

28

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ENFERMERIA Y  
OBSTETRICIA**

**TESIS DE COMPILACION DE MEDICAMENTOS  
MAS USADOS EN EL PACIENTE CARDIOPATA**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

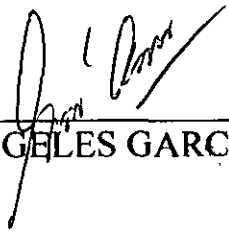
**LICENCIADO EN ENFERMERIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

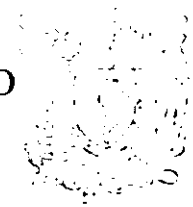
**ROBERTO BARBOSA SANTANA**

**No. de Cuenta: 9457286-1**

**DIRECTORA DE TRABAJO**



**LEO MA. DE LOS ANGELES GARCIA ALBARRAN**



*Faint official text and stamp, partially illegible*

**México, D.F. del 2000**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **AGRADECIMIENTOS**

## **A MI HERMANO ALEJANDRO:**

EL CUAL YA NO ESTA CON NOSOTROS PERO QUE FRENTE A SU ATAUD LE EXPRESE QUE TERMINARIA DONDE QUIERA QUE ESTE POR SU SINCERO Y DESINTERESADO APOYO MIL GRACIAS QUE DIOS LO TENGA EN SU GLORIA.

## **PARA LA FAMILIA LA CUAL FORMA PARTE:**

GRACIAS POR SU PACIENCIA, APOYO, FE Y CONFIANZA ADEMÁS POR SER UNO DE LOS PILARES PARA LA CULMINACIÓN DE MI CARRERA CON TODO CARIÑO.

## **A MI FAMILIA:**

POR SU VALIOSA ESPERA MAS AUN POR TODO AQUELLO DE QUE SE PRIVARON CON TODO EL AMOR DEL MUNDO GRACIAS.

## **GRACIAS:**

A TODOS AQUELLOS QUE ME RODEAN Y QUE DE ALGUNA MANERA AYUDARON A QUE UN SERVIDOR CULMINARA SU CARRERA.

## **A MI ASESORA:**

POR SU FE EN QUE LO REALIZARIA Y QUE SI PODRIA LOGRARLO, GRACIAS ADEMÁS DE SU ASESORAMIENTO.

## INDICE

- 1) Introducción
- 2) Justificación
- 3) Objetivos
- 4) Marco teórico
  - 4.1 Conceptos de Manual
  - 4.2 Farmacología del paciente cardiópata
    - a) Nociones generales
    - b) Anatomía y fisiología del corazón
- 5) Metodología (como se trabaja el manual)
  - Vasodilatadores
  - Antiarrítmicos
  - Antibióticos
  - Anticoagulantes
  - Diuréticos
  - Antiagregantes plaquetarios
  - Analgésicos
  - Inotrópicos
- 6) Advertencia
- 7) Bibliografía

# 1.- INTRODUCCIÓN

En este proyecto se elabora con la finalidad de que el personal de enfermería cuente con información acerca de medicamentos utilizados en pacientes cardíopatas, mas considerando los medicamentos nuevos que introducen los laboratorios tomando en cuenta que muchos de ellos no se encuentran en un vademecum o p.l.m. un marco teórico donde se dan conceptos de lo que es un manual que en teoría dice que es un libro que reúna lo mas importante o substancial de una materia, ciertos emulamientos que sirven para facilitar el entendimiento un instrumento de estudio que bien empleado puede presentar grandes servicios como el cotechismo de alemanes y el texbook de Inglaterra además de estados unidos no es cosa muy fácil entender un buen manual presentando las cosas con claridad, en el debido orden y de una manera condensada.

Los alumnos además de la enseñanza general que reciben del profesor, tienen necesidad de un resumen metódico que contenga la sustancia de lo que se ha explicado.

En lo que se refiere a la farmacología contando con el sistema cardiovascular o circulatorio encargado de asegurar el aporte suficiente de materiales para su buen funcionamiento, tomando en cuenta que existen tipos de circulaciones una denominada mayor que empieza con el ventrículo izquierdo del corazón y termina en la aurícula derecha, también llamada circulación sistémica.

La circulación menor que va desde el ventrículo derecho del corazón hasta la aurícula izquierda denominada circulación pulmonar. También existen las divisiones de este sistema uno que es el corazón propio que impulsa la sangre y el sistema canicular que transporte la sangre siendo estos vasos, arterias, capilares, venas etc.

