (4% edades 6 a 12 años), fatiga (3% edades 6 a 12 años, 2 a 3% edades 2 a 5 años), malestar general (2% edades 6 a 12 años).

Dermatológicas: exantema (2 a 3% edades 2 a 5 años).

Gastrointestinales: dolor abdominal (2% edades 6 a 12 años), estomatitis (2 a 3% edades 2 a 5 años).

Neuromusculares y esqueléticas: hipercinesia (3% edades 6 a 12 años).

Oculares: conjuntivitis (2% edades 6 a 12 años).

Respiratorias: sibilancia (4% edades 6 a 12 años), disfonía (2% edades 6 a 12 años), infección de vías respiratorias superiores (2% edades 6 a 12 años), epistaxia (2 a 3% edades 2 a 5 años), faringitis (2 a 3% edades 2 a 5 años).



Misceláneo: síndrome tipo influenza (2 a 3% edades 2 a 5 años), infección viral (2 a 3% edades 2 a 5 años).

**Adultos y niños: menores del 2% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** función hepática anormal, agitación, alopecia, lagrimeo alterado, micción alterada, salivación alterada, gusto alterado, amnesia, anafilaxia, edema angioneurótico, anorexia, artralgia, dolor de espalda, blefaroespasmo, visión borroso, hipertrofia de glándula mamaria, dolor de glándula mamaria, broncoespasmo, dolor torácico, confusión, depresión, mareo, necrosis hepática, hepatitis, hipotensión, trastorno de la concentración, impotencia, insomnio, irritabilidad, ictericia, menorragia, migraña, náusea, palpitación, parestesia, paroniria, edema periférico, fotosensibilidad, prurito, púrpura, temblor, crisis convulsivas, taquiarritmia supraventricular, síncope, taquicardia, escalofríos c/temblor, orina decolorada, urticaria, trombocitopenia, vaginitis, vértigo, vómito, aumento de peso.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda (la AAP lo clasifica "compatible").

**Estabilidad:** almacenar a 2 a 25 °C.  
Tabletas de desintegración rápida: usar en un período de 6 meses de

haber abierto el empaque de aluminio, y justo después de abrir el empaquetado individual de la tableta.

Almacenar en lugar seco.

**Administración:** administrar con estómago vacío.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

**Desintoxicación:** Lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 h luego de ingestiones de 150 mg.  
**Mejora de la eliminación:** La hemodiálisis no es útil; puede ser útil la administración de dosis múltiples de carbón activado.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1026-1027.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 583.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 421-422.



## LORAZEPAM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lorazepam

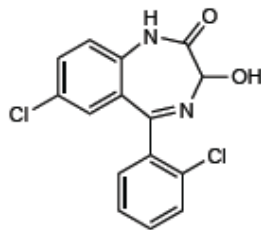
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

7-Cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-1,4-benzodiazepin-2-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Benzodiazepínicos

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Oral: tratamiento de trastornos de ansiedad o alivio ( $\leq$  4 meses) a corto plazo de síntomas de ansiedad o ansiedad asociada con síntomas depresivos.

IV: estado epiléptico, amnesia, sedación.

**Uso no autorizado/ de investigación.** Desintoxicación de sobredosis de etanol; insomnio; catatonía psicogénica; convulsiones

parciales complejas; agitación (IV); auxiliar antiemético.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Se une a receptores estereoespecíficos de la benzodiazepina en la neurona GABA postsináptica en numerosos sitios del SNC, incluidos el sistema límbico y la formación reticular. La mejoría del efecto inhibitor de GABA sobre la excitabilidad neuronal resulta por incremento de la permeabilidad de la membrana neuronal a iones de cloro. Este cambio en los iones de cloro da lugar a hiperpolarización (estado menos excitable) y a estabilización.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

#### Inicio de acción:

Hipnosis: IM. 20 a 30 min.

Sedación: IV: 5 a 20 min.

Anticonvulsivante: IV: 5 min; oral: 30 a 60 min.

**Duración:** 6 a 8 h.

**Absorción:** oral, IM: pronta.

**Distribución:** Vd: recién nacidos: 0.76 L/kg, adultos: 1.3 L/kg; cruza la placenta; pasa a la leche materna.

**Unión a proteínas:** 85%; la fracción libre puede estar elevada de manera significativa en ancianos.

**Metabolismo:** hepático a compuestos inactivos.

**Vida media, eliminación:** recién nacidos: 40.2 h; niños mayores: 10.5 h; adultos: 12.9 h; ancianos: 15.9 h; enfermedad renal en estado terminal: 32 a 70 h.



**Tiempo de concentración máxima:** oral: 2 h.  
**Excreción:** orina y heces (mínima).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Antiemético (uso no autorizado):  
Niños 2 a 15 años: IV: 0.05 mg/kg de peso (hasta 2 mg/dosis) antes de la quimioterapia.  
Adultos: oral, IV (Nota: puede administrarse por vía sublingual; vía no autorizada): 0.5 a 2 mg cada 4 a 6 h según sea necesario.  
Ansiedad y sedación (no autorizado en niños, excepto para uso oral en mayores de 12 años):  
Lactantes y niños: oral, IM, IV: usual: 0.05 mg/kg/dosis (rango: 0.02 a 0.09 mg/kg de peso) cada 4 a 8 h.  
IV: pueden usarse dosis más reducidas (p. ej., 0.01 a 0.03 mg/kg de peso) y repetir cada 20 min, según sea necesario para ajustar de manera gradual en busca del efecto.  
Adultos: oral: 1 a 10 mg/día en 2 a 3 dosis divididas; dosis usual: 2 a 6 mg/día en dosis divididas.  
Ancianos: 0.5 a 4 mg/día; dosis inicial no exceder de 2 mg; criterio de Beers: evitar dosis mayores a 3 mg/día.  
Insomnio: adultos: oral: 2 a 4 mg al acostarse.  
Preoperatorio: adultos:  
IM: 0.05 mg/kg de peso administrada 2 h antes de la cirugía (máximo: 4 mg/dosis).  
IV: 0.044 mg/kg de peso 15 a 20 min antes de la cirugía (máximo habitual: 2 mg/dosis).  
Ansiedad antes del procedimiento (uso dental): adultos: oral: 1 a 2 mg 1 h antes del procedimiento.

Amnesia operatoria: adultos: IV: hasta 0.05 mg/kg de peso (máximo: 4 mg/dosis).

Sedación (antes del procedimiento): lactantes y niños (uso no autorizado):

Oral, IM; IV: usual: 0.05 mg/kg de peso (rango: 0.02 a 0.09 mg/kg de peso).

IV: se pueden usar dosis menores (p. ej., 0.01 a 0.03 mg/kg de peso) y repetir cada 20 min, según sea necesario para ajustar de manera gradual en busca del efecto.

Estado epiléptico: IV:

Lactantes y niños (uso no autorizado): 0.05 a 0.1 mg/kg de peso (máximo: 4 mg/dosis) IV lenta (velocidad máxima: 2 mg/min); puede repetir cada 10 a 15 min según sea necesario.

Adultos: 4 mg/dosis IV lenta (velocidad máxima: 2 mg/min); puede repetir en 10 a 15 min; dosis máxima usual: 8 mg.

Tranquilización rápida de pacientes agitados (administrar cada 30 a 60 min): adultos:

Oral: 1 a 2 mg.

IM: 0.5 a 1 mg.

Dosis promedio total de administración: oral, IM: 4 a 8 mg.

Agitación en el paciente de la UCI (uso no autorizado): adultos:

IV: 0.02 a 0.06 mg/kg cada 2 a 6 h.

Infusión: IV: 0.01 a 0.1 mg/kg/h.

Uso concurrente de probenecid o ácido valproico: reducir 50% la dosis de lorazepam.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** IV: riesgo de toxicidad por propilenglicol.



Vigilar de cerca si se usa durante periodos prolongados o a dosis elevadas.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** usar con cautela.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lorazepam o a cualquier componente de la formulación (puede haber sensibilidad cruzada con otras benzodiazepinas); glaucoma de ángulo estrecho; apnea durante el sueño (parenteral); inyección intraarterial de formulación parenteral; insuficiencia respiratoria grave (excepto durante la ventilación mecánica).

**Precauciones:**

Usar con cautela en ancianos o pacientes debilitados, pacientes con enfermedad hepática (incluyendo alcohólicos) o disfunción renal. Debido al incremento de sensibilidad en ancianos, pueden ser más seguras y efectivas dosis menores de benzodiazepinas; en este grupo de edad, evitar dosis mayores de 3 mg diarios de lorazepam (criterio de Beers). Usar con cautela en pacientes con enfermedad respiratoria (EPOC o apnea durante el sueño), reserva pulmonar limitada, o reflejo nauseoso alterado. La dosis inicial en ancianos o pacientes debilitados debe estar en el límite más bajo del rango de dosis. Puede empeorar la encefalopatía hepática.

Ocasiona depresión del SNC (relacionada con la dosis) que resulta en sedación, mareo, confusión o ataxia lo cual puede trastornar las capacidades físicas y mentales. Alertar a los pacientes acerca de efectuar tareas que requieran alerta mental (p. ej., operar maquinaria o conducir automóvil). Emplear con cautela en pacientes que toman otros depresores del SNC o agentes psicoactivos. Pueden potenciarse los efectos con otros fármacos sedantes o etanol. Las benzodiazepinas se han asociado con caídas y lesión traumática y deben utilizarse con extrema cautela en pacientes en riesgo de estos eventos (sobre todo en ancianos).

El lorazepam puede ocasionar amnesia anterógrada. Se han reportado reacciones paradójicas, incluyendo comportamiento hiperactivo o agresivo con el consumo de benzodiazepinas, de manera particular en pacientes adolescentes/ pediátricos o psiquiátricos. No tiene propiedades analgésicas, antidepresoras o antipsicóticas.

Usar con cautela en pacientes con depresión, sobre todo si existe riesgo de suicidio. La depresión existente puede empeorar o emerger durante el tratamiento. No se recomienda usar en trastornos depresivos primarios o psicóticos. Emplear con precaución en pacientes con antecedentes de dependencia a drogas, alcoholismo o trastornos de personalidad



significativos. Las benzodiacepinas se han asociado con dependencia y síntomas agudos de supresión al discontinuar o reducir la dosis. Puede precipitarse la supresión aguda, incluidas convulsiones, después de la administración de flumazenil a pacientes con tratamiento de benzodiacepina a largo plazo.

Como agente hipnótico, sólo debe usarse después de la evaluación de causas potenciales de trastorno del sueño. La incapacidad para resolver el trastorno del sueño después de 7 a 10 días puede indicar enfermedad psiquiátrica o médica. El empeoramiento del insomnio o la emergencia de nuevas anomalías del pensamiento pueden presentar enfermedad psiquiátrica no reconocida o médica y requiere evaluación inmediata y cuidadosa.

La formulación parenteral de lorazepam contiene polietilenglicol, lo cual ha dado lugar a toxicidad durante las infusiones con dosis elevadas o a largo plazo. La formulación parenteral también contiene propilenglicol (PG); puede estar asociado con dosis relacionadas con toxicidad y puede ocurrir  $\geq 48$  h después de iniciar el lorazepam. La limitada información sugiere incremento del riesgo de acumulación de PG con dosis  $\geq 6$  mg/h durante 48 h o más. Vigilar por signos de toxicidad que pueden incluir insuficiencia renal aguda, acidosis láctica y/o diferencia osmolar. En pacientes con riesgo elevado que requieren dosis elevadas/ duraciones de tratamiento

prolongadas, puede ser benéfico el uso de la vía enteral de tabletas de lorazepam. También contiene alcohol bencílico; evitar en recién nacidos. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 12 años de edad.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Lorazepam puede incrementar las concentraciones/ efectos de: alcohol (etílico); clozapina; depresores del SNC; metotrimeprazina; fenitoína.

Las concentraciones/ efectos de lorazepam pueden estar incrementadas por: divalproex; loxapina; metotrimeprazin; probenecid; ácido valproico.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/ efectos de lorazepam pueden disminuir por: derivados de la teofilina; yohimbina.

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>3</sup>:

Puede aumentar las pruebas de función hepática; pueden causar falsos negativos en las pruebas de orina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayores a 10%:

Sistema nervioso central: sedación.  
Respiratorias: depresión respiratoria.



### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión.  
Sistema nervioso central: acatisia, amnesia, ataxia, confusión, depresión, desorientación, mareo, cefalea.  
Dermatológicas: dermatitis, exantema.  
Gastrointestinales. Cambios en el apetito, náusea, pérdida/ aumento de peso.  
Neuromusculares y esqueléticas: debilidad.  
Oculares: trastornos visuales.  
Respiratorias: apnea, hiperventilación, congestión nasal.

**Menores a 1% o frecuencia no definida (limitada a las importantes o potencialmente mortales):** astenia, discrasias sanguíneas, desinhibición, euforia, fatiga, salivación aumentada, irregularidades menstruales, dependencia física y psicológica (con uso prolongado), disminución de reflejos, envenenamiento por polietilenglicol o propilenglicol (infusión IV prolongada), ideación suicida, crisis convulsivas, vértigo.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Lactancia:** pasa a la leche materna/ no se recomienda (la AAP lo clasifica "preocupante").

**Medicamento que corresponde a criterios de Beers:** este fármaco puede ser inadecuado para administración en pacientes geriátricos (riesgo de gravedad elevado).

### Administración:

IM: se debe aplicar de manera profunda en la masa muscular.

IV: no exceder de 2 mg/min o 0.05 mg/kg de peso en 2 a 5 min; diluir dosis IV con igual volumen de diluyente compatible (D5W, NS, SWI). Evitar administración intraarterial. Vigilar sitio IV por extravasación.

### Estabilidad:

IV: los frascos intactos deben ser refrigerados. Proteger de la luz. No usar soluciones descoloridas o que contengan precipitados. Puede almacenarse a temperatura ambiente por hasta 3 meses. La mezcla parenteral es estable a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 h. Diluir dosis IV con igual volumen de diluyente.

Infusión: usar 2 mg/mL del frasco para preparar; puede haber pérdida de la estabilidad cuando se usa un frasco de 4 mg/mL. Diluir  $\leq 1$  mg/mL y mezclar en botella de vidrio. Puede precipitarse. También se puede administrar sin diluir vía infusión.

Tableta: almacenar a temperatura ambiente.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta.

Tratamiento de mantenimiento: El tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas es de apoyo, rara vez se requiere ventilación mecánica. El flumazenil bloquea selectivamente la unión de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



benzodiazepinas a receptores del SNC, dando como resultado una reversión de la depresión del SNC inducida por benzodiazepinas. La hipotensión se trata colocando al paciente en posición de Trendelenburg o administrando dopamina o noradrenalina.

Mejora de la eliminación: dosis múltiples de carbón activado pueden aumentar la eliminación.

[ANTÍDOTO] Flumazenil.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1027-1029.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1004.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 422-423.

## LOSARTÁN

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Losartán

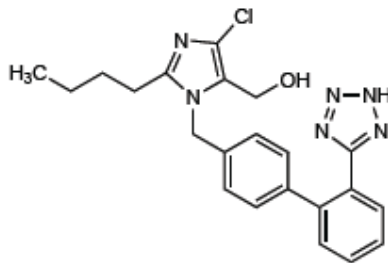
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-Butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol potásico.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Bloqueador del receptor de angiotensina II.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de hipertensión (HTN); tratamiento de nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (no dependientes de insulina, NIDDM) y antecedentes de hipertensión; gran riesgo de reducción en pacientes con HTN e hipertrofia ventricular izquierda (LVH).

Uso no autorizado/ de investigación. Para disminuir la tasa de evolución de la dilatación de la raíz aórtica en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Como receptor antagonista selectivo y competitivo de la angiotensina II no peptídica, el losartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II; el losartán interactúa, de manera reversible, en los receptores AT1 y AT2 de numerosos tejidos y tiene baja disociación cinética; su afinidad por el receptor AT1 es 1000 veces mayor que el del receptor AT2. Los receptores antagonistas de la angiotensina II pueden inducir una inhibición más completa del sistema renina angiotensina que los inhibidores de la ECA, no afectan la respuesta a la bradiquinina, y es menos probable que se asocien con efectos de la angiotensina no renina (p. ej., tos y angioedema). El losartán aumenta el flujo urinario y además de ser natriurético y caliurético, incrementa la excreción de cloro, magnesio, ácido úrico, calcio y fosfato.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** 6 h.

**Distribución:** Vd: losartán: 34 L; E-3174: 12 L; no cruza la barrera hematoencefálica.



**Unión a proteínas, plasma:** elevada.

**Metabolismo:** hepático (14%) vía CYP2C9 y 3A4 a metabolito activo, E-3174 (40 veces más potente que el losartán); efecto de primer paso.

**Biodisponibilidad:** 25 a 33%; AUC de E-3174 es 4 veces mayor que el de losartán.

**Vida media, eliminación:** losartán: 1.5 a 2 h, E-3174; 6 a 9 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** losartán: 1 h; E-3174: 3 a 4 h.

**Excreción:** orina (4% como fármaco sin cambio, 6% como metabolito activo).

**Depuración:** plasma: losartán: 600 mL/min; metabolito activo: 50 mL/min.

## DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Hipertensión:

Niños 6 a 16 años:

Etiqueta EU: 0.7 mg/kg de peso 1 vez/día (máximo: 50 mg/día); dosis mayores de 1.4 mg/kg (máximo: 100 mg) no se han estudiado.

Etiqueta canadiense:

≥ 20 kg a < 50 kg: 25 mg 1 vez/día (máximo: 50 mg 1 vez/día).

≥ 50 kg: 50 mg 1 vez/día (máximo: 100 mg 1 vez/día).

Adultos: dosis usual inicial: 50 mg 1 vez/día; puede administrarse 1 o 2 veces/día con una dosis total de 25 a 100 mg.

Pacientes que toman diuréticos o con disminución del volumen intravascular: dosis inicial usual: 25 mg 1 vez/día.

Dilatación de la raíz de la aorta con síndrome de Marfan (uso no autorizado): niños de 14 meses a 16 años: inicial: 0.6 mg/kg/día; puede aumentarse a un máximo de 1.4 mg/kg/día (no exceder la dosis de adulto máxima de 100 mg/día).

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión: adultos: inicial: 50 mg 1 vez/día (dosis máxima diaria: 100 mg), puede usarse en combinación con un diurético tiacídico.

## Ajuste de dosis en disfunción renal:

Niños: no se recomienda la administración si GFR es menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Adultos: no necesita ajustarse.

## Ajuste de dosis en disfunción hepática:

Niños 6 a 16 años:

Etiqueta EU: no se proporcionan recomendaciones específicas en la etiqueta aprobada, sin embargo, puede ser aconsejable iniciar el tratamiento con una dosis reducida.

Etiqueta canadiense: no se recomienda el uso.

Adultos: reducir la dosis inicial a 25 mg/día.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al losartán o a cualquier componente de la formulación.

### Precauciones:

[Advertencia en la caja de EU]: Los fármacos que actúan sobre el





Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



sistema angiotensina pueden ocasionar lesión y muerte al feto en desarrollo cuando se usan durante el segundo y tercer trimestres. Descontinuar los bloqueadores del receptor de la angiotensina tan pronto como sea posible una vez que se diagnostique embarazo. Evitar uso de dosis mucho menores en pacientes cuyo volumen haya disminuido; primero corregir este problema. Usar con cautela en pacientes con estenosis aórtica/mitral significativa. Puede ocasionar hiperpotasemia; evitar suplementos de potasio a menos que de manera específica la solicite el médico. Puede estar asociada con deterioro de función renal y/o incrementos de la creatinina sérica, sobre todo en pacientes con bajo flujo renal (p. ej., estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca) cuya tasa de filtración glomerular (GFR) dependa de la vasoconstricción arteriolar por la angiotensina II. Usar con cautela en pacientes con estenosis arterial unilateral/bilateral sin endoprótesis. Cuando está presente la estenosis bilateral de la arteria renal sin endoprótesis, por lo general se evita el uso debido al elevado riesgo de deterioro de la función renal a menos que los posibles beneficios sobrepasen los riesgos. Usar con precaución en insuficiencia renal preexistente. Los AUC del losartán (no el metabolito activo) son casi 50% mayores en pacientes con Clcr menor a 30 mL/min y se duplican en pacientes hemodializados. El uso simultáneo de inhibidores de la ECA puede incrementar el riesgo de eventos adversos clínicamente

significativos (p. ej., disfunción renal, hiperpotasemia).

En cualquier momento del tratamiento (sobre todo después de la primera dosis), rara vez ocurre angioedema; puede involucrar la cabeza y cuello (comprometiendo de manera potencial las vías aéreas), o el intestino (presentando dolor abdominal). Los pacientes con angioedema idiopático o hereditario o previo angioedema asociado a tratamiento con inhibidor de la ECA pueden aumentar el riesgo. Se requiere vigilancia prolongada y frecuente, sobre todo si hay compromiso de la lengua, glotis o laringe, pues están asociados con obstrucción de la vía aérea. Los pacientes con antecedentes de cirugía de vías aéreas pueden tener un mayor riesgo de obstrucción de vías aéreas. Es crítico el tratamiento enérgico; puede ser necesaria la administración IM de epinefrina.

Cuando se utilice para reducir el riesgo de evento vascular cerebral en pacientes con HTN y LVH, puede no ser efectiva en la población afroamericana. Usar con cautela con disfunción hepática, puede ser necesario ajustar la dosis. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores a 6 años de edad.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Losartán puede incrementar las concentraciones/ efectos de: inhibidores de la ECA; amifostina;



antihipertensores; carvedilol; sustratos de CYP2C8 (riesgo elevado); sustratos de CYP2C9 (riesgo elevado); agentes hipoglucemiantes; agentes hipotensores; litio; diuréticos ahorradores de potasio; rituximab. Las concentraciones/ efectos de losartán pueden estar incrementados por: agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); inhibidores de CYP2C9 (moderado); inhibidores de CYP2C9 (fuerte); diazóxido; eplerenona; fluconazol; herbolaria (propiedades hipoglucemiantes); herbolaria (propiedades hipotensoras); inhibidores de la MAO; pentoxifilina; inhibidores de la fosfodiesterasa 5; sales de potasio; análogos de la prostaciclina; tolvaptán; trimetoprim.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/ efectos de losartán pueden disminuir por: inductores de CYP2C9 (muy efectivo); inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; hierbas (inductores de CYP3A4); herbolaria (propiedades hipertensoras); metilfenidato; agentes antiinflamatorios no esteroideos; peginterferón alfa-2b; derivados de la rifamicina; yohimbina.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

**Nota:** la incidencia de algunas reacciones adversas varía con base en el estado de la enfermedad subyacente. Se hacen observaciones, cuando aplican, de la información derivada de ensayos efectuados en pacientes con

nefropatía diabética e hipertensiva, respectivamente.

#### Mayores a 10%:

Cardiovasculares: dolor torácico (12% nefropatía diabética).  
Sistema nervioso central: fatiga (14% nefropatía diabética).  
Endocrinas: hipoglucemia (14% nefropatía diabética).  
Gastrointestinales: diarrea (2% hipertensión a 15% nefropatía diabética).  
Genitourinarias: infección de vías urinarias (13% nefropatía diabética).  
Hematológicas: anemia (14% nefropatía diabética).  
Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (14% nefropatía diabética), dolor de espalda (2% hipertensión a 12% nefropatía diabética).  
Respiratorias: tos ( $\leq 3$  a 11%; similar a placebo; incidencia más elevada en pacientes con tratamiento previo relacionado con inhibidor de la ECA).

#### 1 a 10%:

Cardiovasculares: hipotensión (7% nefropatía diabética), hipotensión ortostática (4% hipertensión a 4% nefropatía diabética), hipotensión de primera dosis (relacionada con la dosis: < 1% con 50 mg, 2% con 100 mg).  
Sistema nervioso central: mareo (4%), hipoestesia (5% nefropatía diabética), fiebre (4% nefropatía diabética), insomnio (1%).  
Dermatológicas: celulitis (7% nefropatía diabética).  
Endocrinas: hiperpotasemia (< 1% hipertensión a 7% nefropatía diabética).



Gastrointestinales: gastritis (5% nefropatía diabética), aumento de peso (4% nefropatía diabética), dispepsia (1 a 4%), dolor abdominal (2%), náusea (2%).

Musculares y esqueléticas: debilidad muscular (7% nefropatía diabética), dolor en rodilla (5% nefropatía diabética), dolor en pierna (1 a 5%), calambres musculares (1%), mialgia (1%).

Respiratorias: bronquitis (10% nefropatía diabética), infección respiratoria superior (8%), congestión nasal (2%), sinusitis (1% hipertensión a 6% nefropatía diabética).

**Menores a 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** psicosis aguda con ilusiones paranoides, ageusia, reacción alérgica, alopecia, reacciones anafilácticas, anemia, angina, angioedema, anorexia, ansiedad, arritmia, artralgia, artritis, ataxia, bloqueo AV (segundo grado), bilirrubina aumentada, visión borrosa, bradicardia, bronquitis, BUN aumentada, confusión, conjuntivitis, estreñimiento, CVA, depresión, dermatitis, disgeusia, disnea, equimosis, epistaxis, eritroderma, eritema, edema facial, fiebre, flatulencia, bochorno, gastritis, gota, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, púrpura de Henoch-Schönlein, hepatitis, hiponantremia, hipotensión, impotencia, inflamación articular, exantema maculopapular, malestar general, trastorno de la memoria, MI, migraña, debilidad muscular, miositis, nerviosismo, efectos ortostáticos, pancreatitis,

parestesia, neuropatía periférica, faringitis, fotosensibilidad, prurito, exantema, rabdomiólisis, rinitis, creatinina sérica aumentada, trastorno del sueño, somnolencia, síncope, taquicardia, alteración del gusto, trombocitopenia, acúfenos, transaminasas aumentadas, escalofríos con temblor, frecuencia urinaria, urticaria, vasculitis, arritmia ventricular, vértigo, agudeza visual disminuida, vómito, xerostomía.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** C (1er trimestre); D (2do y 3er trimestres).

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ no se recomienda.

**Estabilidad:** almacenar a 15 a 30 °C. Proteger de la luz.

**Administración:** pueden tomarse sin relación con los alimentos.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:

Desintoxicación: administración de Ipecacuana antes de cumplirse 30 minutos de la ingesta; lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta.

Tratamiento de mantenimiento: Tras el inicio del tratamiento de la sobredosis esencial, el tratamiento de los síntomas tóxicos y el tratamiento de soporte deben ser iniciados. La hipotensión suele responder al posicionamiento Trendelenburg y solución salina I.V. Si el paciente no responde a estas



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



medidas, puede ser necesario el uso de un fármaco inotrópico parenteral (por ejemplo, norepinefrina 0,1 a 0,2 mcg/kg/minuto según la respuesta). Las convulsiones generalmente responden al lorazepam, diazepam, fenitoína o fenobarbital. El cromoglicato de sodio inhalado (dosis total: 40 mg/día) puede disminuir la tos un 50%. Mejora de la eliminación: Administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser eficaz. No se elimina a través de la hemodiálisis.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1029-1032.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1326.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 423-424.

## LOVASTATINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Lovastatina

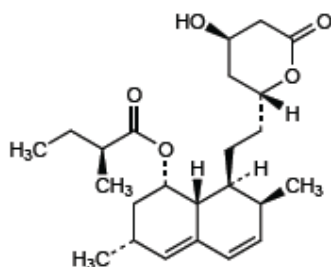
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(3R, 5R) -7 - {(1S, 2S, 6R, 8S, 8aR) -1, 2, 6, 7, 8,8 a-hexahidro-2 ,6-dimetil-8-[(S) -2 - metilbutiriloxi]-1-naftil}-3-hidroxiheptan-5-olido.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antilipénico, inhibidor de la reductasa HMG-CoA.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Auxiliar en el tratamiento dietético para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol LDL en suero total en la hipercolesterolemia primaria.

Prevención primaria de la enfermedad de la arteria coronaria (pacientes sin enfermedad sintomática con colesterol LDL total

de promedio moderadamente elevado y colesterol HDL por debajo del promedio); evolución lenta de aterosclerosis coronaria en pacientes con cardiopatía coronaria. Auxiliar de tratamiento dietético en pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad, mujeres > 1 año posmenarca) con hipercolesterolemia familiar heterocigota con cifras de LDL > 189 mg/dL, o LDL > 160 mg/dL con antecedentes familiares positivos de cardiopatía prematura (CVD), o LDL > 160 mg/dL con la presencia de por lo menos otros 2 factores de riesgo CVD.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

La lovastatina actúa por competitividad al inhibir a la 3-hidroxi-3-metilcooglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Inicio de acción:** reducciones LDL-colesterol: 3 días.

**Absorción:** 30%; aumentada con tabletas de liberación prolongada cuando se toman en ayunas.

**Unión a proteínas:** 95%.

**Metabolismo:** hepático; amplio efecto de primer paso; hidrolizado a B-hidroxiácido (activo).

**Biodisponibilidad:** aumentada con tabletas de liberación prolongada.



**Vida media, eliminación:** 1.1 a 1.7 h.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** 2 a 4 h.

**Excreción:** heces (aproximadamente 80 a 85%); orina (10%).

### DOSIS<sup>1</sup>:

Oral:

Adolescentes 10 a 17 años: tableta de liberación inmediata:

Reducción LDL < 20%: inicial: 10 mg/día con alimento vespertino.

Reducción LDL ≥ 20%: inicial: 20 mg/día con alimento vespertino.

Dosis habitual: 10 a 40 mg con alimento vespertino, después de ajustar dosis con 4 intervalos semanales.

Adultos: iniciales: 20 mg con alimento vespertino, después ajustar con 4 intervalos semanales; dosis máxima: 80 mg/día tableta de liberación inmediata o 60 mg/día tableta de liberación prolongada.

Modificación/límites de dosis con base en terapia concurrente:

Ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores: dosis inicial: 10 mg/día con una dosis máxima recomendada de 20 mg/día.

Tratamiento concurrente con fibratos, danazol y/o dosis de niacina hipolipemiente (> 1 g/día): dosis máxima recomendada: 20 mg/día. Evitar uso concurrente con fibratos a menos que el riesgo justifique su uso.

Tratamiento concurrente con amiodarona o verapamilo: dosis máxima recomendada: 40 mg/día

liberación normal o 20 mg/día con liberación prolongada.

**Ajuste de dosis con disfunción renal:** Clcr < 30 mL/min: usar dosis > 20 mg/día con cautela.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lovastatina o a cualquier componente de la formulación; enfermedad hepática activa; elevación inexplicable de las transaminasas en suero; embarazo; alimentación al seno materno.

#### Precauciones:

Se deben descartar las causas secundarias de hiperlipidemia antes de iniciar el tratamiento. Vigilar la función hepática por medio de valoraciones periódicas de laboratorio. Ha ocurrido rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda. El riesgo está relacionado con la dosis y aumenta con el uso simultáneo de agentes hipolipemiantes que pueden ocasionar rabdomiólisis (gemfibrozilo, derivados del ácido fibríco o niacina a dosis ≥ 1 g/día) o durante el uso concurrente con potentes inhibidores de CYP3A4. Evitar el uso concomitante de antimicóticos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa. Emplear con precaución/limitar la dosis con amiodarona, ciclosporina, danazol, gemfibrozilo (u otros fibratos), dosis lipolipemiente o verapamilo. Vigilar de cerca si se usa con otros fármacos asociados con miopatía



(p. ej. colchicina). Instruir a los pacientes que reporten dolor o debilidad muscular inexplicable; suspender lovastatina si se sospecha/ confirma miopatía. Interrumpir de manera temporal en cualquier paciente que presente trastorno agudo o grave que predisponga a insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis. Con base en la evidencia actual, se debe continuar el tratamiento con inhibidor de HMG-CoA reductasa durante el periodo preoperatorio en pacientes de edad avanzada, pues están predispuestos a desarrollar miopatía. Usar con cautela en pacientes que consumen grandes cantidades de etanol o tienen antecedentes de hepatopatía. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de la tableta de liberación inmediata en pacientes prepúberes, pacientes menores a 10 años de edad, o dosis mayores a 40 mg/día en adolescentes cuidadosamente seleccionados; no se han estudiado las tabletas de liberación prolongada en pacientes menores de 20 años de edad.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

#### **Aumento del efecto/toxicidad**

Lovastatina puede incrementar las concentraciones/ efectos de: daptomicina; diltiazem; antagonistas de la vitamina K.

Las concentraciones/efectos de lovastatina pueden estar incrementados por: amiodarona; agentes antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); colchicina, ciclosporina;

(sistémica); inhibidores de CYP3A4 (moderado); inhibidores de CYP3A4 (fuerte); danazol; desatinib; diltiazem; droneradona; fenofibrato; ácido fenofibrico; fluconazol; gemfibrozilo; jugo de toronja; antibióticos macrólidos; nefazodona; niacina; niacinamida; inhibidores de P-glucoproteína; inhibidores de la proteasa; quinina; derivados de la rifampicina; sildenafil; verapamilo.

#### **Disminución del efecto**

Las concentraciones/efectos de la lovastatina pueden disminuir por: antiácidos; bosentán; inductores de CYP3A4 (fuerte); deferasirox; etravirina; inductores de P-glucoproteína; fenitoína; derivados de la rifampicina; hierba de San Juan.

### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>1</sup>:**

Pruebas de función tiroidea aceptables. Aumento de las transaminasas hepáticas (S), colesterol HDL, CPK; disminución de los niveles de VLDL y LDL.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Se reportan los porcentajes con las tabletas de liberación inmediata; se observaron reacciones adversas similares con las tabletas de liberación prolongada.

**Mayores a 10%:** neuromusculares y esqueléticas: CPK aumentada (> 2x normal) (11%).



**1 a 10%:**

Sistema nervioso central: cefalea (2 a 3%), mareo (0.5 a 1%).

Dermatológicas: exantema (0.8 a 1%).

Gastrointestinales: dolor abdominal (2 a 3%), estreñimiento (2 a 4%), diarrea (2 a 3%), dispepsia (1 a 2%), flatulencia (4 a 5%), náusea (2 a 3%).

Neuromusculares y esqueléticas: mialgia (2 a 3%), debilidad (1 a 2%), calambres musculares (0.6 a 1%).

Oculares: visión borrosa (0.8 a 1%).

**Menores a 1% (limitado a las importantes potencialmente mortales):** regurgitación ácida, alopecia, artralgia, dolor torácico, dermatomiositis, irritación ocular, insomnio, dolor en pierna, parestesia, prurito, vómito, xerostomía.

Eventos o informes de casos (no necesariamente reportados con el tratamiento de lovastatina) adicionales relacionados con clase: fosfatasa alcalina aumentada, alopecia, alteración del gusto, anafilaxia, angioedema, anorexia, ansiedad, artritis, cataratas, escalofríos, ictericia colestásica, cirrosis, CPK aumentada (> 10x normal), depresión, sequedad de piel/ membranas mucosas, disnea, eosinofilia, disfunción eréctil, eritema multiforme, ESR aumentada, paresis facial, hígado graso, fiebre, bochornos, necrosis hepática fulminante, GGT aumentada, ginecomastia, anemia hemolítica, hepatitis, hepatoma, hiperbilirrubinemia, reacción de hipersensibilidad, movimiento extraocular trastornado, impotencia,

leucopenia, libido disminuida, malestar general, pérdida de memoria, miopatía, cambios en las uñas, nódulos, oftalmoplegia, pancreatitis, parestesia, parálisis nerviosa periférica, neuropatía periférica, fotosensibilidad, polimialgia reumática, ANA positivo, prurito, trastorno psíquico, púrpura, exantema, insuficiencia renal (secundaria a rhabdomiólisis), rhabdomiólisis, decoloración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome tipo lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia, disfunción tiroidea, necrólisis epidérmica tóxica, transaminasas aumentadas, escalofríos con temblor, urticaria, vasculitis, vértigo, vómito.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:**

**Factor de riesgo durante el embarazo:** X.

**Lactancia:** excreción desconocida en leche materna/ contraindicada.

**Estabilidad:**

Tableta, liberación inmediata: almacenar entre 5 a 30 °C. Proteger de la luz.

Tableta, liberación prolongada: almacenar entre 20 a 25 °C. Evitar el calor y humedad excesivos.

**Administración:** tomar la tableta de liberación inmediata con alimentos. Administrar tableta de liberación prolongada al acostarse; no triturar ni masticar.

**Etanol:** evitar consumo excesivo de etanol (debido a potenciales efectos hepáticos).





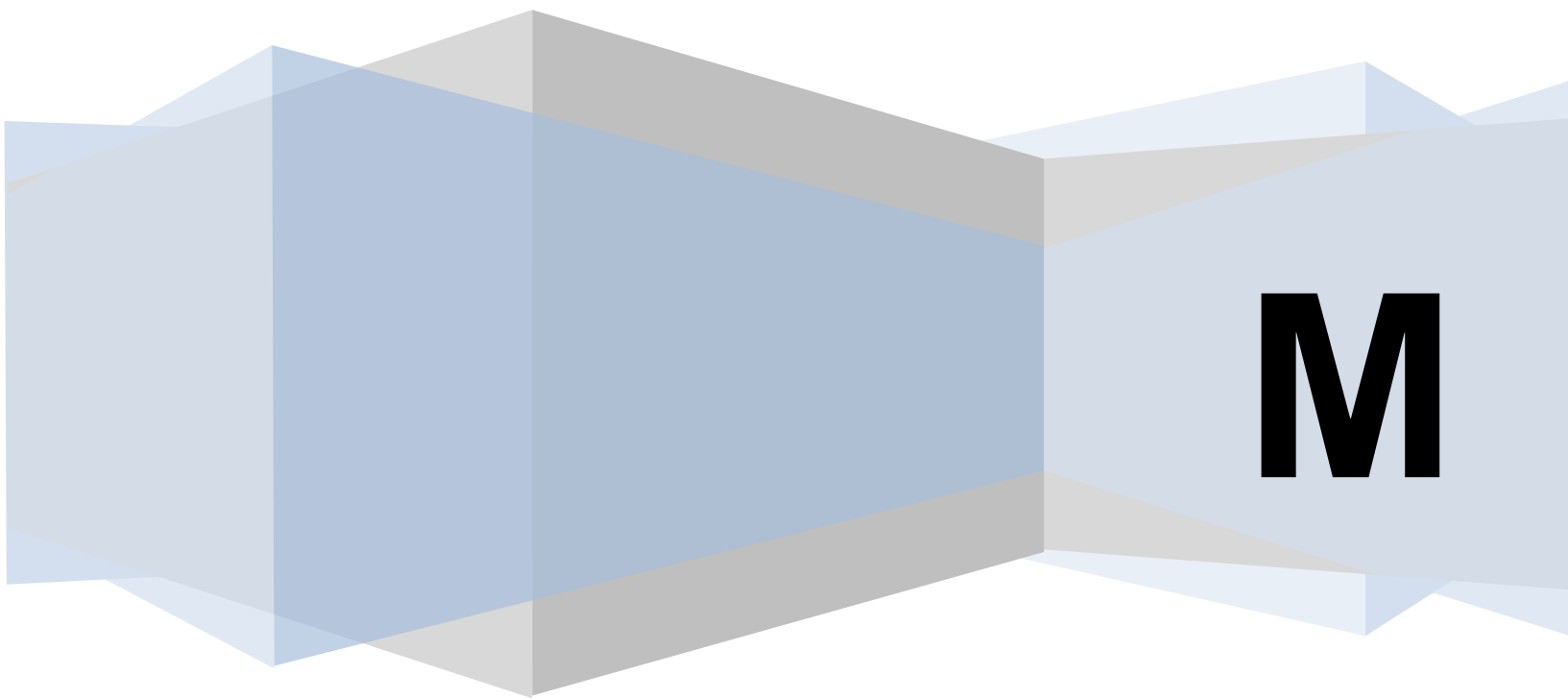
## **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>3</sup>:**

Desintoxicación: administración de ipecacuana antes de cumplirse 30 minutos luego de la ingesta; lavado gástrico con carbón activado antes de cumplirse 1 hora luego de la ingesta).