Su fisiología cuenta con un músculo cardíaco el cual tiene unas propiedades indispensables para el buen funcionamiento uno de ellos es el automatismo, denominada ritmicidad siendo la facultad del corazón de iniciar su propio impulso naciendo en él modulo gino auricular o marcapasos normal, la excitabilidad o llamada irritabilidad que es la capacidad de responder a un estímulo teniendo un periodo refractario y un potencial de acción la conductividad o propiedad dromotrópica es la capacidad que tiene para transmitir el impulso del nodo sinusal hacia el nodo auriculo ventricular recorre el Haz de His sus ramas de Purkinje, la contractibilidad o propiedad

inotrópica que es la capacidad del corazón para responder a un estímulo contrayéndose, desarrollando una fuerza o tensión de las fibras miocárdicas sometidas a la ley del corazón, tiene unas curvas de función ventricular y un acoplamiento de excitación y contracción, el tono cardiaco es la eficiencia mecánica del corazón.

El corazón tiene un gasto ó volumen que se mide en un minuto siendo la cantidad de sangre expulsada el índice cardiaco que es el volumen minuto por metro cuadrado de superficie del individuo.

Existen factores que rigen que rigen un gasto como que el volumen minuto del corazón depende del volumen sistólico, la regulación nerviosa que se divide en sistema nervioso autónomo o cardiorinhibidor y el cardio acelerador que es el simpático, también existe una regulación de la frecuencia y los reflejos cardiacos. La metodología de la compilación se realizó ordenando o agrupando los medicamentos contenidos en los siguientes apartados: vasodilatadores, antiarrítmicos, diuréticos, antiagregantes plaquetarios, analgésicos e inotrópicos, además cada apartado contendrá, nombre comercial, nombre genérico, presentación farmacéutica, farmacocinética, farmacodinámica, indicaciones terapéuticas, contraindicaciones, dosis vía de administración, participación de enfermería y por último una bibliografía utilizada para dicho proyecto.

## **2.-JUSTIFICACIÓN**

La presente compilación se elabora con la finalidad de que el personal del servicio de hospitalización de Cardiología adultos "A" cuente con la suficiente información acerca de todos los medicamentos que se utilizan para un paciente cardiopata, más aún con la introducción de nuevos productos farmacéuticos de diversos laboratorios.

Muchos de éstos no es posible encontrarlos en un P.L.M. por lo que su servidor se ve en la necesidad de crear un instrumento en el cual pueda en un momento dado servir de ayuda para el personal de salud en una consulta rápida y de fácil acceso.

El personal de enfermería es el encargado de la preparación y administración de medicamentos y en ocasiones apenas si se conoce el nombre y su uso principal, pero desconoce su mecanismo de acción y posibles adversos , así como las acciones de enfermería empleadas en la administración de cada medicamento , por ello la necesidad de elaborar el presente trabajo.

### **3.-OBJETIVOS**

- Contar en el servicio de hospitalización de Cardiología adultos "A" con un documento enfocado a los medicamentos empleados en el tratamiento del paciente cardiopata, el cual puede ser consultado por el personal de enfermería, pasantes y estudiantes para un desempeño mejor en la preparación y administración de medicamentos.
- Reunir en un solo documento, los medicamentos mas empleados en el servicio y los de reciente incorporación al mercado para facilitar su consulta.



## 4.-MARCO TEORICO

### 4.1.- Manual

#### Conceptos

- Que se cuenta con las manos.
- Aplicase a persona dócil y de condición apacible.
- Liturg.- Libro que contiene los ritos con que se deben administrar los sacramentos.
- Libro en que se resume lo mas substancioso de una materia.
- Libro en que se van anotando provisionalmente y como en borrador los partidos de cargo o dato para pasarlos al libro mayor.
- Libro o cuaderno que sirve para hacer anotaciones.
- Eclesiástico.- Ciertos emolumentos que ganan los eclesiásticos asistiendo al coro.
- Libro o cuaderno que sirve para hacer apuntamientos ante derechos que se daban a los jueces ordinarios por su firma.
- Historia de literatura juro.- Producto de la actividad de los jurisconsultos.
- Aquellas obras de carácter práctico que sin descender a los problemas filosóficos ni histórico , exponen el derecho de alguna de sus ramas o materias importantes para servir especialmente en la enseñanza, con alguna mayor extensión que las introducciones pero en un volumen manejable fácilmente.
- En la literatura jurídica contemporánea es muy común éste género de obras, (en Alemania) los manuales de derecho tienen importancia especial en la historia de la literatura jurídica como:

- Derecho romano-siriaco, civil, eclesiástico que se debió escribir por lo menos 475 o 480 años después de Cristo.
- Su objetivo de servir de vade-mecum a los presbiteros en el ejercicio de la jurisdicción civil que se podía ejercer en aquella época por convenio de las partes.