Tratamiento de mantenimiento: aplicar diuresis alcalina (con bicarbonato de sodio) y diuréticos (manitol preferiblemente con furosemida como una segunda opción) con el fin de mantener el flujo de orina puede ser necesaria.

## **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1033-1035.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1328.
3. J. Leikin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 425-426.



## MEBENDAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Mebendazol.

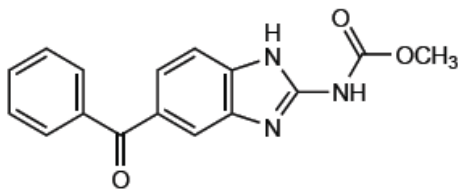
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Metil 5-benzoil-1H-benzimidazol-2-ilcarbamato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antihelmíntico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de *enterobiasis* (infección por oxiuros), *tricuriasis* (infección por tricocéfalos), *ascariasis* (infección por gusanos redondos) e infecciones por *uncinaria* (*Necator americanus* o *Ancylostoma duodenale*); fármaco de elección en el tratamiento de capilariasis.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Absorción: oral: 2 a 10%.  
Distribución: hígado, grasa, músculo, plasma y quistes hepáticos.  
Unión a proteínas: 95%.  
Metabolismo: hepático extenso.  
Vida media: 2.8 a 9 h.  
Tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima: variable (0.5 a 7 h).  
Eliminación: sobre todo en las heces, como metabolitos inactivos, con eliminación de 5 a 10% en la orina.  
Diálisis: no dializable.

### DOSIS<sup>1</sup>:

#### Niños y adultos: oral:

Oxluriasis: tableta masticable única (100 mg); podría ser necesario repetirla después de dos semanas.  
Tricocefalosis, ascaridiasis, uncinariasis: 100 mg dos veces al día, en la mañana y por la noche, durante tres días consecutivos; si el paciente no se cura en el transcurso de tres a cuatro semanas, puede administrarse un segundo ciclo de tratamiento.  
Capilariasis: 200 mg dos veces al día por 20 días.



### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al mebendazol o cualquier componente de la fórmula.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

Los anticonvulsivantes, como carbamacepina y fenitoína, pueden aumentar el metabolismo del mebendazol.

**Interacción con alimentos:** El alimento incrementa la absorción de mebendazol.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Sistema nervioso central: mareo, fiebre, cefalea.  
Dermatológicas: exantema, prurito, alopecia.  
Gastrointestinales: diarrea, dolor abdominal, flatulencia, vómito.  
Hematológicas: neutropenia, anemia, leucopenia.  
Hepáticas: anormalidades transitorias en pruebas de función hepática.  
Óticas: tinitus.  
Renales: hematuria.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo para el embarazo:** C.  
Embarazo y edad < 2 años son contraindicaciones relativas, ya que aún no se establece su seguridad.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.1047-1042.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 148-149.

## METFORMINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Metformina.

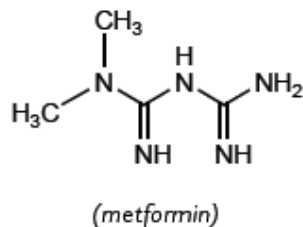
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Hidrocloruro de metformina; 1,1-Hidrocloruro de dimetilbiguanida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente hipoglucemiante biguanídico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de diabetes tipo 2 (no dependiente de insulina NIDDM) como monoterapia cuando no se puede controlar la hiperglucemia con dieta o ejercicio. En adultos puede usarse de manera simultánea con sulfonilurea o insulina para mejorar el control glucémico.

### Uso no autorizado/de investigación

Diabetes mellitus gestacional (GDM); síndrome ovárico poliquístico (PCOS).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El ácido fenofibrico, un peroxima agonista del factor de transcripción nuclear receptor alfa proliferador activado (PPAR-alfa), regula en sentido decreciente a la apoproteína C-III (un inhibidor de la lipoproteína lipasa) y regula en sentido ascendente la síntesis de apolipoproteína lipasa que resulta en un incremento del catabolismo VLDL, de la oxidación de ácidos grasos y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos; como resultado de una disminución de las concentraciones en VLDL, los triglicéridos plasmáticos totales están reducidos en 30 a 60%; en algunos pacientes hipotriglicéridémicos ocurre un modesto incremento en HDL.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** aumentada cuando se toma con alimentos.

**Distribución:** amplia en la mayoría de los tejidos.

**Unión a proteínas:** ≥ 99%.

**Metabolismo:** En el tejido y plasma por las esterasas a la forma activa, el ácido fenofibrico; se inactiva por glucuronidación hepática o renal.



**Vida media, eliminación:** Se metaboliza y se elimina como su metabolito, el ácido fenofibrico: 20 h (promedio: 10 a 35 h).

**Tiempo de concentración máxima:** 3 a 8 h.

**Excreción:** orina (60% como metabolitos); heces (25%); la hemodiálisis no tiene efecto en la eliminación del ácido fenofibrico del plasma.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Tratamiento de diabetes tipo 2: Se recomienda dejar 1 a 2 semanas entre ajustes de dosis: por lo general no se observan respuestas clínicamente significativas con dosis < 1500 mg diarios; sin embargo, se recomienda una dosis inicial de aumento gradual para minimizar los síntomas gastrointestinales.

#### Tabletas de liberación inmediata o solución:

Oral:

- Niños: 10 a 16 años: inicial: 500 mg 2 veces/día; los incrementos en las dosis diarias deben hacerse en aumentos de 500 mg con intervalos semanales, administrados en dosis divididas, hasta un máximo de 2000 mg/día.

- Niños  $\geq$  17 años y adultos: Dosis inicial: 500 mg 2 veces/día u 850 mg 1 vez/día; aumentar la dosis poco a poco.

**Recomendaciones para incrementar la dosis con base en la presentación:**

Tableta de 500 mg: 1 tableta/día con intervalos de 1 semana.

Tableta de 850 mg: 1 tableta/día cada tercera semana.

Dosis de hasta 2000 mg/día: se pueden administrar 2 veces/día. Si se requiere una dosis > 2000 mg/día puede ser mejor tolerado si se divide en 3 dosis.

Dosis máxima recomendada: 2550 mg/día.

#### Tableta de liberación prolongada:

Oral: Si no se logra el control glucémico con dosis máximas, dividir las dosis y administrar 2 veces/día.

- Niños  $\geq$  17 años y adultos:  
Dosis Inicial: 1000 mg 1 vez/día; la dosis se puede aumentar en 500 mg cada semana;  
La dosis máxima: 2500 mg 1 vez/día.  
Inicial: 500 mg 1 vez/día; la dosis se puede aumentar a 500 mg cada semana; dosis máxima: 2000 mg 1 vez/día.
- Adultos: TM: 1000 mg 1 vez/día; la dosis se puede aumentar a 500 mg cada semana; dosis máxima: 2000 mg 1 vez/día.
- Ancianos: la dosis inicial de mantenimiento debe ser conservadora debido al potencial para disminuir la función renal. Por lo general la dosis de metformina no debe ajustarse al máximo en los pacientes ancianos. No administrar a persona  $\geq$  80 años de edad a menos que se establezca la función renal normal.

**Transferencia de otros agentes antidiabéticos:** por lo general no es necesario un período de transición, excepto cuando se transfiere de



clorpropamida. Tener cuidado cuando se transfiere de clorpropamida, durante las primeras 2 semanas, debido a la prolongada retención de la clorpropamida en el organismo, que da lugar a una posible hipoglucemia.

**Metformina concomitante y tratamiento con sulfonilurea oral:** si los pacientes no han respondido en 4 semanas a la dosis máxima de monoterapia con metformina, considerar una adición gradual de una sulfonilurea oral, incluso si ha ocurrido falla primaria o secundaria a la sulfonilurea. Continuar con la metformina con la dosis máxima. Si no ocurre respuesta adecuada después de 3 meses de metformina y terapia combinada con sulfonilurea, considerar cambiar a insulina con o sin metformina.

**Falla del tratamiento con sulfonilurea:** los pacientes con falla previa a la gliburrida pueden tratarse con la adición gradual de metformina. Iniciar con gliburrida 20 mg y metformina 500 mg diarios. La dosis puede aumentarse 500 mg/día con intervalos de 1 semana, hasta la dosis máxima de metformina (dosis de gliburrida mantenida en 20 mg/día).

**Tratamiento concomitante con metformina e insulina:** inicial: 500 mg de metformina 1 vez/día, continuar con la dosis actual de insulina; aumentar 500 mg de metformina cada semana hasta lograr control glucémico adecuado. Dosis máximas diarias: liberación inmediata y solución: 2550 mg de metformina; liberación prolongada:

2000 a 2500 mg (varía con la presentación).

Disminuir 10 a 25% la dosis de insulina cuando FPG < 120 mg/dL; vigilar y hacer ajustes subsecuentes según sea necesario.

**Ajuste/comentarios de dosis en disfunción renal:** la vida media de metformina en plasma y sangre se encuentra prolongada y la depuración renal está disminuida en proporción a la disminución de la depuración de creatinina. Por el fabricante, la metformina está contraindicada en presencia de disfunción renal, definida como creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL en varones, o  $\geq 1.4$  mg/dL en mujeres y pacientes con depuración anormal. Desde el punto de vista clínico, se ha recomendado evitar la metformina en pacientes con  $Cl_{cr} < 60$  a 70 mL/min.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** evitar metformina; la enfermedad hepática es un factor de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica durante el tratamiento con metformina.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la metformina o a cualquier componente de la formulación; enfermedad renal o disfunción renal (creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL en varones o  $\geq 1.4$  mg/dL en mujeres) o depuración anormal de creatinina por cualquier causa, incluidos choque, infarto agudo de miocardio o septicemia; acidosis metabólica aguda o crónica con o



sin coma (incluida cetoacidosis diabética).

**Nota:** suspender de manera temporal en pacientes sometidos a estudios radiológicos en los que se utiliza medio de contraste yodado intravascular.

### Parámetros de vigilancia

Glucosa y cetonas en orina, glucosa sanguínea en ayunas, y hemoglobina A<sub>1c</sub>. Vigilar al inicio y de manera periódica parámetros hematológicos (p.ej., hemoglobina/hematocrito e índices de eritrocitos) y función renal, por lo menos 1 vez al año. Verificar vitamina B<sub>12</sub> y folato en presencia de anemia.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Las concentraciones/efectos de metformina pueden aumentar por: cefalexina; cimetidina; agentes de contraste yodados; pegvisomant.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de metformina pueden estar disminuidos por: corticosteroides (inhalados por vía oral); corticosteroides (sistémicos); análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; somatropina; diuréticos tiazídicos.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar o limitar el etanol (la incidencia de acidosis láctica puede estar aumentada; puede ocasionar hipoglucemia).

Alimentos: disminuyen la extensión y retrasan ligeramente la absorción.

Puede disminuir la absorción de vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico.

Herbolaria/nutracéuticos: cautela con el cromo, ajo, gymnema (puede ocasionar hipoglucemia).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

#### Mayor 10%:

Gastrointestinales: diarrea (10 a 53%), náusea/vómito (7 a 26%), flatulencia (12%).

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad (9%).

#### Del 1 al 10%:

Cardiovasculares: molestia torácica, bochorno, palpitación.

Sistema nervioso central: cefalea (6%), escalofríos, mareo, confusión.

Dermatológicas: exantema.

Endocrinas y metabólicas: hipoglucemia.

Gastrointestinales: indigestión (7%), molestia abdominal (6%), distensión abdominal, heces anormales, estreñimiento, dispepsia/pirosis, alteración del gusto.

Neuromusculares y esqueléticas: mialgia.

Respiratorias: disnea, infección de vías respiratorias superiores.

Misceláneo: disfunción de las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> (7%), diaforesis aumentada, síndrome tipo influenza, trastorno ungueal.

**Menor 1% (limitado a las importantes o potencialmente mortales):** acidosis láctica,





vasculitis leucocitoclástica, anemia megaloblástica, neumonitis.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo: B.**

**[Advertencia en la caja de EU]: la acidosis láctica es rara, pero consecuencia potencialmente grave de la terapia con metformina.** Debe sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente con diabetes que recibe metformina, con evidencia de acidosis pero sin evidencia de cetoacidosis. Interrumpir la metformina en situaciones clínicas que predispongan a hipoxia, incluyendo enfermedades como colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva aguda y septicemia. Usar con cautela en pacientes con insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento farmacológico, sobre todo en pacientes con CHF inestable o aguda; riesgo de acidosis láctica puede estar aumentado de manera secundaria a hipoperfusión.

La metformina se excreta de manera sustancial por el riñón. El riesgo de acumulación y acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal debajo del límite normal para su edad no deben tomar metformina. En pacientes ancianos, vigilar de manera regular la función renal; no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años de edad a menos que se confirme la función renal normal. El consumo de medicamentos concomitantes

puede afectar la función renal (es decir, afecta la secreción tubular), al igual que la disposición de metformina. Interrumpir la metformina en pacientes con deshidratación y/o azoemia prerrenal. El tratamiento se debe suspender antes de cualquier procedimiento quirúrgico (reiniciar sólo después de ingesta adecuada y una vez que se verifique la función renal normal). Suspender de manera temporal el tratamiento antes o en el momento de la administración intravascular de medio de contraste yodado (potencial de alteración aguda de la función renal). Interrumpir la metformina durante 48 h después del estudio radiológico y reiniciar sólo después de que se ha confirmado que la función renal es normal. Puede ser necesario interrumpir la metformina y administrar insulina si el paciente es expuesto a estrés (fiebre, traumatismo, infección, cirugía). Evitar usar en pacientes con disfunción renal alterada. Se debe instruir al paciente para que evite el uso excesivo agudo o crónico de interacciones con etanol; el etanol puede potenciar el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Se ha reportado que la administración oral de fármacos antidiabéticos están asociados con aumento de la mortalidad cardiovascular; la metformina no parece compartir el riesgo. Se han establecido la seguridad y la eficacia para empleo en niños  $\geq 10$  años de edad; la preparación de liberación prolongada es para



emplear en pacientes  $\geq 17$  años de edad.

### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:**

Desintoxicación: lavado gástrico con carbón activado en menos de 1 h después de la ingesta.

Terapia de apoyo: La glucosa en hipoglucemia, bicarbonato de sodio para la acidosis grave.

Mejora de la eliminación: Se ha eliminado por hemodiálisis, en presencia de acidosis láctica, utilice dializado sin lactosa; se puede utilizar hemodiálisis con bicarbonato como tampón.

Antídoto: Dextrosa, glucagón, bicarbonato de sodio.

### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1080-1092.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009.
3. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 445-446.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## METOCARBAMOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Metocarbamol.

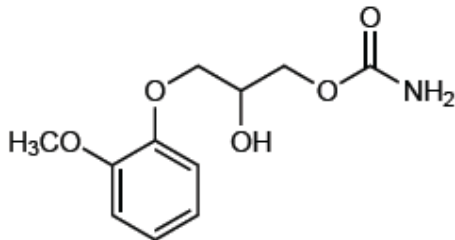
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi) propil carbamato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Relajante de músculo esquelético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>3</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de espasmo muscular asociado con dolor agudo en enfermedades musculoesqueléticas, terapia de apoyo en tétanos.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Causa la relajación del músculo esquelético mediante la reducción

de la transmisión de los impulsos desde la médula espinal hasta los músculos esqueléticos.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

El metocarbamol es casi completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de dosis orales. Su vida media en plasma es aproximadamente de 1 a 2h. Es metabolizado por desalquilación e hidroxilación y se excreta en la orina principalmente como conjugados glucurónidos y sulfato de sus metabolitos y una pequeña cantidad se excreta en las heces.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Tétanos: Intravenosa: Niños: recomendada **sólo** para uso en tétanos: 15 mg/kg/dosis o 500 mg/m<sup>2</sup>/dosis, puede repetirse cada 6 h si es necesario; dosis máxima: 1.8 g/m<sup>2</sup>/día sólo durante 3 días.

- Adultos: dosis inicial: 1 a 3 g; la dosis puede repetirse cada 6 h hasta que sea posible la administración oral; la inyección no se debe aplicar por más de 3 días consecutivos.

Espasmo muscular: niños ≥ 16 años y adultos:

- Oral: 1.5 g 4 veces/día durante 2 a 3 días (pueden administrarse hasta 8 g/día en trastornos graves), después disminuir a 4 a 4.5 g/día en 3 a 6 dosis divididas.



- IM, IV: 1 g cada 8 h si no se puede suministrar por vía oral; la inyección no se debe emplear por más de 3 días consecutivos si no es posible la vía oral; si la condición persiste puede repetirse el curso del tratamiento después de un intervalo sin fármacos de 48 h.

Adultos mayores: espasmo muscular: oral: inicial: 500 mg 4 veces/día; ajustar de forma gradual para obtener respuesta.

#### **Ajuste de dosis/comentarios en disfunción renal**

No administrar la formulación parenteral a pacientes con disfunción renal.

#### **Ajuste de dosis en disfunción hepática**

No se dispone de lineamientos específicos sobre la dosis; la unión a proteínas en plasma y la depuración están disminuidas; la vida media está aumentada.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

Hipersensibilidad a metocarbamol o a cualquier componente de la formulación; disfunción renal (fórmula para inyección).

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

##### **Evitar el uso concomitante Aumento del efecto/toxicidad**

Metocarbamol puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); depresores del SNC; metotrimoprazina.

Las concentraciones/efectos del metocarbamol pueden estar aumentados si se administra conjuntamente con metotrimoprazina.

#### **Disminución del efecto**

Metocarbamol puede disminuir las concentraciones/efectos de: prídostigmina.