-Manual de iniquel pselo.- El derecho romano bizantino que pertenece a la segunda mitad del siglo XI.

-Manual de Miguel Atalatlá.- Procónsul y juez quien lo escribió por orden del emperador con una breve exposición de las basílicas, cuyo plan sigue y contiene también fragmentos de novelas.

-Manual llamado sinopsis menor. U.Sinopsis.

-Manual conocido con el nombre de prochirum auctum V Prochirum.

-Manual pedagógico.- Llámese manual el libro relativamente de poco volumen y que se maneja fácilmente en el cual se condensan las materias esenciales de una determinada enseñanza.

-Es un instrumento de estudio que bien empleado puede presentar grandes servicios con el catequismo de los alemanes y el text book de Inglaterra y los Estados Unidos, no es cosa fácil componer un buen manual presentando las cosas con claridad, en el debido orden y de una manera condensada, los alumnos además de la enseñanza general que reciben del profesor, tienen la necesidad de llevarlo a la práctica.

## 4.2.- FARMACOLOGÍA DEL PACIENTE CARDIÓPATA

### A) NOCIONES GENERALES

**1° El sistema cardiovascular.** El sistema cardiovascular o circulatorio es el encargado de asegurara a todas las células el aporte de materiales indispensables para su funcionamiento. Este sistema transporta la sangre, que circula por dos circuitos: a) un circuito aórtico o *circulación mayor* que comienza en el ventrículo izquierdo del corazón y termina en la aurícula derecha, denominándose la también *circulación general* o *sistémica*; b) un circuito pulmonar o *circulación menor* que va desde el ventrículo derecho del corazón hasta la aurícula izquierda, y que se denomina asimismo *circulación pulmonar*.

**2° Divisiones del sistema cardiovascular.** El sistema cardiovascular, como su nombre lo indica, está constituido por dos porciones esenciales: a) un *órgano propulsor* de la sangre o bomba, el *corazón*; b) un *sistema canalicular* que transporta la sangre y que corresponde a los *vasos* -arterias, capilares, venas-. En esta forma se estudiarán sucesivamente la *farmacología cardíaca* y la *farmacología vascular*.

### B) FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

#### 1. Estructura del Músculo Cardíaco.

Debe considerarse el músculo cardíaco o miocardio propiamente dicho o *contráctil* y el músculo cardíaco especializado o sistema de conducción.

**1° Miocardio contráctil.** Las fibras del *miocardio* propiamente dicho o *contráctil* son estriadas longitudinal y transversalmente, y están limitadas por la membrana celular o *sarcolema*. Si bien el microscopio óptico no revela membranas de separación entre las fibras cardíacas, el microscopio electrónico

muestra la existencia de dichas membranas o *discos intercalares*, de manera que estructuralmente el miocardio no puede considerarse como un *sincicio*, aunque desde el punto de vista *funcional* sí lo sea, pues la resistencia eléctrica de los discos intercalares es muy baja y el impulso se propaga de una fibra a otra sin ningún impedimento.

La *ultraestructura* del miocardio, tal como la revela el microscopio electrónico, corresponde a las siguientes formaciones: a) las *miofibrillas*, que constituyen el material contráctil, están formadas por unidades llamadas *sarcómeros* limitados por las *líneas Z* y que contienen la *franja A* con filamentos delgados de *actina* y gruesos de *miosina*, y la *franja I* con filamentos delgados de actina únicamente, existiendo además la *línea M* que tiene conexiones laterales entre los filamentos; b) el *retículo sarcoplasmático*, que es una malla de conductos intracelulares, con un *sistema longitudinal* y un *sistema transtubular* que lleva *vesículas intermediarias*, continuándose este último sistema con la membrana celular, y formando en conjunto una *triada* – una vesícula y dos sacos laterales o túbulos del componente longitudinal-; c) la *membrana celular* o *sarcolema*, de estructura común con las otras membranas celulares; d) los *discos intercalares*, ya citados; e) las *mitocondrias*, donde tienen lugar los procesos energéticos del miocardio. Las *proteínas contráctiles* del miocardio son la *actina* y la *miosina*; durante la contracción muscular los sarcómeros se acortan, pero ni la actina ni la miosina lo hacen, sino que los dos juegos de filamentos se *deslizan* uno sobre otro.

## 2. Propiedades del miocardio.

Clásicamente se describen cuatro propiedades del músculo cardíaco, a saber, *automatismo*, *excitabilidad*, *conductibilidad* y *contractilidad*, a las propiedades puede agregarse el *tono cardíaco*.

**1º Automatismo o propiedad cronotrópica. Los marcapasos.** Esta propiedad también denominada *ritmicidad*, es la facultad del corazón de *iniciar* su propio impulso. Normalmente dicho impulso nace en el nódulo

sinoauricular o *marcapaso* normal, pero en casos anormales puede originarse en el nódulo auricular, en el haz del His, sus ramas, en todo el sistema de conducción y también en células *automáticas* de las aurículas.

Existe una jerarquía funcional en esos *marcapasos*, en el sentido de que la frecuencia de producción de impulsos desciende de arriba abajo, y siempre el *marcapaso* real es el que descarga más rápidamente. Es así como en el caso de que el nódulo sinoauricular no funcione, el impulso nace más abajo, en el nódulo auriculoventricular, a una frecuencia menor –mayor que la correspondiente a *marcapasos* más inferiores–.

**2º Escitabilidad o propiedad barmotrópica. Período refractario.** Esta propiedad, también llamada *irritabilidad*, es la facultad cardíaca de *responder* a un estímulo.

A) PERÍODO REFRACTARIO. La excitabilidad cardíaca no es igual en todos los momentos de la actividad del corazón; durante la sístole no hay respuesta a ningún estímulo, y eso constituye el *periodo refractario absoluto* –alrededor de 0.2 segundos–; luego, al comienzo de la sístole, la excitabilidad está disminuida, necesiéndose un estímulo mayor para provocar respuesta, lo que corresponde al *periodo refractario relativo*; después se recupera completamente. Con el nombre de *periodo refractario efectivo* se designa el tiempo requerido para que el miocardio se restablezca lo suficiente para responder y transmitir una onda propagada a una distancia medible; comprender el periodo refractario absoluto y la primera porción del periodo refractario relativo.

B) POTENCIALES DE ACCIÓN. Si se coloca un microelectrodo dentro de una fibra cardíaca y otro electrodo por fuera de ella, puede registrarse el *potencial de transmembrana*. Se observa entonces que durante la diástole el interior de la célula miocárdica es negativo con respecto al exterior, aproximadamente –90 milivoltios, y se dice que la membrana celular está polarizada; esta diferencia de potencial se denomina *potencial de reposo*. Cuando se estimula la fibra miocárdica –excitación–, se produce el *potencial de acción* que comprende 5 fases: a) la *fase 0* ocurre al comienzo de la sístole en que se produce una rápida inversión del potencial y el interior de la célula se vuelve electropositiva con respecto al exterior, aproximadamente +20 milivoltios, lo que se designa como un proceso de *despolarización* de la membrana; b) se produce luego una vuelta al estado

primitivo o *repolarización* que comienza con una *fase 1*, muy corta, con ligera caída del potencial; c) la *fase 2*, de repolarización lenta o *meseta*, con poco cambio de potencial; d) la *fase 3*, de repolarización rápida, restablece el potencial de transmembrana; e) la *fase 4* corresponde a la diástole, en que se ha recuperado ya el potencial de reposo. Debe señalarse ahora que el período refractario absoluto corresponde a las fases 0, 1, 2 y primera parte de la fase 3, hasta un potencial de  $-50$  milivoltios, mientras que la última parte de la fase 3 corresponde al período refractario relativo, terminando un poco antes el período refractario efectivo.