#### **Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria**

Etol: evitar etanol (puede incrementar la depresión del SNC).  
Herbolaria/nutraceuticos: evitar valeriana, hierba de San Juan, kava kava, centella asiática (puede incrementar la depresión del SNC).

#### **INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:**

Puede causar interferencia de color en ciertas pruebas de selección para el 5-HIAA utilizando reactivo nitrosonaphthol y en las pruebas de detección de VMA urinario por el método Gitlow.

#### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Cardiovasculares: bochorno facial, bradicardia, hipotensión, síncope.  
Sistema nervioso central: somnolencia, mareo, sensación de mareo, convulsión, vértigo, cefalea, fiebre, amnesia, confusión, insomnio, sedación, coordinación alterada (leve).  
Dermatológicas: dermatitis alérgica, urticaria, prurito, exantema, edema angioneurótico.



Gastrointestinales: náusea, vómito, sabor a metal, dispepsia.  
Hematológicas: leucopenia.  
Hepáticas: ictericia.  
Locales: dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis.  
Oculares: nistagmo, visión borrosa, diplopía, conjuntivitis.  
Renales: disfunción renal.  
Respiratorias: congestión nasal.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

Puede ocasionar depresión del SNC, lo cual puede trastornar las capacidades físicas y mentales; alterar a los pacientes acerca de efectuar tareas que requieren alerta mental (p.ej., operar maquinaria o conducir). Pueden potenciarse los efectos con otros fármacos sedantes o etanol. Esta clase de medicamento es mal tolerada por ancianos debido a los efectos anticolinérgicos, sedación y debilidad. La eficacia es dudosa en dosis toleradas por pacientes ancianos.

Oral: usar con cautela en disfunción renal o hepática. No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños < 16 años de edad.

Inyección: la velocidad de inyección no debe exceder 3 ml/min; la solución es hipertónica; evitar extravasación. Usar con cautela en pacientes con antecedentes convulsivos. Emplear con cautela en disfunción hepática. El tapón del frasco contiene látex.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:

Desintoxicación: Lavado gástrico con carbón activado.

Terapia de apoyo: los intentos siguientes para mejorar la eliminación del fármaco, hipotensión debe tratarse con fluidos IV y/o para el posicionamiento.

Mejora de la eliminación: Diálisis y hemoperfusión puede ser útil en la reducción de las concentraciones séricas del fármaco; paciente debe ser observado por la posibilidad de recaídas debido al vaciado gástrico incompleta.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 394-395.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.



## METOCLOPRAMIDA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Metoclopramida.

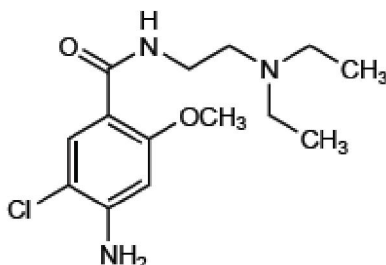
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

4-amino-5-cloro-N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxibenzamida.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente gastrointestinal procinético;  
Antiemético.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Oral: tratamiento sintomático de gastroparesia diabética; reflujo gastroesofágico.

IV, IM: tratamiento sintomático de la gastroparesia diabética; colocación posprandial de sondas de alimentación enteral; prevención y/o tratamiento de náusea y vómito relacionados con quimioterapia, o después de cirugía; para estimular el vaciamiento gástrico y el tránsito

intestinal del baño durante evaluaciones radiológicas del estómago/intestino delgado.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Bloquea los receptores de la dopamina y (cuando se administra en dosis más altas) también bloquea los receptores de serotonina en la zona gatillo de los quimiorreceptores del SNC, aumenta la respuesta a la acetilcolina en el tejido del tracto gastrointestinal causando una mayor motilidad y el vaciamiento gástrico acelerado sin estimular la secreción gástrica, biliar, pancreática.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

La metoclopramida es rápida y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal después de dosis orales, aunque las condiciones tales como vómitos o alteración gástrica, motilidad puede reducir la absorción. Sin embargo, se somete a metabolismo hepático de primer paso, el cual varía considerablemente entre los sujetos, y por lo tanto la biodisponibilidad y las concentraciones de plasma están sujetas a la variación interindividual de ancho. En promedio, la biodisponibilidad de metoclopramida oral es aproximadamente 80%, pero varía entre aproximadamente 30 y 100%. Las concentraciones pico en plasma



de metoclopramida se producen aproximadamente 1 a 2 h después de una dosis oral. La biodisponibilidad es igualmente variable después de dosis rectal o intranasal, aunque puede ser un poco mejor si el fármaco se administra por vía intramuscular.

La metoclopramida se une débilmente a las proteínas plasmáticas (13 a 30%). La metoclopramida es ampliamente distribuida en el cuerpo, y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica en el SNC. También cruza libremente la placenta y se ha informado que puede alcanzar concentraciones en plasma fetal aproximadamente 60 a 70%. Las concentraciones en la leche materna pueden ser mayores que las del plasma materno, particularmente en el puerperio inmediato, aunque las concentraciones disminuirán un tanto en el puerperio tardío.

La eliminación de la metoclopramida es bifásica, con una vida media de eliminación de alrededor de 4 a 6 h, aunque esto puede ser prolongado en pacientes con insuficiencia renal, con la consecuente elevación de las concentraciones plasmáticas. Aproximadamente el 85% de la dosis se excreta en la orina, a ser eliminado en 72 horas, el 20% como la metoclopramida sin cambios y el resto en forma de sulfato o de conjugados glucurónidos, o en forma de metabolitos. Alrededor del 5% de la dosis se excreta en las heces a través de la bilis.

## DOSIS:

### Niños:

- Reflujo gastroesofágico (uso no autorizado): oral: 0.1 a 0.2 mg/kg/dosis 4 veces/día.
- Antiemético (emesis inducida por quimioterapia) (uso no autorizado): IV: 1 a 2 mg/kg 30 min antes de la quimioterapia y cada 2 a 4 h (máximo: 5 dosis/día); el pretratamiento con difenhidramina disminuye el riesgo de reacciones extrapiramidales con esta dosis.
- Colocación de sonda de alimentación pospilórica: IV:  
< 6 años: 0.1 mg/kg como dosis única.  
6 a 14 años: 2.5 a 5 mg como dosis única.  
> 14 años: referirse a la dosificación para adultos.

### Adultos:

- Reflujo gastroesofágico: oral: 10 a 15 mg/dosis hasta 4 veces/día 30 min antes de los alimentos o con ellos y a la hora de dormir; en ocasiones es necesaria la dosis única de 20 mg antes de situaciones provocadoras. No se recomienda el tratamiento > 12 semanas.
- Gastroparesia diabética:  
Oral: 10 mg/dosis hasta 4 veces/día 30 min antes de los alimentos o con ellos y a la hora de dormir durante 2 a 8 semanas.  
IM, IV (para síntomas graves): 10 mg durante 1 a 2 min; pueden ser necesarios 10 días de



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



tratamiento IV antes de que se controlen los síntomas para permitir la transición a la administración oral.

- Profilaxis para emesis inducida por quimioterapia: IV: 1 a 2 mg/kg 30 min antes de la quimioterapia y repetidos cada 2 h durante 2 dosis, después cada 3 h durante 3 dosis; el pretratamiento con difenhidramina disminuye el riesgo de reacciones extrapiramidales con esta dosis. Dosis alternativa: **Nota:** metoclopramida se considera un antiemético con un bajo índice terapéutico; por lo general su uso se reserva para fármacos con poco potencial emetogénico o en pacientes intolerantes/refractarios a los antieméticos de primera elección.

Quimioterapia de bajo riesgo (uso no autorizado): IV, oral: 10 a 40 mg antes de la dosis, después cada 4 a 6 h según se requiera

Durante el tratamiento (uso no autorizado): IV, oral: 10 a 40 mg cada 4 a 6 h.

Profilaxis retrasada para emesis (uso no autorizado): oral: 20 a 40 mg/dosis (o 0.5 mg/kg/dosis 2 a 4 veces/día durante 3 a 4 días (en combinación con dexametasona).

Pacientes refractarios o intolerantes a antieméticos con un índice terapéutico más elevado (uso no autorizado):

IV: 1 a 2 mg/kg/dosis antes de la quimioterapia y repetir 2 h después de la quimioterapia.

Oral: 0.5 mg/kg cada 6 h los días 2 a 4.

- Profilaxis para náusea y vómito posoperatorias: IM: 10 a 20 mg casi al final del procedimiento quirúrgico.
- Colocación de sonda de alimentación pospilórica, estudio radiológico: IV: 10 mg como dosis única.

**Ancianos:** inicial: dosis en el extremo inferior del intervalo recomendado. Referirse a la dosificación para adultos.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:**

$Cl_{cr} < 40$  mL/min: administrar 50% de la dosis normal.

Hemodiálisis: no es dializable (0 1 5%); no es necesaria una dosis complementaria.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

Hipersensibilidad a metoclopramida o a cualquier componente de la formulación; obstrucción, perforación o hemorragia GI; feocromocitoma; antecedente de crisis convulsivas o uso concomitante de otros fármacos que puedan incrementar las reacciones extrapiramidales.

**Parámetros de vigilancia**

Reacciones distónicas; signos de hipoglucemia en pacientes que utilizan insulina y aquellos que





reciben tratamiento para  
gastroparesia; agitación y confusión.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Evitar el uso concomitante

Evitar el uso concomitante de metoclopramida con cualquiera de los siguientes: antipsicóticos; droperidol; prometazina; inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; antidepressivos tricíclicos.

#### Aumento del efecto/toxicidad

Metoclopramida puede incrementar las concentraciones/efectos de: antipsicóticos; ciclosporina; ciclosporina (sistémica); prometazina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; sertralina; antidepressivos tricíclicos; venlafaxina.

Las concentraciones/efectos de metoclopramida pueden incrementarse por: droperidol.

#### Disminución del efecto

Metoclopramida puede disminuir las concentraciones/efectos de: fármacos antiparkinsonianos (agonistas de dopamina); posaconazol.

Las concentraciones/efectos de metoclopramina pueden disminuir por: peginterferón alfa-2b.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol (puede incrementar la depresión del SNC).

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:

Incremento de transaminasas [ALT/AST] (S), incremento de amilasa (S).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

La frecuencia no se ha definido en todos los casos.

Cardiovasculares: bloqueo AV, bradicardia, HF, retención de líquidos, rubor (después de dosis IV elevadas), hiper/hipotensión, taquicardia supraventricular.

Sistema nervioso central: sopor (~10 a 70%; relacionado con la dosis), reacciones distónicas agudas (<1 a 25%; relacionadas con la edad y con la dosis), fatiga (2 a 10%), lasitud (~10%), agitación (~10%), cefalea (4 a 5%), mareo (1 a 4%), somnolencia (2 a 3%), acatisia, confusión, depresión, alucinaciones (en raras ocasiones), insomnio, síndrome neuroléptico maligno (raro), síntomas parecidos a parkinsonismo, ideación suicida, crisis convulsivas, discinesia tardía.

Dermatológicas: edema angioneurótico (raro), exantema, urticaria.

Endocrinas y metabólicas: amenorrea, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia, impotencia.

Gastrointestinales: náusea (4 a 6%), vómito (1 a 2%), diarrea.

Genitourinarias: incontinencia, frecuencia urinaria.



Hematológicas: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, porfiria.  
Hepáticas: hepatotoxicidad (rara).  
Oculares: alteraciones visuales.  
Respiratorias: broncoespasmo, edema laríngeo (en raras ocasiones), laringoespasmo (raro).  
Misceláneo: reacciones alérgicas, metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia.

seudoparkinsonismo (p.ej., bradicinesia, fasciculaciones [temblor], rigidez), (por lo general, durante los primeros 6 meses de tratamiento) y, por lo general, es reversible después de su interrupción. Utilizar con precaución o evitarse en pacientes con enfermedad de Parkinson. Usar con cautela en ancianos; pueden tener riesgo incrementado de discinesia tardía, en particular las mujeres de edad más avanzada. Se ha notificado síndrome neuroléptico maligno (NMS) (en raras ocasiones) con metoclopramida.

Puede ocasionar un incremento transitorio de la aldosterona sérica; tener precaución en pacientes con riesgo de sobrecarga de líquidos (HF, cirrosis). Usar con cuidado en pacientes con hipertensión o después de anastomosis/cierre quirúrgico. Debe tenerse precaución con antecedente de enfermedad mental; se ha relacionado con depresión. La interrupción abrupta (en raras ocasiones) puede ocasionar síntomas de abstinencia (mareo, cefalea, nerviosismo). Utilizar con precaución y ajustar la dosis en disfunción renal. Los pacientes con deficiencia de NADH-citocromo b5 están en mayor riesgo de metahemoglobinemia y/o sulfohemoglobinemia. Los neonatos pueden estar en mayor riesgo de metahemoglobinemia debido a las menores concentraciones por deficiencia de NADH-citocromo b5 reductasa y depuración prolongada de metoclopramida.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:**B.

**[Advertencia en la caja de EU]: puede ocasionar discinesia tardía, que con frecuencia es irreversible; la duración del tratamiento y la dosis total acumulativa se relacionan con un riesgo incrementado.** Deben evitarse duraciones del tratamiento > 12 semanas (excepto en casos raros después de una evaluación de riesgo:beneficio). El riesgo parece incrementarse en los ancianos, mujeres y diabéticos; sin embargo, no es posible predecir cuáles pacientes desarrollarán discinesia tardía. El tratamiento debe interrumpirse en cualquier paciente si aparecen signos/síntomas de discinesia tardía.

Puede ocasionar síntomas extrapiramidales, por lo general manifestados como reacciones distónicas agudas durante las primeras 24 a 48 h de comenzar la terapia. El riesgo de estas reacciones se incrementa en dosis más elevadas o en pacientes pediátricos y adultos < 30 años de edad. También puede ocurrir



## INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:

**Desintoxicación:** Administrar ipecacuana dentro de 30 minutos o lavado gástrico en 1 h con carbón activado.

**Terapia de apoyo:** La metoclopramida a menudo causa una reacción extrapiramidal (por ejemplo, reacciones distónicas) que requiere un manejo con difenhidramina 1-2 mg/kg (en adultos), hasta un máximo de 50-100 mg IM o IV lento empuje seguido de una dosis de mantenimiento (25-50 mg por vía oral cada 4-6 h) durante 48-72 h. Cuando estas reacciones no responden a difenhidramina, benztropinamesilato IV 2.1 mg (adultos) puede ser eficaz. Estos agentes son generalmente eficaces dentro de 2-5 minutos. Tratar a metahemoglobina con azul de metileno.

**Mejora de eliminación:** administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser útil; hemodiálisis no es útil; no dializable (0% a 5%)

**Antídoto:** Azul de Metileno.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1096-1098.

2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. Pp. 1747-1750.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 461-462.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## METOXALENO

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>4</sup>:

Metoxaleno.

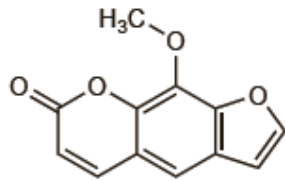
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

9-metoxi-7H-furo [3,2-g] [1]  
benzopiran-7-ona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Fotosensibilizador UV cutáneo.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Oral: control sintomático de psoriasis recalcitrante, incapacitante, grave; repigmentación de vitíligo idiopático; tratamiento paliativo de manifestaciones dérmicas de linfoma cutáneo de células T (CTCL).

Extracorpórea: Tratamiento paliativo de manifestaciones cutáneas de CTCL.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

El metoxaleno es un sensibilizador potente de la piel particularmente a la luz ultravioleta de onda larga (320 a 400 nm). La fotosensibilidad inhibe selectivamente la síntesis epidérmica de DNA sin inhibición proporcionada de la producción de células epidérmicas.

### FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>:

Oralmente metoxaleno se absorbe de forma variable desde el tracto gastrointestinal y existe una considerable variación interindividual en las concentraciones séricas máximas.

La fotosensibilidad aumentada está presente 1 h después de una dosis, alcanza un pico en alrededor de 1 a 4 h, y desaparece después de aproximadamente 8 h.

Metoxaleno Se une a proteínas. Parece ser preferentemente absorbido por las células epidérmicas. También se difunde en el cristalino del ojo. Metoxaleno se metaboliza casi por completo. Alrededor del 95% de la dosis se excreta en la orina en un periodo de 24 h.

La acción fotosensibilizante de metoxaleno puede persistir durante varios días después de la aplicación tópica. El eritema inducido por tratamiento PUVA (consiste en la administración de un medicamento fotoactivo psoraleno y la exposición posterior a radiación ultravioleta A) oral o tópica se suelen retrasar y después de los picos de 2 a 3 días.



## DOSIS<sup>1</sup>:

### Adultos:

Psoriasis: oral:

Inicial: 10 a 70 mg 1.5 a 2 h (Oxsoresalen-Ultra®) o 2 h (8-MOP®) antes de la exposición a la luz UVA; la dosis puede repetirse 2 a 3 veces/semana, con base en la exposición a UVA; las dosis deben administrarse por lo menos con 48 h de separación. La dosis se basa en el peso corporal del paciente y el tipo de piel:

< 30 kg: 10 mg.

30 a 50 kg: 20 mg.

51 a 65 kg: 30 mg.

66 a 80 kg: 40 mg.

81 a 90 kg: 50 mg.

91 a 115 kg: 60 mg.

> 115 kg: 70 mg.

La dosis se puede aumentar (una vez) en 10 mg después de 15<sup>o</sup> tratamiento si la respuesta es mínima o no la hay.

Mantenimiento: cuando 95% de la psoriasis logra desaparecer, se puede empezar un tratamiento cada semana con al menos 2 tratamientos; seguido de un primer tratamiento cada 2 semanas por lo menos con 2 tratamientos; después cada 3 semanas por al menos 2 tratamientos y después según sea necesario para mantener respuesta mientras se minimiza la exposición a UVA.

- Vitiligo: oral (8-MOP®): 20 mg 2 a 4 h antes de la exposición a la luz UVA; la dosis puede repetirse con base en el eritema y sensibilidad de la piel; no administrar durante 2 días consecutivos.

- CTCL: extracorpórea (Uvadex®): 200 µg inyectada en la bolsa de fotoactivación durante el ciclo de colección utilizando sistema de fotoféresis UVAR®. Programa de tratamiento: 2 días consecutivos cada 4 semanas durante un mínimo de 7 ciclos de tratamiento, puede acelerarse a 2 días consecutivos cada 2 semanas si la puntuación de la piel empeora (p.ej., incrementa de la basal) después de la valoración durante la cuarta semana de tratamiento. Si la piel mejora en 25% después de 4 semanas consecutivas de terapia acelerada, puede reanudarse el programa regular de tratamiento. Máximo: 20 ciclos de terapia acelerada.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** No se tienen estudios disponibles de sus efectos en el feto por lo que su uso queda estrictamente a criterio médico.

Metoxaleno generalmente no debe ser administrado a pacientes con enfermedades asociadas con la sensibilidad a la luz tales como porfiria, aunque puede ser usada con cuidado en algunos trastornos de fotosensibilidad para disminuir la sensibilidad a la luz solar. Otras contraindicaciones incluyen afaquia, el melanoma o antecedentes de melanoma y carcinoma invasor de células escamosas. En general se recomienda que la terapia PUVA no se debe utilizar en niños.

Metoxsaleno debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.



Los pacientes no deben tomar el sol durante 24 h antes y 48 h después del tratamiento con PUVA. Se debe evitar la exposición a la luz solar, incluso a través de vidrio o de la cubierta de nubes por lo menos 8 h tras la ingestión metoxaleno y deben llevar envolvertes absorber los rayos UVA gafas para 24 h después de la ingestión. La fotosensibilidad es más prolongada después de la aplicación tópica y la piel tratada debe protegerse de la exposición a la luz solar durante al menos 12 a 48 h, y posiblemente hasta una semana. A menos que se requiere tratamiento específico genitales masculinos deben ser protegidos durante el tratamiento con PUVA. Se ha recomendado que los pacientes se someten a un examen oftalmológico antes de iniciar la terapia y posteriormente a intervalos regulares, sobre todo los que están en mayor riesgo de cataratas. Los pacientes también deben recibir exámenes regulares para detectar signos de lesiones cutáneas premalignas o malignas. Anticuerpos antinucleares pueden ser probados antes de iniciar el tratamiento, sobre todo si hay una sugerencia de la enfermedad del tejido conectivo, la evaluación frecuente durante el tratamiento probablemente no es necesario que los pacientes con psoriasis no complicada, una prueba inicial negativa, y sin síntomas de enfermedad del tejido conectivo.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Metoxaleno debe utilizarse con precaución con otros fármacos, también se sabe que causan fotosensibilidad. Inhibe la acción de

la isoenzima CYP2A6 del citocromo P450, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través de esta enzima.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Metoxsaleno si se administra por vía oral suele causar náuseas y con menor frecuencia de efectos mentales como el insomnio, nerviosismo y depresión. La fotoquimioterapia o PUVA puede causar eritema transitorio y leve prurito. Otros efectos incluyen el edema, mareos, dolor de cabeza, vesiculación, formación de ampollas, erupción acneiforme, y el dolor grave de la piel. La sobreexposición a la radiación de la luz solar o a los rayos UVA puede provocar quemaduras graves en los pacientes tratados con psoralenos. La hipertrichosis, alteraciones de la pigmentación de la piel o las uñas, y onicólisis, también han sido reportados. PUVA puede producir un envejecimiento prematuro de la piel, y puede ser asociado con un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas.

### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. et al. Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1108.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2009.
4. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## METRONIDAZOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Metronidazol.

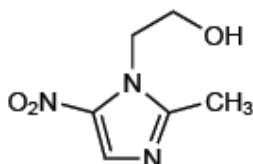
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

2 - (2-metil-5-nitroimidazol-1-il) etanol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Amebicida; Antibiótico, diversos; Antiprotozoarios nitroimidazol.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de infecciones bacterianas anaerobias y protozoarios susceptibles en las siguientes condiciones: amebiasis, tricomonosis sintomática y asintomática; infecciones de la piel y de sus estructuras, infecciones óseas y articulares, infecciones del SNC, endocarditis, infecciones ginecológicas, infecciones intraabdominales (como parte de un esquema combinado), infecciones de vías respiratorias (inferiores), infecciones sistémicas por

anaerobios; tratamiento de colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos (AAPC); como parte de un esquema multimedicamentoso para erradicación de *H. pylori* para disminuir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal; profilaxis quirúrgica (colorrectal).

### Uso no autorizado/de investigación

Enfermedad de Crohn.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Reducido a un producto mediante una enzima nitrorreductasa que interactúa con el ADN para causar una pérdida de la estructura helicoidal del ADN y la rotura de hebra resultante en la inhibición de la síntesis de proteínas y la muerte celular en organismos susceptibles.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

El metronidazol es rápidamente y casi completamente absorbido después de dosis orales. Las concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 6 y 12 µg/mL, se consiguen por lo general dentro de 1 a 2 h después de dosis únicas de 250 y 500 mg, respectivamente. En algunos casos se produce acumulación y por consiguiente, hay una mayor concentración cuando se dan dosis múltiples. La absorción puede ser retrasada, pero no se reduce en general por los alimentos.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Benzoato de Metronidazol administrado por vía oral se hidroliza en el tracto gastrointestinal, para liberar metronidazol, que luego es absorbida.

Las concentraciones máximas en estado en el plasma son de aproximadamente 25  $\mu\text{g/mL}$  y concentraciones mínimas de alrededor de 18  $\mu\text{g/mL}$ ; se ha reportado en los pacientes dado que una dosis intravenosa de 15 mg/kg seguida de 7.5 mg/kg cada 6 h. La biodisponibilidad de metronidazol en supositorios rectales es de 60 a un 80%; las concentraciones plasmáticas máximas son la mitad de las dosis orales equivalentes logradas y las concentraciones eficaces ocurren después de aproximadamente 5 a 12 h. La absorción de pesarios vaginales es pobre, con una biodisponibilidad de aproximadamente 20 a 25%; la absorción se produce gradualmente. Las concentraciones plasmáticas máximas son de alrededor de 2  $\mu\text{g/mL}$  después de una dosis de 500 mg. Una formulación de gel intravaginal proporciona una dosis de 37.5 mg de metronidazol, produce concentraciones plasmáticas máximas de 0.3  $\mu\text{g/mL}$  a las 8 h, con una biodisponibilidad de 56%.

El metronidazol se distribuye ampliamente, en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, incluyendo la bilis, hueso, pecho, leche, abscesos cerebrales, LCR, abscesos hepáticos y el hígado, la saliva, el líquido seminal y secreciones vaginales, y alcanza concentraciones similares a las del plasma. También atraviesa la

placenta y entra rápidamente a la circulación fetal.

No más del 20% se une a las proteínas plasmáticas.

El metronidazol se metaboliza en el hígado a través de la oxidación de la cadena lateral y la formación de glucurónido. Los principales metabolitos oxidativos son 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol (el metabolito hidroxilado), que tiene actividad antibacteriana y se detecta en el plasma y la orina, y 2-metil-5-nitroimidazol-1 ácido acético (el metabolito ácido), que no tiene prácticamente ninguna actividad antibacteriana y con frecuencia no se detecta en el plasma, sino que se excreta en la orina. Pequeñas cantidades de metabolitos son reducidos, acetamida y N-oxámico (2-hidroxietil) ácido (HOA), también se han detectado en la orina y se forman probablemente por la flora intestinal. La vida media de eliminación de metronidazol es de aproximadamente 8 h; la del metabolito hidroxilado es ligeramente más largo.

La vida media de metronidazol es más larga en neonatos y en pacientes con insuficiencia hepática grave; la del metabolito hidroxilado se prolonga en pacientes con insuficiencia renal importante.

La mayor parte se excreta en la orina, principalmente en forma de metabolitos; una pequeña cantidad aparece en las heces.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)





## DOSIS<sup>1</sup>:

### Lactantes y niños:

- Amebosis: oral: 35 a 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h durante 10 días.
- Tricomonosis: oral: 15 a 30 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h durante 7 días.
- Infecciones por anaerobios:  
Oral: 15 a 35 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h.  
IV: 30 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 h.
- *Clostridium difficile* (colitis relacionada con antibióticos):  
oral: 20 mg/kg/día divididos cada 6 h.  
Dosis máxima: 2 g/día.

### Adultos:

- Infecciones por anaerobios (diverticulitis, intraabdominal, peritonitis, colangitis, o abscesos): oral, IV: 500 mg cada 6 a 8 h, no debe excederse de 4 g/día;  
Dosis inicial: puede administrarse 1 g como dosis IV de carga.
- Amebosis: oral. 500 a 750 mg cada 8 h durante 5 a 10 días.
- Colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos: oral: 250 a 500 mg 3 a 4 veces/día durante 10 a 14 días.  
Debido a la emergencia de una nueva cepa de *C. difficile*, algunos médicos recomiendan cambiar a tratamiento oral con vancomicina si el paciente no muestra una respuesta clínica clara después de 2 días de terapia con metronidazol.

- Giardosis: 500 mg 2 veces/día durante 5 a 7 días.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*: oral: 250 a 500 mg con las comidas y a la hora de dormir durante 14 días; la terapia combinada es necesaria con otro antibiótico y un fármaco supresor de ácido (inhibidor de la bomba de protones o bloqueador de H<sub>2</sub>).
- Infección intraabdominal, complicada, adquirida en la comunidad, leve a moderada (en combinación con cefalosporina o fluoroquinolona): IV: 500 mg cada 8 a 12 h o 1.5 g cada 24 h durante 4 a 7 días; se recomienda la monitorización.
- Vaginitis bacteriana o vaginitis debida a Gardnerella, Mobiluncus: oral: 500 mg 2 veces/día (liberación regular) o 750 mg 1 vez/día (tabletas de liberación prolongada) durante 7 días.
- Trocomonosis: oral: 250 mg cada 8 h durante 7 días o 375 mg 2 veces/día durante 7 días o 2 g como dosis única o 1 g 2 veces/día durante 2 dosis (el mismo día).
- Profilaxis quirúrgica (colorrectal): IV 15 mg/kg 1 h antes de la cirugía; seguidos de 7.5 mg/kg 6 y 12 h después de la dosis inicial.

**Adultos mayores:** utilizar la dosis en el límite inferior del intervalo de dosificación recomendado para adultos, no administrar como dosis única.

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



### Ajuste de dosis en disfunción renal:

$Cl_{cr} < 10$  mL/min, pero sin diálisis: las recomendaciones varían: para disminuir la posible acumulación en pacientes que reciben dosis múltiples, considerar la disminución a 50% de las dosis o cada 12 h.

La disminución de la dosis no es necesaria en ciclos cortos de tratamiento. Las recomendaciones de práctica clínica varían. Algunas referencias no recomiendan la disminución a cualquier grado de disfunción renal.

- Hemodiálisis: se elimina en gran medida por hemodiálisis y diálisis peritoneal (50-100%); la disminución de la dosis no se recomienda. Administrar la dosis completa después de de hemodiálisis.
- Diálisis peritoneal: dosis como para  $Cl_{cr} < 10$  mL/min.
- Hemofiltración continua arteriovenosa o venovenosa: administrar la dosis usual.

### Ajuste de dosis/comentarios en disfunción hepática:

Sin cambios en enfermedad hepática leve; disminuir la dosis en enfermedad hepática grave.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a metronidazol o , derivados de nitroimidazoles (tinidazol y otros) o a cualquier componente de la formulación. Embarazo (primer trimestre).

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Metronidazol puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); amprenavir, busulfán; inhibidores de calcineurina; colchicina; sustratos de CYP3A4; eplerenona; everolimus; fentanilo; halofantrina; fenitoína; pimecrolimus; ranolazina; salmeterol; saxagliptina; tipranavir; tolvaptán; antagonistas de vitamina K.

Las concentraciones/efectos de metronidazol pueden incrementarse con la administración concomitante de disulfiram; mebendazol.

#### Disminución del efecto

Metronidazol puede disminuir las concentraciones/efectos de: BCG; micofenolato; vacuna antitifoidea.

Las concentraciones/efectos de metronidazol pueden disminuir por: fenobarbital, fenitoína.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Se recomienda evitar cualquier consumo de etanol o de fármacos que contengan etanol (puede ocasionar reacción tipo disulfiram caracterizada por rubor, cefalea, náusea, vómito, sudación o taquicardia).

Alimentos: la concentración sérica máxima del antibiótico disminuye y se retrasa, pero el fármaco total absorbido no se afecta.



#### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:

Puede interferir con las pruebas para AST, ALT, triglicéridos, glucosa y LDH.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Cardiovasculares: aplanamiento de la onda T, rubor, síncope.

Sistema nervioso central: meningitis aséptica, ataxia, confusión, coordinación alterada, depresión, mareo, encefalopatía, fiebre, cefalea, insomnio, irritabilidad, crisis convulsivas, vértigo.

Dermatológicas: exantema eritematoso, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Endócrinas y metabólicas: reacción tipo disulfiram, dismenorrea.

Gastrointestinales: náusea (~12%), anorexia, cólico abdominal, estreñimiento, diarrea, malestar epigástrico, lengua vellosa, glositis, pancreatitis (rara), proctitis, estomatitis, sabor metálico/inusual, vómito, xerostomía.

Genitourinarias: cistitis, orina oscura (en raras ocasiones), dispareunia, disuria, incontinencia, disminución de la libido, presión pélvica

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** B.

Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática grave debido al potencial para acumularse, discrasias sanguíneas;

antecedente de crisis convulsivas, CHF u otros estados con retención de sodio; disminuir la dosis en pacientes con disfunción hepática grave, enfermedad del SNC y considerar la disminución de la dosis en el tratamiento a largo plazo con insuficiencia renal grave ( $Cl_{cr} < 10$  mL/min); si *H. pylori* no se erradica en pacientes con tratamiento mediante un esquema que contenga metronidazol, debe asumirse que ha ocurrido resistencia a metronidazol y no debe utilizarse de nuevo; se ha informado meningitis aséptica, encefalopatía, crisis convulsivas y neuropatías en especial con dosis elevadas y tratamiento crónico; vigilar y considerar la interrupción del tratamiento si ocurren síntomas.

**[Advertencia en la caja de EU]: es posible que sea carcinogénico con base en datos con animales.**

El uso prolongado puede ocasionar superinfección bacteriana o micótica, que incluye diarrea relacionada con *C. difficile* (CDAD) y colitis pseudomembranosa; CDAD se ha observado > 2 meses después del tratamiento antibiótico. La candidosis (conocida o desconocida) puede ser más prominente durante el tratamiento con metronidazol, es necesario el tratamiento antimicótico.

#### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:

Desintoxicación: Carbón activado; no utilice un catártico, si está presente un íleo.

Terapia de apoyo: Las benzodiazepinas se pueden utilizar



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



para controlar las convulsiones con fenobarbital en fenitoína utilizar como agente de segunda línea.

El metronidazol y su metabolito activo son eliminados por hemodiálisis; hasta un 45% de medicamento puede ser retirado en 4 h de hemodiálisis; diálisis peritoneal puede eliminar 10% de la dosis (durante un período de 7.5 h)

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1154.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 302-303.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## MIDAZOLAM

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>5</sup>:

Midazolam.

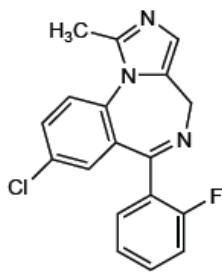
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepina.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Benzodiazepina

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Sedación preoperatoria; sedación moderada antes de procedimientos diagnósticos o radiográficos; sedación de ICU (infusión continua); inducción y mantenimiento de la anestesia general.

### Uso no autorizado/de investigación

Ansiedad, estado epiléptico.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Es una triazolobenzodiazepina de acción corta que deprime todos los niveles de la CNS, incluyendo la formación límbica y reticular, probablemente a través de la acción incrementada de ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es un importante neurotransmisor inhibitorio en el cerebro.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

La absorción de midazolam es rápida, las concentraciones plasmáticas máximas se están alcanzando dentro de los 20 a 60 min de una dosis, dependiendo de la ruta. Los resultados del metabolismo de primer paso muestran una baja biodisponibilidad sistémica después de dosis orales. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 90%.

El midazolam es lipofílico a pH fisiológico. Atraviesa la placenta y se distribuye a la leche materna. El midazolam se une un 96% a las proteínas plasmáticas.

El midazolam tiene generalmente una vida media de eliminación corta de aproximadamente 2 h, aunque la vida media de más de 7 h se ha reportado en algunos pacientes. La vida media del midazolam se prolonga en los recién nacidos, en los ancianos y en pacientes con trastornos hepáticos. El midazolam se metaboliza en el hígado a través de la isoenzima CYP3A4 del



citocromo P450. El principal metabolito, 1-hidroximidazolam (alfa-hidroximidazolam) tiene cierta actividad; su vida media es de menos de 1 h. Los metabolitos de midazolam se excretan en la orina, principalmente como conjugados glucurónidos.

### DOSIS<sup>1</sup>:

La dosis de midazolam debe individualizarse con base en la edad del paciente, sus enfermedades subyacentes y medicamentos concurrentes. Disminuir la dosis (en ~30%) si se administran otros depresores del SNC de manera concomitante.

**El personal y equipo necesarios para la reanimación respiratoria estándar debe estar disponible de inmediato durante la administración de midazolam.**

Los niños menores de 6 años pueden requerir dosis más elevadas y vigilancia más estrecha que los niños de mayor edad; calcular la dosis con base en el peso corporal ideal.

Sedación consciente para procedimientos o sedación preoperatoria:

- Oral: 0.25 a 0.5 mg/kg como dosis única antes del procedimiento, hasta un máximo de 20 mg; administrar 30 a 45 min antes del procedimiento. Los niños de 6 años o los pacientes menos cooperadores pueden requerir hasta 1 mg/kg como dosis única; 0.25 mg/kg

pueden ser suficientes para niños de 6 a 16 años de edad.

- Intramuscular: 0.1 a 0.15 mg/kg 30 a 60 min antes de la cirugía o del procedimiento; intervalo 0.05 a 0.15 mg/kg; se han utilizado dosis de hasta 0.5 mg/kg en pacientes con mayor ansiedad; dosis máxima total: 10 mg.
- Intravenosa:  
Lactantes menores de 6 meses: Las dosis no están claramente establecidas.  
Lactantes de 6 meses a niños de 5 años: inicial: 0.05 a 0.1 mg/kg; incrementar la dosis con cuidado y de manera gradual; pueden ser necesarias dosis totales de 0.6 mg/kg. **Dosis máxima total:** 6 mg.  
Niños 6 a 12 años: inicial: 0.025 a 0.05 mg/kg; incrementar la dosis con cuidado y de manera gradual; pueden ser necesarias dosis totales de 0.4 mg/kg. **Dosis máxima total;** 10 mg.  
Niños 12 a 16 años: **dosis máxima total:** 10 mg.
- Sedación consciente durante ventilación mecánica: dosis de carga: 0.05 a 0.2 mg/kg, seguidos de una infusión continua inicial: 0.06 a 0.12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min); incrementar de manera gradual hasta obtener el efecto deseado; intervalo usual: 0.4 a 0.6 µg/kg/min.

### Adultos:

- Sedación preoperatoria: IM: 0.07 a 0.08 mg/kg 30 a 60 min antes de la cirugía/procedimiento; dosis usual: 5 m. Disminuir la dosis en



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



pacientes con EPOC, pacientes de alto riesgo,  $\geq 60$  años de edad y quienes reciben otros narcóticos o depresores del SNC.

IV: 0.02 a 0.-04 mg/kg; repetir cada 5 min si es necesario hasta obtener el efecto deseado o hasta 0.1 a 0.2 mg/kg.

- Sedación consciente: IV: inicial: 0.5 a 2 mg IV lenta durante por lo menos 2 min; incrementar de manera gradual con lentitud hasta obtener un efecto mediante dosis repetidas cada 2 a 3 min si es necesario; dosis total usual: 2.5 a 5 mg; utilizar dosis menores en ancianos.

Adultos saludables < 60 años: algunos pacientes responden a dosis tan bajas como 1 mg; no deben administrarse más de 2.5 mg durante un período de 2 min. Pueden suministrarse dosis adicionales de midazolam después de un período de espera de 2 min así como de evaluación de la sedación después de cada incremento de la dosis. Por lo general no es necesaria una dosis total > 5 mg. Si se administran narcóticos u otros depresores del SNC de manera concomitante, la dosis de midazolam debe disminuirse en 30%.

- Anestesia IV:

Inducción:

Pacientes sin premedicación: 0.3 a 0.35 mg/kg (hasta 0.6 mg/kg en casos recientes).

Pacientes premedicados: 0.15 a 0.35 mg/kg.

Mantenimiento: 0.05 a 0.3 mg/kg como sea necesario o infusión continua 0.25 a 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

- Sedación en pacientes con ventilación mecánica: infusión IV continua: 100 mg en 250 mL de D<sub>5</sub>W o NS ( si el paciente tiene restricción de líquidos, puede concentrarse hasta a máximo de 0.5 mg/mL); dosis inicial: 0.02 a 0.08 mg/kg (~1 a 5 mg en adultos de 70 kg) iniciales y repetidas con intervalos de 5 a 15 min hasta que se logra la sedación adecuada, puede utilizarse una infusión continua para mantener la sedación; intervalo usual de dosificación para infusión continua: 0.04 a 0.2 mg/kg/h. Incrementar de manera gradual hasta alcanzar el grado deseado de sedación.
- Estado epiléptico refractario (uso no autorizado): IV: 0.15 a 0.3 mg/kg (dosis usual: 5 a 15 mg); puede repetirse cada 10 a 15 min como sea necesario o infusión continua de 0.05 a 0.6 mg/kg/h.

**Adultos mayores:** IV: sedación a paciente consciente: inicial: 0.5 mg IV lentos; administrar no más de 1.5 mg en un período de 2 min; si es necesario el incremento gradual adicional, administrar no más de 1 mg durante 2 min, y esperar otros 2 o más minutos para evaluar el efecto sedante; en ocasiones, es necesaria una dosis total > 3.5 mg.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:**

Hemodiálisis: no es necesaria una dosis complementaria.

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Diálisis peritoneal: la remoción significativa del fármaco es poco probable con base en las características fisicoquímicas.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a midazolam o a cualquier componente de la formulación, que incluye alcohol bencílico (puede existir sensibilidad cruzada con otras benzodicepinas); la formulación parenteral no debe utilizarse para inyección intratecal o epidural; glaucoma de ángulo estrecho; uso concurrente de inhibidores potentes de CYP3A4 (amprenavir, atazanavir o ritonavir); embarazo.

#### Parámetros de vigilancia

La vigilancia de la presión arterial es necesaria durante la administración IV.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Midazolam puede incrementar las concentraciones/efectos de: alcohol (etílico); clozapina; depresores del SNC; metotrimoprazina; fenitoína.

Las concentraciones/efectos de midazolam pueden incrementarse por: fármacos antimicóticos (derivados azoles, sistémicos); aprepitant; atazanavir; atorvastatina; antagonistas de los canales de calcio (no dihidropiridínicos); cimetidina; anticonceptivos (estrogénicos); anticonceptivos (progestágenos); dasatinib; disulfiram; efavirenz; fluconazol;

fosamprenavir; fosaprepitant; jugo de toronja; isoniazida; antibióticos macrólicos; metotrimoprazina; nefazodona; inhibidores de proteasa; inhibidores de la bomba de protones; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

#### Disminución del efecto

Las concentraciones/efectos de midazolam pueden disminuir por: carbamazepina; deferasirox; ginkgo biloba; derivados de rifampicina; hierba de San Juan; derivados de teofilina; yohimbina.

#### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Etanol: evitar el etanol (puede incrementar la depresión del SNC). Alimentos: el jugo de toronja puede incrementar las concentraciones séricas de midazolam; evitar el uso concurrente con hierba de San Juan (puede disminuir las concentraciones de midazolam, puede incrementar la depresión del SNC). Evitar el uso concurrente con valeriana, kava kava, centella asiática (puede incrementar la depresión del SNC).

### INTERFERENCIAS ANALÍTICAS<sup>4</sup>:

Lejía, jabón y puede resultar en una prueba de orina de falsos negativos.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Respiratorias: disminución del volumen corriente y/o disminución de la frecuencia respiratoria, apnea (3% niños).





Cardiovasculares: hipotensión (3% niños).

Sistema nervioso central: sopor (1%), sedación excesiva, cefalea (1%), actividad parecida a crisis convulsiva (1% en niños).

Gastrointestinales: náusea (3%), vómito (3%).

Locales: dolor y reacciones locales en el sitio de inyección (4% IM, 5% IV; la gravedad es menor que con diazepam).

Oculares: nistagmo (1% en niños).

Respiratorias: tos (1%).

Misceláneo: dependencia física y psicológica con el uso prolongado, hipo (4%, 1% en niños), reacción paroxística (2% niños).

Agitación, amnesia, bigeminismo, broncoespasmo, emergencia por *dellitium* euforia, alucinaciones, laringoespasmo, exantema.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo durante el embarazo:** D.

**Puede ocasionar depresión respiratoria grave, paro respiratorio o apnea. Utilizar con extrema precaución, en particular en situaciones de cuidados que no son críticos.** El equipo de reanimación apropiada y el personal calificado debe estar disponible para administración y vigilancia. La dosificación inicial debe incrementarse de manera gradual e individualizada con precaución, en particular en ancianos o pacientes debilitados, sujetos con disfunción hepática (que incluye opiáceos).

**La dosis inicial en personas de edad avanzada o pacientes debilitados debe ser conservadora; en cifras mínimas como 1 mg, pero no debe excederse de 2.5 mg.** Tener precaución en pacientes con enfermedad respiratoria o reflejo nauseoso alterado. El uso durante procedimientos de las vías respiratorias superiores puede incrementar el riesgo de hipoventilación.

Se han reportado respuestas prolongadas después de la administración extensa por infusión continua (es posible que se deba a acumulación de metabolitos) o en presencia de fármacos que inhiben el metabolismo de midazolam.

Ocasiona depresión del SNC (relacionado con la dosis) que provoca sedación, mareo, confusión o ataxia, los cuales pueden alterar las capacidades mentales y físicas.

Los pacientes deben advertirse respecto a llevar a cabo tareas que requieren un buen estado de alerta (p.ej., la operación de maquinaria o la conducción de vehículos). Debe transcurrir mínimo un día después de la administración de midazolam antes de intentar llevar a cabo alguna de estas tareas. Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otros depresores del SNC o fármacos psicoactivos. Los efectos de otros medicamentos sedantes o etanol pueden potenciarse. Las benzodiazepinas se han relacionado con caídas y lesiones traumáticas, y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con riesgo de dichos



eventos (en especial los adultos mayores).

Puede ocasionar hipotensión –los eventos hemodinámicos son más frecuentes en pacientes pediátricos o en aquellos con inestabilidad hemodinámica. Puede ocurrir hipotensión y/o depresión respiratoria con mayor frecuencia en pacientes que han recibido analgésicos opioides. Usar con cautela en pacientes con obesidad, insuficiencia renal crónica e hipercolesterolemia familiar (HF). No utilizar en choque, coma o intoxicación etílica aguda. Evitar la administración intraarterial o la extravasación de la formulación parenteral.

Midazolam produce amnesia anterógrada. Se han informado reacciones paradójicas, que incluyen comportamiento agresivo o hiperactivo con benzodiazepinas, en particular en pacientes adolescentes/pediátricos o psiquiátricos. No tiene propiedades analgésicas, antidepresivas o antipsicóticas.

Las benzodiazepinas se han relacionado con dependencia y síntomas de abstinencia aguda con la interrupción o disminución de la dosis. La abstinencia aguda, que incluye crisis convulsivas, puede precipitarse después de la administración de flumazenil en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas.

#### **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO<sup>4</sup>:**

Terapia de apoyo: En raras ocasiones se requiere ventilación

mecánica. El flumazenil se ha demostrado que bloquea selectivamente la unión de las benzodiazepinas a los receptores del sistema nervioso central, dando lugar a una inversión de benzodiazepina inducida por la depresión del SNC. La resedación no suele ocurrir en adultos con dosis de midazolam < 10 mg. Mejora de la eliminación: La hemodiálisis no es útil; la administración de dosis múltiples de carbón activado puede ser útil.

Antídoto: Flumazenil

#### **REFERENCIAS:**

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1118-1121.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1007-1010.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008.
4. J. Leinkin, F. Paloucek. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th Edition. 2008. Pp. 467-468.
5. Base de datos enero 2012. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Actualizada: 12 de enero de 2012.

## MISOPROSTOL

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Misoprostol.

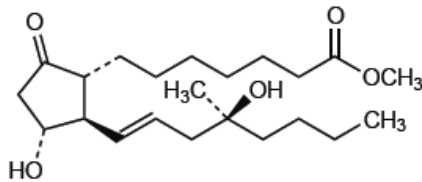
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

(±)-Metil (13*E*)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-enoato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente gastrointestinal para el tratamiento de úlcera gástrica o duodenal, prostaglandina.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



(11*R*, 16*S*)-Form

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Prevención de úlceras gástricas Inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE); mejora la absorción de grasas en pacientes con fibrosis quística cuando se utiliza con complementos de enzimas pancreáticas (uso no autorizado).

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Inhibición de la secreción gástrica de ácido:

- Inicio de acción: 30 min
- Efecto máximo: 60 a 90 min
- Duración: 3 h

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Absorción: rápida.

Unión a proteínas: (ácido misoprostol): 80 a 90%.

Metabolismo: desesterificación extensa "de primer paso" en ácido misoprostóico (metabolito activo).

Biodisponibilidad: 88%.

Vida media (metabolito): terminal: 20 a 40 min

Tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (metabolito activo): 15 a 30 min.

Eliminación: urinaria (64 a 73% en 24 h) y fecal (15% en 24 h).

### DOSIS<sup>1</sup>:

**Oral:**

**Prevención de úlceras inducidas por FAINE:** adultos: 200 ng cuatro veces/día; si no se tolera, la dosis puede disminuirse a 100 ptg cuatro veces/día o 200 ug dos veces/día; tomarlo durante todo el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

**Mejoría de malabsorción de grasas en fibrosis quística (se dispone de pocos datos en niños):** niños de 8 a 16 años: 100 ng cuatro veces/día.



### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al misoprostol o cualquier componente de la fórmula; embarazo.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

#### Aumento del efecto/toxicidad

Misoprostol puede incrementar las concentraciones/efectos de: carbetocina, oxitocina.

Las concentraciones/efectos de misoprostol pueden incrementarse por: antiácidos.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Cardiovasculares: dolor torácico, hipotensión, hipertensión, arritmias, infarto al miocardio, síncope, eventos tromboembólicos, Inclusive embolia pulmonar, trombosis arterial y accidente vascular cerebral.

Sistema nervioso central: cefalea, fiebre, ansiedad, depresión, estado soporoso, mareo, confusión.

Dermatológicas: exantema, dermatitis, alopecia.

Endocrinas y metabólicas: glucosuria, gota.

Gastrointestinales: náusea, vómito, constipación, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, hemorragia e inflamación gastrointestinal, disgeusia.

Genitourinarias: estimulación uterina, cólico uterino, sangrado vaginal, irregularidades menstruales, rotura uterina (cuando se toma después de las ocho semanas de embarazo), poliuria, disuria, infección de vías urinarias

Hematológicas: anemia, trombocitopenia, púrpura.

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias, mialgias, dorsalgia.

Oftalmológicas: conjuntivitis.

Óticas: tinnitus, otalgia.

Diversas: reacciones de hipersensibilidad.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo para el embarazo:** X.

No debe utilizarse para reducir el riesgo de úlceras inducidas por FAINE en mujeres embarazadas o con potencial de procreación, a menos que la paciente sea capaz de tomar medidas anticonceptivas con efectividad; las mujeres deben tener una prueba sérica para embarazo negativa dos semanas antes de iniciar el tratamiento y comenzar el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual; puede causar aborto, trabajo de parto prematuro o defectos congénitos si se administra a mujeres embarazadas.

Usar con cautela en pacientes con enfermedad Intestinal Inflamatoria (por la posibilidad de diarrea por misoprostol) y disfunción renal.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1133-1134.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 2013-2015.
3. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ra. Edición en español. 2008.
4. Leikin, J.; Paloucek, F. Poisoning and Toxicology Handbook. 4<sup>th</sup> Edition. 2008. Pp. 474.

## MITOMICINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Mitomicina.

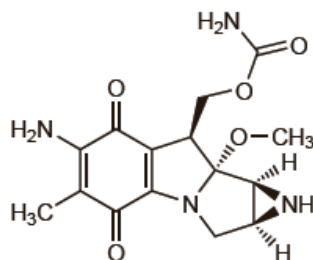
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Carbamato de (1S,2S,9S,9aR)-7-Amino-2,3,5,8,9,9a-hexahidro-9a-metoxi-6-metil-5,8-dioxo-1,2-epimino-1-*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-9-ilmetil.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antibiótico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de adenocarcinoma diseminado de estómago, colon y páncreas, en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados; cáncer de vejiga y mama.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Distribución: en bilis y líquido de ascitis; se encuentran concentraciones elevadas en riñón, músculo, corazón y tejido pulmonar.  
 Metabolismo: principalmente hepático y también en otros tejidos.  
 Vida media, terminal: 50 min.  
 Eliminación: sobre todo por metabolismo hepático, seguido de excreción urinaria (menor al 10% como fármaco sin cambios) y una pequeña cantidad por excreción biliar.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Niños (uso no autorizado) y adultos:  
 Tratamiento como fármaco único: IV: 20 mg/m<sup>2</sup> cada 6 a 8 semanas.  
 Tratamiento combinado: IV: 10 mg/m<sup>2</sup> cada 6 a 8 semanas.

**Ajuste de dosis en disfunción renal:** La etiqueta aprobada por la FDA establece que debe evitarse su uso en pacientes con creatinina sérica mayor de 1.7 mg/dL, pero no ofrece otros lineamientos para el ajuste de la dosis.

Cl<sub>cr</sub> < 10 mL/min: administrar 75% de la dosis normal.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la mitomicina o cualquier componente de la fórmula; recuento de plaquetas < 75 000/mm<sup>3</sup>, recuento de leucocitos <



3 000/mm<sup>3</sup> o creatinina sérica > 1.7 mg/dL; trastornos de la coagulación, embarazo.

Usar con cautela en pacientes con mielosupresión, disfunción renal o hepática; modificar la dosis en individuos con mielosupresión o disfunción renal.

### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

Antraciclinas (puede aumentar la cardiotoxicidad).

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Cardiovasculares: insuficiencias cardíaca congestiva (rara).

Sistema nervioso central: fiebre, cefalea, confusión.

Dermatológicas: alopecia, prurito.

Gastrointestinales: náusea, vómito, úlceras bucales, diarrea, anorexia.

Hematológicas: supresión de médula ósea (leucopenia, trombocitopenia), anemia hemolítica microangiopática.

Hepáticas: enfermedad venooclusiva.

Locales: tromboflebitis; necrosis y esfacelamiento de tejido con su extravasación.

Neuromusculares y esqueléticas: parestesias, debilidad.

Renales: síndrome urémico hemolítico, nefrotoxicidad, elevación de creatinina.

Respiratorias: toxicidad pulmonar, neumonía intersticial, broncoespasmo, disnea, tos.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

#### Factor de riesgo para el embarazo: D.

La FDA recomienda considerar los procedimientos de manipulación y disposición adecuadas de agentes antineoplásicos. Supresión medular, sobre todo trombocitopenia y leucopenia, pueden contribuir al desarrollo de una infección secundaria; pacientes que reciben tratamiento sistémico han presentado síndrome urémico hemolítico, un síndrome grave y a menudo mortal que consiste en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal irreversible; el riesgo del síndrome urémico hemolítico aumenta con una dosis total acumulada > 50 mg/m<sup>2</sup>; la mitomicina es potencialmente mutágena y teratógena.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1134-1135.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 752-753.

## MITOXANTRONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Mitoxantrona.

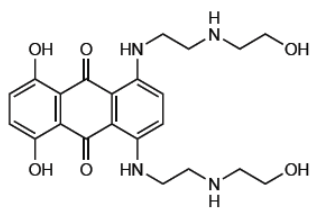
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

Dihidrocloruro de 1,4-Dihydroxy-5,8-bis[2-(2-hidroxietil-amino) etil-amino]antraquinona.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antineoplásico antibiótico;  
Agente antineoplásico antracenediónico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Tratamiento de remisión e inducción de leucemia no linfocítica aguda (LNLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA); la mitoxantrona también es activa contra otras leucemias, linfoma, cáncer de mama, y moderadamente activa contra sarcoma pediátrico; terapéutica de pacientes con dolor relacionado con cáncer de próstata

avanzado refractario a hormonas; disminución de la incapacidad neurológica, la frecuencia de recaídas clínicas o ambas, en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva, progresiva recidivante o intensificación de recidivante-remitente.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Distribución: Se distribuye en tiroides, hígado, páncreas, bazo, corazón, médula ósea y eritrocitos; la retención es prolongada en tejidos; se excreta en la leche materna.

Vd<sub>ss</sub> : adultos: > 1 000 L/m<sup>2</sup>.

Unión a proteínas: 78%.

Vida media: terminal: 23 a 215 ñ (mediana: 75 h); puede prolongarse en disfunción hepática.

Eliminación: 11% se excreta en la orina (65% como fármaco sin cambios), y 25% en la bilis como fármaco sin modificar y metabolitos.

### DOSIS<sup>1</sup>:

#### IV:

##### Leucemias:

Niños < 2 años: 0.4 mg/kg/día una vez al día por tres a cinco días.

Niños > 2 años y adultos: 12 mg/m<sup>2</sup>/día una vez al día por dos o tres días; recaída de leucemia aguda: 8 a 12 mg/m<sup>2</sup>/día una vez al día por cuatro a cinco días.

**LNLA:** 10 mg/m<sup>2</sup>/día una vez al día por tres o cinco días



**Tumores sólidos:**

Niños: 18 a 20 mg/m<sup>2</sup> una vez cada semanas.

Adultos: 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> una vez cada semanas.

**Esclerosis múltiple:** adultos: 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada tres meses; dosis acumulativa máxima: 140 mg/m<sup>2</sup>.

**Ajuste de dosis en disfunción hepática:** Aunque no se cuenta con recomendaciones oficiales para ajustar las dosis, se sugiere reducirla 50% en pacientes con bilirrubina sérica de 1.5 a 3 mg/dL y 75% en individuos con bilirrubina sérica > 3 mg/dL.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

Hipersensibilidad a la mitoxantrona o cualquier componente de la fórmula; los pacientes con esclerosis múltiple que tienen disfunción hepática, fracción de eyección ventricular izquierda basal < 50%, dosis acumulativa de mitoxantrona durante toda la vida > 140 mg/m<sup>2</sup>, o recuento de neutrófilos < 1 500 células /mm<sup>3</sup> no deben recibir la mitoxantrona; embarazo; suspender la lactancia antes de iniciar la mitoxantrona. La dosis debe reducirse en pacientes con supresión preexistente de médula ósea, tratamiento previo con fármacos cardiopélicos e individuos con disfunción hepatobiliar.

**INTERFERENCIAS ANALÍTICAS:**

Puede causar un 50% de reducción de antígeno de próstata específico, el cual la respuesta no está relacionada.

**EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Cardiovasculares: cardiotoxicidad (arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva [ICC]), hipotensión, taquicardia, miocardiopatía.

Sistema nervioso central: convulsiones, cefalea.

Dermatológicas: alopecia, prurito, descamación de la piel, exantema, cambio de coloración de la piel (azul-verde).

Gastrointestinales: náusea, diarrea, vómito, estomatitis (ocurre con mayor frecuencia con regímenes de administración diaria por tres días que con programas de una dosis cada tres semanas), mucositis, constipación.

Genitourinarias: coloración de la orina (azul-verde).

Hematológicas: mielosupresión (leucopenia, neutropenia, pancitopenia), anemia leve, trombocitopenia.

Hepáticas: elevación transitoria de enzimas hepáticas, ictericia.

Locales: flebitis, necrosis tisular con su extravasación.

Respiratorias: neumonitis intersticial, disnea.

Diversas: anafilaxia.





### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo para el embarazo:** D (puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas).

La mitoxantrona puede causar mielosupresión grave (evitar en pacientes con mielosupresión preexistente); la mitoxantrona se relaciona con cardiotoxicidad, la cual puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento, o años después de terminado éste. Los factores predisponentes para cardiotoxicidad inducida por mitoxantrona incluyen tratamiento previo con antraciclinas, enfermedad cardiovascular previa, uso concomitante de otros fármacos cardiotoxicos e irradiación mediastínica. El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad es < 3% cuando la dosis acumulada de mitoxantrona es < 140 mg/m<sup>2</sup>; debe determinarse la fracción de eyección ventricular izquierda basal mediante ECG o angiografía con radionucléidos de compuertas múltiples (MUGA) y revalorarse antes de cada dosis de mitoxantrona que se administre a pacientes con esclerosis múltiple. Se refiere neumonitis intersticial en pacientes que reciben quimioterapia combinada que incluye mitoxantrona; su extravasación puede producir necrosis tisular que demanda desbridamiento e injerto de piel.

La FDA recomienda considerar los procedimientos para la manipulación y disposición apropiada de fármacos

antineoplásicos. Existen informes de leucemias secundarias en pacientes tratados con mitoxantrona (vigilar biometría hemática completa, recuento de plaquetas, signos y síntomas de infección antes de cada ciclo y después de la suspensión de mitoxantrona); la ocurrencia de leucemia secundaria es más común cuando se dan antraciclinas en combinación con agentes que dañan el ADN, cuando los pacientes recibieron tratamiento previo con dosis altas de fármacos citotóxicos o cuando se incrementa la dosis de antraciclinas. No se recomienda su administración intratecal, porque se conocen casos desmielinización local de nervios, convulsiones, coma y paraplejía al utilizar esta vía.

### INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:

No se conoce antídoto.

Terapia de apoyo: La bradicardia puede responder a la atropina; se considera reversible la insolación y pancitopenia.

Mejora de la eliminación: Hemoperfusión o hemodiálisis no son útiles.

### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1136-1139.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 754-755.
3. Leikin, J.; Paloucek, F. Poisoning and Toxicology Handbook. 4<sup>th</sup> Edition. 2008. Pp. 474-475.

## MOMETASONA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Furoato de mometasona.

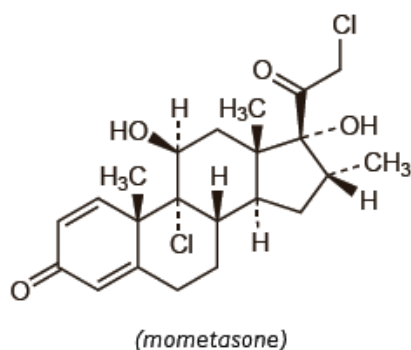
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

9 $\alpha$ , 21-Dicloro-11 $\beta$ , 17-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17- (2-furoato).

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Agente antiinflamatorio;  
Antiasmático; Corticosteroide  
inhalado, oral; Corticosteroide nasal;  
Corticosteroide suprarrenal;  
Corticosteroide tópico;  
Glucocorticoide.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

**Inhalación bucal:** control prolongado (crónico) de asma bronquial persistente; NO está

indicada para el alivio de broncoespasmo agudo. También se usa para reducir o suspender la terapéutica oral con corticosteroides en asma.

**Intranasal:** tratamiento de rinitis alérgica estacional y perenne en niños > 2 años y adultos; prevención de rinitis alérgica estacional en adolescentes > 12 años y adultos; tratamiento de poliposis nasal en adultos.

**Tópico:** alivio de inflamación y prurito en dermatosis sensibles a corticosteroides [corticosteroide tópico de potencia media]. Nota: en virtud de que la seguridad y eficacia del fármaco en grupos específicos de edad aún no se establecen, no se recomienda usar la crema o el ungüento en niños < 2 años, ni la loción en < 12 años.

### FARMACODINAMIA<sup>1</sup>:

Sus efectos clínicos se deben a la acción local directa, más que a su absorción sistémica.

Inicio de acción: Intranasal: puede verse mejoría de los síntomas de rinitis alérgica 11 h.

Efecto máximo: Intranasal: una o dos semanas después de iniciar el tratamiento; inhalación bucal: una o dos semanas, o más.

Duración después de la supresión: Inhalación bucal: varios días o semanas.



## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

### Absorción:

Intranasal: indetectable en plasma.  
Tópica: 0.4% de la dosis aplicada en crema y 0.7% en ungüento ingresan a la circulación después de 8 h de contacto con la piel normal (sin oclusión); su absorción aumenta con el uso de apósitos oclusivos o en caso de pérdida de continuidad de la piel (p. ej., inflamación o enfermedad dérmica)

**Distribución:**  $Vd_{ss}$ : adultos: 152 L.  
Unión a proteínas: 98 a 99%.

**Metabolismo:** hepático extenso, en múltiples metabolitos; en el plasma no se detectan metabolitos importantes; en estudios de incubación in vitro se identificó un metabolito menor, el furoato de 6B-hidroxiometasona, formado por la vía de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

**Biodisponibilidad:** inhalación oral: dosis única: <1%.

Vida media: adultos: promedio: 5 horas

**Eliminación:** sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis y una cantidad limitada en la orina; tras la inhalación bucal, 74% de la dosis se excreta en las heces y 8% en la orina (como fármaco sin modificar).

## DOSIS<sup>1</sup>:

**Aerosol nasal:** ajustar a la dosis eficaz mínima.

### Rinitis alérgica:

Niños de 2 a 11 años: un disparo (50  $\mu\text{g}$ ) en cada narina/día

Niños > 12 años y adultos: dos disparos (100  $\mu\text{g}$ ) en cada narina/día; cuando se usa para prevenir la rinitis alérgica, el tratamiento debe comenzar dos a cuatro semanas antes de la temporada del polen.

Pólipos nasales: adultos > 18 años: dos disparos (100  $\mu\text{g}$ ) en cada narina dos veces al día; dos disparos (100  $\mu\text{g}$ ) en cada narina/una vez al día, pueden ser efectivos en algunos pacientes.

**Inhalación bucal:** niños > 12 años y adultos: Nota: es posible que su efecto máximo no se observe hasta después de una, dos semanas o más; las dosis deben ajustarse a la menor eficaz una vez que se controla el asma.

Pacientes tratados antes con broncodilatadores solos o con corticosteroides inhalados: inicial: una Inhalación (220  $\mu\text{g}$ ) una vez al día, por la noche.

**Dosis máxima:** dos inhalaciones al día (440  $\mu\text{g}/\text{día}$ ); puede administrarse como una inhalación dos veces al día o dos Inhalaciones una vez al día en la noche.

Pacientes tratados antes con corticosteroides orales: Inicial: dos Inhalaciones (440  $\mu\text{g}$ ) dos veces al día. Dosis máxima: cuatro inhalaciones/día (880  $\mu\text{g}/\text{día}$ ).

**Tópico:** aplicar una capa delgada; no usar apósitos oclusivos; suspender el tratamiento una vez que se logra el control; revalorar el



diagnóstico si no se observa mejoría en dos semanas.

**Crema, ungüento:** niños > 2 años y adultos: aplicar una capa delgada en la zona afectada una vez al día; no usar en pacientes pediátricos por > 3 semanas.

**Loción:** niños > 12 años y adultos: depositar unas cuantas gotas en la zona afectada una vez al día; aplicar masaje ligero a la piel.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad a la mometasona o cualquier componente de la fórmula; tratamiento primario del estado asmático.

No administrar dosis mayores que las recomendadas; pueden presentarse supresión y del crecimiento lineal (es decir, reducción de la velocidad de crecimiento), disminución de la densidad mineral ósea, hipercorticismos (síndrome de Cushing), hiperglucemia o glucosuria; ajustar a la dosis eficaz más baja; los efectos adversos anteriores (así como hipertensión intracraneal) también pueden presentarse con el uso tópico y se han observado en pacientes pediátricos. No usar productos tópicos con furoato de mometasona para tratar dermatitis del pañal. Utilizar con extrema cautela en pacientes con tuberculosis respiratoria, infecciones sistémicas no tratadas o herpes simple ocular. No se recomienda la administración de corticosteroides nasales a

individuos con traumatismo nasal reciente o úlceras del tabique nasal, porque inhiben la cicatrización de heridas. En raros casos ocurren infecciones micóticas locales, reacciones de hipersensibilidad inmediata, perforación del tabique nasal o incremento de la presión intraocular con el uso de corticosteroides intranasales; también se informan casos de glaucoma, cataratas o ambos.

#### INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

El ketoconazol incrementa los niveles séricos de furoato de mometasona y disminuye los niveles plasmáticos de cortisol; usar ketoconazol con cautela en quienes reciben mometasona.

#### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

##### Inhalación nasal/bucal:

Cardiovasculares: dolor torácico.  
Sistema nervioso central: cefalea; fatiga (Inhalación bucal), depresión (inhalación bucal), insomnio (inhalación bucal).  
Endocrinas y metabólicas: dismenorrea; supresión HHS, síndrome de Cushing, detención del crecimiento (inhalación bucal).  
Gastrointestinales: vómito, náusea, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, candidiasis bucal (rara); trastornos del gusto (raros).  
Neuromusculares y esqueléticas: dolor musculoesquelético, artralgias, mialgias; disminución de la densidad mineral ósea (inhalación bucal).



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Oculares: conjuntivitis; raras: elevación de la presión intraocular, glaucoma, cataratas (inhalación bucal).

Óticas: otalgia, otitis media.

Respiratorias: faringitis, tos, epistaxis, infección de vías respiratorias superiores, sinusitis, asma, bronquitis, irritación nasal, rinitis, sibilancias; ardor e irritación nasal; úlceras nasales (raras), candidiasis nasal (rara), perforación del tabique nasal (rara), trastornos del olfato (raros).

Diversas: infección viral, síntomas similares a influenza; se informan casos de anafilaxia y angiedema

#### Uso tópico:

Dermatológicas: infección cutánea por bacterias, ardor, comezón, sensación punzante, forunculosis, prurito, atrofia cutánea, foliculitis, moniliasis, parestesias, despigmentación, reacción acneiforme, dolor urente, rosácea.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

#### Factor de riesgo para el embarazo: C.

Inhalación bucal: han ocurrido muertes a causa de insuficiencia suprarrenal en pacientes asmáticos durante y después de cambiar el tratamiento de corticosteroides sistémicos a esteroides en aerosol; es posible que se necesiten varios meses para la recuperación total de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HHS); quienes reciben dosis mayores de corticosteroides sistémicos (p. ej.,

adultos que toman > 20 mg de prednisona por día) pueden encontrarse en mayor riesgo; durante este periodo de supresión HHS los esteroides en aerosol no restituyen la actividad sistémica de glucocorticoides o mineralocorticoides necesaria para tratar a los individuos que requieren dosis de estrés (p. ej., pacientes con estrés grave como traumatismo, cirugía, infecciones u otros padecimientos relacionados con pérdida intensa de electrolitos). Cuando se emplea en dosis altas o por tiempo prolongado pueden ocurrir hipercorticismismo y supresión HHS (inclusive crisis suprarrenal); su uso con corticosteroides inhalados o sistémicos (aun en días alternos) puede incrementar el riesgo de supresión HHS. Existe la posibilidad de insuficiencia suprarrenal aguda con su suspensión abrupta después del uso prolongado o con el estrés; la suspensión o reducción de los corticosteroides debe efectuarse con cuidado; es probable que los pacientes con supresión del eje HHS necesiten dosis de cirugía). Puede presentarse inmunosupresión; los pacientes pueden ser más susceptibles a las infecciones; evitar la exposición a varicela y sarampión. Cambiar el tratamiento de corticosteroides sistémicos a esteroides en aerosol puede desenmascarar problemas de alergia que antes se controlaban con el esteroide sistémico. Es posible que ocurra broncoespasmo después del uso de medicamentos inhalados para asma (véase Información adicional).

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



El polvo para inhalación oral contiene lactosa (proteína de la leche [SIC, el dato proviene de la IPP del producto]), que puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia grave a la leche.

Nasal: Puede ocurrir insuficiencia suprarrenal aguda o reacción de supresión de corticosteroides cuando los corticosteroides sistémicos se sustituyen por un corticosteroide nasal; es posible que se presenten supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) o hipercorticismos, sobre todo en niños pequeños o pacientes que reciben dosis altas por periodos prolongados. A veces se presenta inmunosupresión; evitar la exposición a varicela y sarampión.

Tópico: es posible observar efectos sistemáticos adversos cuando se administran esferoides tópicos en zonas extensas del cuerpo, áreas desnudas, por tiempo prolongado, con un aposito oclusivo, en lactantes o niños pequeños, o alguna combinación de las circunstancias anteriores; los lactantes y niños pequeños suelen ser más susceptibles a la supresión del eje HHS u otros efectos tóxicos sistémicos a causa de su mayor proporción de área de superficie corporal respecto a la masa; usar con cautela en pacientes pediátricos y por no más de tres semanas.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.1141-1144.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1539-1540.

## MONTELUKAST

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Montelukast sódico

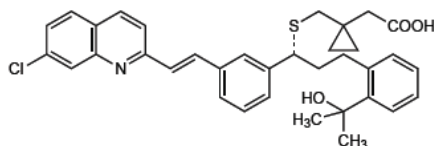
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

1-[(R)-m-[(E)-2-(7-cloro-2-quinolil)-vinil]-α-[o-(1-hidroxi-1-etil)fenetil]-benzil]tio)metil] ciclopropaneacetato.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Antagonista del receptor de leucotrienos; Antiasmático.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



(montelukast)

### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Profilaxia y tratamiento prolongado del asma; alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne; prevención de broncoespasmo inducido por el ejercicio en pacientes > 15 años.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

Absorción: rápida.  
 Distribución: Va: adultos: 8 a 11 L  
 Unión a proteínas: > 99%.

Metabolismo: extenso por 3A4 y 2C9 del citocromo P450.

Biodisponibilidad: tabletas: 5 mg: 63 a 73% 10 mg: 64%.

Tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima: tabletas:

4 mg: 2 h

5 mg: 2 a 2.5 h

10 mg: 3 a 4 h

Eliminación: sólo por vía biliar; < 0.2% se excreta en la orina.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Tratamiento de asma y rinitis alérgica (la seguridad y eficacia para el tratamiento del asma en niños < 12 meses o de la rinitis alérgica en lactantes < 6 meses aún no se establecen):

Niños:

6 meses a 5 años: 4 mg/día

6 a 14 años: 5 mg/día

Adolescentes > 14 años y adultos: 10 mg/día

Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio: adolescentes > 15 años y adultos: 10 mg por lo menos 2 h antes del ejercicio; no administrar dosis adicionales en un lapso de 24 h. No se ha evaluado la administración diaria para prevenir el broncoespasmo inducido por el ejercicio.

**Nota:** ninguno de los estudios clínicos valoró la seguridad y eficacia del tratamiento con una dosis matutina; las farmacocinéticas de montelukast son similares si la dosis se administra en la mañana o por la noche.



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:

Hipersensibilidad al montelukast o cualquier componente de la fórmula. El fenobarbitai reduce el área bajo la curva (ABC) de montelukast ~ 40% después de una dosis aislada de 10 mg; aunque no está indicado ajustar la dosis de montelukast, debe realizarse vigilancia clínica apropiada cuando se administran inductores enzimáticos del citocromo P450, como fenobarbitai o rifampicina de manera concurrente. Las tabletas masticables contienen fenilalanina, que debe evitarse (o usarse con cautela) en pacientes con fenilcetonuria.

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:

### Disminución del efecto

Las concentraciones/efecto de montelukast pueden disminuir por: deferasirox; peginterferón alfa-2b.}

### Interacciones con etanol/nutrición/herbolaria

Herbolaria/nutraceuticos: la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones de montelukast.

## EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:

Cardiovasculares: palpitaciones, edema, vasculitis (rara).  
Sistema nervioso central: cefalea, fiebre, mareo, estado soporoso, irritabilidad, Inquietud, insomnio, anormalidades del sueño, alucinaciones, convulsiones (raras), agitación.  
Dermatológicas: exantema.

Gastrointestinales: diarrea, náusea, dolor abdominal, dispepsia, pancreatitis (rara).

Hematológicas: eosinofilia.

Hepáticas: elevación de enzimas hepáticas, infiltración eosinofílica hepática, hepatitis colestásica (rara).

Neuromusculares y esqueléticas: mialgias, calambres, parestesias, hipoestesia, artralgias.

Óticas: otitis.

Respiratorias: sinusitis, laringitis, congestión nasal, tos, rinorrea.

Diversas: infección viral, Influenza, reacciones de hipersensibilidad.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

### Factor de riesgo para el embarazo:

B.

El montelukast no está indicado para la reversión del broncoespasmo en ataques agudos de asma, Incluyendo estado asmático; la terapéutica con montelukast puede continuarse durante exacerbaciones agudas de asma; se informan casos raros de eosinofilia sistémica, que en ocasiones se presenta con características clínicas de vasculitis (compatibles con el síndrome de Churg-Strauss); estas reacciones también pueden vincularse con reducción de la dosis oral de corticosteroides; aún no se establece una relación causal con montelukast.

## REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp. 1144-1145.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 1126-1127.



## MORFINA

### NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>1</sup>:

Sulfato de morfina.

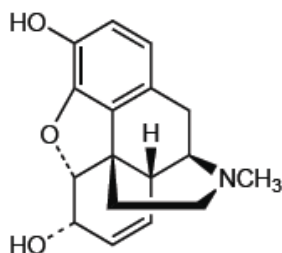
### NOMBRE QUÍMICO<sup>2</sup>:

7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol.

### CATEGORÍA FARMACOTERAPÉUTICA<sup>1</sup>:

Analgésico narcótico.

### ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>2</sup>:



### INDICACIONES<sup>1</sup>:

Alivio de dolor agudo y crónico moderado o intenso; dolor por infarto miocárdico; alivia la disnea por insuficiencia ventricular izquierda aguda y edema pulmonar; medicación preanestésica. Epidural (a nivel lumbar) tratamiento de dosis única de dolor quirúrgico en adultos; puede emplearse en mujeres que se someten a cesárea, después del pinzamiento del cordón

umbilical (no es para usarse durante el trabajo de parto ni en parto vaginal).

IV, epidural o intratecal (ambos a nivel lumbar): manejo de dolor que no responde a analgésicos no narcóticos en adultos.

Intratecal (a nivel lumbar) o infusión epidural para terapéutica de dolor crónico refractario en adultos

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** oral: variable

**Distribución:** se distribuye en músculo esquelético, hígado, riñones, pulmones, tubo digestivo, bazo, cerebro y leche materna; atraviesa la placenta.

Vd aparente: niños de 1.7 a 18.7 años con cáncer: mediana: 5.2 L/kg; se observó un Vd significativamente mayor en niños < 11 años (promedio: 7.1 L/kg) comparado con > 11 años (promedio: 4.7 L/kg).

Vd, aparente: adultos: 1 a 4.7 L/kg

**Unión a proteínas:**

Neonatos prematuros: < 20%.

Adultos: 20 a 35%.

**Metabolismo:** hepático, por conjugación en glucurónido de morfina-6 (activo) y glucurónido de morfina-3 (inactivo).

**Vida media:**

Prematuros: 10 a 20 h.

Recién nacidos: 7.6 h (intervalo: 4.5 a 13.3 h).

Lactantes de 1 a 3 meses: 6.2 h (Intervalo: 5 a 10 h).

Lactantes de 6 meses a niños 2.5 años: 2.9 h (intervalo: 1.4 a 7.8 h).

Preescolares: 1 a 2 h.



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Niños de 6 a 19 años con drepanocitosis: promedio: — 1.3 h  
Adultos: 2 a 4 h.

**Eliminación:** se excreta en la orina sin modificar.

Recién nacidos: 3 a 15%

Adultos: 2 a 12%

**Depuración:** Nota: los valores del adulto se alcanzan entre los seis meses y los 2.5 años de edad.

Prematuros: 0.5 a 3 mL/kg/min.

Recién nacidos de 1 a 7 días:  
promedio: 5.5 mL/kg/min (Intervalo:  
3.2 a 8.4 mL/kg/min)

Recién nacidos de 8 a 30 días:  
promedio: 7.4 mL/kg/min (Intervalo:  
3.4 a 13.8 mL/kg/min)

Lactantes de 1 a 3 meses:  
promedio: 10.5 mL/kg/min (intervalo:  
9.8 a 20.1 mL/kg/min)

Lactantes de 3 a 6 meses:  
promedio: 13.9 mL/kg/min (intervalo:  
8.3 a 24.1 mL/kg/min)

Lactantes de 6 meses a niños de  
2.5 años: promedio: 21.7 mL/kg/min  
(intervalo: 5.8 a 28.6 mL/kg/min).

Preescolares: 20 a 40 mL/kg/min.

Niños de 1.7 a 18.7 años con  
cáncer: promedio: 23.1 mL/kg/min;  
se observó una depuración  
significativamente más alta en niños  
< 11 años (promedio: 37.4  
mL/kg/min) comparada con > 11  
años (promedio: 21.9 mL/kg/min).

Niños de 6 a 19 años con  
drepanocitosis: promedio — 36  
mL/kg/min (intervalo: 6 a 59  
mL/kg/min).

Adultos: 10 a 20 mL/kg/min.

### DOSIS<sup>1</sup>:

Las dosis deben ajustarse según el efecto deseado; cuando se cambian

vías de administración en pacientes con tratamiento crónico no debe olvidarse que las dosis orales tienen aproximadamente la mitad de la eficacia de las parenterales.

**Recién nacidos; (usar una formulación sin conservador): IM, IV, SC:** Inicial: 0.05 mg/kg cada 4 a 8 h; ajustar con cuidado hasta obtener el efecto deseado; dosis máxima: 0.1 mg/kg/dosis.

Infusión IV continua: inicial: 0.01 mg/kg/h (10 µg/kg/h); no exceder velocidades de infusión de 0.015 a 0.02 mg/kg/h, debido a disminución de eliminación e incremento de sensibilidad del SNC y efectos adversos.

Nota: algunos centros utilizan dosis ligeramente más elevadas, en especial en recién nacidos que presentan tolerancia.

**Recomendaciones del International Evidence-Based Group for Neonatal Pain (Anand, 2001): IV:**

Dosis intermitente: 0.05 a 0.1 mg/kg/dosis.

Infusión continua: intervalo: 0.01 a 0.03 mg/kg/h.

Lactantes y niños:

Oral: tabletas y solución (liberación Inmediata): 0.2 a 0.5 mg/kg/dosis cada 4 a 6 h según se requiera

IM, IV, SC: 0.1 a 0.2 mg/kg/dosis cada 2 a 4 h según se necesite; puede incrementarse a 0.05 mg/kg/dosis; dosis máxima usual: 15 mg/dosis.

**Infusión continua: IV, SC:**

Dolor por drepanocitosis o cáncer: inicial: lactantes: 0.02 mg/kg/h (20 µg/kg/h); niños: 0.03 mg/kg/h (30 µg/kg/h); conversión de morfina IV

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



intermitente: administrar la dosis diaria total de morfina IV del paciente durante 24 h en infusión continua y ajustar hasta el efecto apropiado; en un estudio (Miser, 1980), niños con dolor intenso por cáncer terminal requirieron una dosis promedio de 0.04 a 0.07 mg/kg/h (40 a 70 µg/kg/h); intervalo: 0.025 a 2.6 mg/ kg/h.

Dolor posoperatorio: 0.01 a 0.04 mg/kg/h.

Sedación o analgesia para procedimientos: IV: 0.05 a 0.1 mg/kg, 5 min antes del procedimiento.

Epidural (usar sin conservador): 0.03 a 0.05 mg/kg (30 a 50 µg/kg); dosis máxima:

0.1 mg/kg (100 µg/kg) o 5 mg/24 h.

Niños: oral: tabletas de liberación controlada: 0.3 a 0.6 mg/kg/dosis cada 12 h.

Conversión de tabletas de liberación rápida y solución: administrar la mitad de la dosis diaria oral total de morfina del paciente cada 12 h, o la tercera parte de la dosis diaria oral total de morfina del paciente cada 8 h.

Adolescentes > 12 años: sedación o analgesia para procedimientos: IV: 3 a 4 mg; puede repetirse en 5 min si es necesario.

#### **Adultos:**

##### **Oral:**

Liberación rápida: 10 a 30 mg cada 4 h según se requiera.

Liberación controlada: 15 a 30 mg cada 8 a 12 h.

Cápsulas de liberación prolongada (dolor crónico): conversión de otros productos de morfina orales: administrar la dosis diaria total de

morfina una vez al día; no proporcionar con mayor frecuencia; podrían requerirse medicamentos complementarios para controlar el dolor (hasta cuatro días) en tanto se estabiliza la respuesta a la dosis diaria de esta formulación; dosis máxima: 1 600 mg/día; las dosis altas de morfina contienen una cantidad de ácido fumárico que puede causar nefrotoxicidad.

Cápsulas de liberación sostenida (dolor crónico): conversión de otros productos de morfina orales: administrar la mitad de la dosis diaria oral total de morfina del paciente cada 12 h, o proporcionar la dosis diaria oral total de morfina cada 24 h; no administrar con mayor frecuencia que cada 12 h.

IM, IV, SC: 2.5 a 20 mg/dosis cada 2 a 6 h, según se requiera; usual: 10 mg/dosis cada 4 h, según se requiera.

Infusión continua: IV, SC: 0.8 a 10 mg/h; puede aumentarse con base en alivio de dolor y efectos adversos; límite usual: < 80 mg/h

Epidural (usar una presentación sin conservadores; emplear las dosis bajas y con extrema precaución en pacientes debilitados):

Dosis única: inicial: 5 mg en la región lumbar; si el alivio del dolor es inadecuado en el transcurso de 1 h, administrar 1 a 2 mg; dosis máxima: 10 mg/24 h

Infusión continua: inicial: 2 mg a 4 mg/24 h; pueden administrarse dosis adicionales de 1 a 2 mg si el alivio del dolor no se consigue; dosis máxima total: 10 mg/24 h

Dolor quirúrgico: dosis única:

Cesárea: 10 mg

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Cirugía de hemiabdomen inferior o pélvica: 10 a 15 mg; Nota: aunque algunos pueden beneficiarse con dosis de 20 mg, la incidencia de efectos respiratorios adversos puede incrementarse.

Cirugía ortopédica mayor de la extremidad inferior: 15 mg.

Intratecal (V-io de la dosis epidural; usar formulación sin conservadores; emplear dosis bajas y con extrema cautela en pacientes debilitados): 0.2 a 1 mg/dosis; no se recomienda repetir la dosis.

Nota: considerar el uso de infusión continua de dosis baja de naloxona (0.6 mg/h) por 24 h, para ayudar a reducir el potencial de efectos adversos.

#### **Ajuste de dosis en disfunción renal: niños y adultos:**

Dc r 10 a 50 mL/min: administrar 75% de la dosis normal.

Dc r < 10 mL/min: administrar 50% de la dosis normal.

**Ajuste de la dosis en insuficiencia hepática:** usar con precaución; no existen lineamientos específicos; la depuración disminuye en pacientes con cirrosis; no se cree que ocurra acumulación de morfina con el uso de dosis únicas, pero puede presentarse con dosis múltiples; es posible que se requieran dosis menores con los regímenes de dosis múltiples.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>:**

Hipersensibilidad al sulfato de morfina o cualquier componente de la fórmula; depresión respiratoria

grave; asma aguda o grave, obstrucción de vías respiratorias superiores; insuficiencia hepática o renal grave; obstrucción gastrointestinal, en especial diagnóstico o sospecha de íleo paralítico; embarazo (uso prolongado o dosis elevadas al término). Está contraindicada también en pacientes con diagnóstico o sospecha de lesión del SNC: hipertensión intracraneal, choque circulatorio o condiciones que impiden una inyección epidural. Asimismo, está etiquetado como contraindicado en pacientes con depleción de volumen sanguíneo o administración concurrente de fenotiacinas o anestésicos generales (puede ocurrir hipotensión grave).

Usar con cautela en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a otros agonistas opioides derivados de fenantrenos (codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oxicodona, oxlormorfona). Emplear con precaución en pacientes con enfermedad de vías biliares o pancreatitis aguda (la morfina puede causar espasmo del esfínter de Oddi); administrar con cuidado y disminuir la dosis en individuos con enfermedad de Addison, hipotiroidismo, disfunción renal, disfunción hepática (p. ej., cirrosis), estenosis uretral, hipertrofia prostética o en pacientes debilitados; usar con precaución en enfermos con depresión del SNC, psicosis tóxica, trastornos convulsivos, alcoholismo agudo y delirium tremens. Las tabletas de liberación controlada de 100 o 200



mg sólo se utilizan en pacientes con tolerancia a opioides y requieren > 400 mg/día de morfina. Las cápsulas de liberación sostenida debe suspenderse 24 h antes de una cordotomía u otra intervención para interrupción de las vías de transmisión del dolor (usar opioides parenterales de acción corta para controlar el dolor).

Cuando se administra morfina IV, epidural e intratecal a una mujer embarazada, el medicamento pasa fácilmente hacia la circulación fetal y puede ocasionar depresión respiratoria en el recién nacido; debe disponerse de equipo de reanimación y naloxona para su atención.

### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS<sup>1</sup>:**

Depresores del SNC, alcohol, fenotiacinas y antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos adversos de la morfina; los inhibidores de la MAO pueden potenciar en forma significativa los efectos de la morfina (no aplicar epidural en los 14 días posteriores al uso de inhibidores de la MAO). La depresión respiratoria relacionada con morfina puede retardar la recuperación espontánea de ventilación pulmonar tras uso de agentes bloqueadores neuromusculares. El consumo de bebidas alcohólicas o productos que contengan etanol (de prescripción o no) puede desintegrar la presentación de liberación prolongada, lo que causa liberación rápida de morfina y sobredosis

(puede ocurrir absorción de una dosis potencialmente mortal).

La administración de una dosis epidural de prueba (lidocaína al 1,5% y adrenalina 1:200 000) puede afectar la liberación de morfina de la preparación liposómica e incrementar las concentraciones máximas de morfina en suero (espaciar la administración de morfina epidural > 15 min después de la dosis de prueba minimiza esta interacción). No usar otros anestésicos locales epidurales antes o después de la morfina epidural. No administrar ningún otro medicamento en el espacio epidural durante por lo menos 48 h.

### **Interacción con alimentos**

Cápsulas de liberación prolongada: una comida abundante en grasas puede retardar su absorción.

Cápsulas de liberación sostenida: el alimento puede disminuir la velocidad pero no su grado de absorción.

Tabletas de liberación controlada: una comida grasosa puede disminuir significativamente los niveles máximos en plasma

Solución oral: el alimento puede aumentar su biodisponibilidad.

Tabletas de liberación sostenida: el alimento no tiene efecto o muy poco en su biodisponibilidad.

### **EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>:**

Cardiovasculares: palpitaciones, hipotensión, síncope, bradicardia, vasodilatación periférica, hipotensión ortostática, fibrilación



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



auricular, dolor torácico, edema, taquicardia.

Sistema nervioso central: se refieren depresión del SNC, sopor, mareo, sedación, hipertensión intracraneal, cefalea (en especial después de administración epidural o intratecal), amnesia, ansiedad, apatía, ataxia, escalofríos, depresión, euforia, fiebre, hipoestesia, insomnio, letargo, malestar general, inquietud, convulsiones, vértigo, reacciones disfóricas y psicosis tóxica.

Dermatológicas: prurito (más frecuente con la administración epidural o intratecal; puede deberse a liberación de histamina; puede relacionarse con la dosis), urticaria

Endocrinas y metabólicas: liberación de hormona antidiurética, hiponatremia, ginecomastia.

Gastrointestinales: náusea, vómito, constipación, xerostomía, espasmo de vías biliares, obstrucción intestinal, íleo paralítico, anorexia, dispepsia, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, irritación gastrointestinal.

Genitourinarias: espasmo de vías urinarias (puede ser más común con la administración epidural o intratecal), retención urinaria (tal vez prolongado, hasta por 20 h, secundario a administración epidural o Intratecal), disminución de la frecuencia miccional.

Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Hepáticas: enzimas hepáticas elevadas.

Locales: dolor en el sitio de la inyección.

Neuromusculares y esqueléticas: debilidad, artralgias, dorsalgia, dolor óseo, parestesias, temblor.

Oculares: miosis, problemas visuales.

Respiratorias: depresión respiratoria, asma, atelectasias, disnea, hipo, hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, rinitis.

Diversas: diaforesis, dependencia física y psicológica, liberación de histamina, síndrome similar a influenza.

### ADVERTENCIAS ESPECIALES<sup>1</sup>:

**Factor de riesgo para el embarazo:** C (D si se utiliza por periodos prolongados o en dosis altas al término).

Puede ocurrir depresión respiratoria y de SNC; los recién nacidos y lactantes < 3 meses son más sensibles a la depresión respiratoria; usar con cautela y en dosis reducidas en este grupo de edad; usar sólo inyecciones sin conservador para administración epidural o intratecal y en recién nacidos; su supresión súbita después del uso prolongado puede originar síntomas de abstinencia; usar con extrema cautela en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía pulmonar, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente, disminución significativa de la reserva respiratoria, lesión cefálica, hipertensión intracraneal, otras lesiones intracraneales; puede ocurrir hipotensión grave; usar con cautela en pacientes con choque circulatorio, hipovolemia, función miocárdica deteriorada o individuos que reciben fármacos que pueden

3<sup>a</sup> Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



exagerar los efectos hipotensores (inclusive fenotiacinas o anestésicos generales). La morfina puede dificultar el diagnóstico o modificar el curso clínico en pacientes con cuadros abdominales agudos.

Puede ocurrir liberación rápida de una dosis tóxica o potencialmente mortal de morfina si se mastican, pulverizan, rompen o disuelven los productos de liberación prolongada, sostenida o controlada; el consumo de bebidas alcohólicas o productos que contengan etanol (de prescripción o sin receta) mientras se recibe tratamiento con la cápsula de liberación prolongada puede alterar la formulación, y provocar la liberación rápida de morfina y una sobredosis potencialmente mortal.

Antes de la administración epidural o intratecal, evaluar los beneficios contra los riesgos en pacientes con infección en el sitio de la inyección, diátesis hemorrágica o bajo terapéutica anticoagulante. Sólo los médicos con experiencia en las técnicas y familiarizados con el manejo clínico de los efectos adversos de la administración de fármacos epidurales e intratecales deben aplicarlos a través de la vía intrarraquídea.

Cuando la morfina se usa por vía epidural o intratecal pueden ocurrir efectos adversos graves, incluyendo depresión respiratoria significativa; las instalaciones deben estar equipadas adecuadamente para reanimar a los pacientes; vigilar en busca de sedación tardía. Cuando se utiliza morfina IV a los pacientes deben vigilarse de manera estrecha durante un mínimo de 48 h (a causa de los efectos prolongados de la

preparación epidural de liberación prolongada); vigilar de cerca durante por lo menos 24 h después de la dosis epidural o intratecal inicial. Cuando se utiliza morfina por vía intratecal, los pacientes deben vigilarse estrechamente por un mínimo de 24 h después de la dosis inicial de prueba (única) y según sea lo adecuado durante los primeros días después de la implantación del catéter. Debido al menor número de efectos adversos potenciales, la vía epidural se prefiere sobre la intratecal (ésta última se relaciona con mayor incidencia de depresión respiratoria). Pueden desarrollarse tolerancia a la morfina e incremento de los requerimientos de la dosis epidural o intratecal (los pacientes pueden requerir hospitalización y desintoxicación).

Pueden presentarse convulsiones con dosis altas de morfina intrarraquídea. Se informan espasmos mioclónicos de las extremidades inferiores en adultos que reciben dosis elevadas de morfina intratecal. La seguridad y eficacia de la morfina intrarraquídea en los pacientes pediátricos aún no se establecen. Es posible que el congelamiento afecte de manera adversa el mecanismo de liberación modificada de

Morfina epidural; revisar el indicador de congelación dentro de la caja antes de su administración. Los productos parenterales están diseñados para administrarse por vías específicas (IV, intratecal, epidural). Tener cautela cuando se prescribe, surte o administra, de manera que la presentación sólo se

3ª Calle 6-47 Zona 1- Antiguo Edificio Facultad de Farmacia. 01001. Guatemala.

Teléfonos: 2230-0184—2230-0539. Telefax: 2253-9905

[cegimed@gmail.com](mailto:cegimed@gmail.com)

[www.cegimed.org](http://www.cegimed.org)



Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



use por la vía para la que fue formulada. La inyección puede contener metabisulfito de sodio, el cual puede causar reacciones alérgicas en personas susceptibles; la solución oral puede contener benzoato de sodio; el ácido benzoico (benzoato) es un metabolito del alcohol bencílico; dosis altas de alcohol bencílico (> 99 mg/kg/día) se relacionan con toxicidad potencialmente mortal ("síndrome de jadeo") en recién nacidos; el "síndrome de jadeo" consiste en acidosis metabólica, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disfunción del SNC (que incluye convulsiones, hemorragia Intracraneal), hipotensión y colapso cardiovascular: evitar en neonatos el uso de productos con sulfato de morfina que contengan benzoato de sodio; estudios in vitro y en animales muestran que el benzoato desplaza la bilirrubina de sus sitios de unión a proteínas.

#### REFERENCIAS:

1. Lacy, C. *et al.* Manual de Prescripción Médica. 19a. Edición. Editores Inter Sistemas. Lexi Comp. 2011. Pp.1146-1150
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 36<sup>th</sup> Edition. 2009. Pp. 86-91.