Esos cambios de potencial obedecen a movimientos iónicos a través de la membrana celular; recuérdese que el potencial de reposo, negativo, se debe a la impremeabilidad relativa de la membrana al catión sodio, mientras que el catión potasio puede salir de la célula, lo que origina dicho potencial negativo en el interior. Cuando se produce la activación de la fibra cardíaca, se altera la permeabilidad de la membrana y el sodio penetra siguiendo un gradiente —recuérdese que el sodio existe en concentración mucho mayor en el líquido extracelular que en el intracelular—, de manera que alcanza gran proporción dentro de la célula y el potencial se invierte —fase 0—; luego se produce una salida del potasio —la modificación de la permeabilidad lo permite— que contrarresta algo la entrada del sodio —fases 1 y 2 de repolarización—, pero la caída del potencial en forma rápida —fase 3— se debe a la recuperación del mecanismo de membrana inicial que hace que se expulse activamente el catión sodio y vuelva a penetrar el potasio, hasta llegar al potencial inicial —fase 4—. Se supone que los mecanismos de la *bomba de sodio y potasio* obtienen su energía del desdoblamiento del adenosintrifostato o *ATP* en adenosindifosfato o *ADP* por acción de la enzima adenosintrifosfatasa o *ATPasa* dependiente de sodio-potasio y que la activación de la fibra miocárdica se acompaña de una alteración de dicho mecanismo de bomba por modificación de la actividad *ATPasa*.

El potencial de transmembrana de una fibra de *marcapaso* difiere del descrito más arriba en un rasgo importante, a saber, que en la fase 4, después de la repolarización, el potencial no permanece constante sino que se produce una lenta despolarización durante la diástole hasta llegar a lo que se llama potencial *umbral*, a continuación del cual se produce la descarga del potencial de acción. A esta *despolarización diastólica o prepotencial* se debe el *automatismo* y ritmicidad del marcapaso —células automáticas— y se supone que obedece a una penetración de sodio en la célula.

**3° Conductibilidad o propiedad dromotrópica. El electrocardiograma.** Esta propiedad es la facultad del miocardio de *transmitir* el impulso. Normalmente dicho impulso u *onda de excitación* nace en el nódulo sinoauricular, se propaga a las aurículas llegando al nódulo auriculoventricular, recorre entonces el haz de His, sus ramas, la red de Purkinje para propagarse a la musculatura de los ventrículos. Aunque la conductibilidad es una propiedad de todo el miocardio, es más importante en el sistema de conducción y especialmente en el *tejido de Purkinje* (haz de His, ramas y arborizaciones). En todos los casos, la despolarización genera una corriente eléctrica que fluye a las zonas adyacentes y reduce su potencial negativo y cuando alcanza el umbral, se produce la despolarización y la aparición de potenciales de acción *propagados*.

La onda de excitación, durante su propagación, se acompaña de variaciones eléctricas que se pueden registrar derivándolas de la piel; dicho trazado es el *electrocardiograma*. Las principales derivaciones son: a) *derivaciones clásicas*, biopolares, I –de brazo derecho a izquierdo-, II –de brazo derecho a pierna izquierda-, y III –de brazo izquierdo a pierna izquierda-; b) *derivaciones precordiales o torácicas*, unipolares, que se toman en diversos puntos de la región precordial donde se ubica el electrodo explorador, empleándose además un electrodo indiferente –a potencial cero aproximadamente-, a saber, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, y V<sub>6</sub>; c) *derivaciones unipolares de los miembros*, en las que se usa un electrodo indiferente y otro unido a los miembros de las derivaciones clásicas, a saber, a VR –al brazo derecho-, a VL –al brazo izquierdo-, y a VF –a la pierna izquierda-.

El electrocardiograma, suma de todos los potenciales de acción de las fibras miocárdicas, consta de un complejo auricular u *onda P*, que representa el proceso de activación o despolarización de las aurículas, y un complejo ventricular o *complejo QRST*, que representa la actividad ventricular. El tiempo comprendido entre el comienzo de la onda P y el del complejo QRS o sea el *intervalo P-R* –0.12 a 0.20 seg.- mide prácticamente el tiempo de conducción del haz de His. El *complejo QRS* corresponde al periodo de *despolarización* ventricular –fase 0-, el *segmento S-T* representa la fase inicial o meseta –fase 2- del proceso de *repolarización*, y la *onda T* la fase final –fase 3- de dicho proceso.

**4° Contractilidad o propiedad inotrópica. La ley del corazón.** Esta propiedad es la facultad del miocardio de responder a un estímulo contrayéndose, o sea desarrollando *fuerza* o tensión. Es la propiedad que muestra la actividad más evidente y resume la función del corazón de servir como una *bomba* para impulsar la sangre hacia los vasos.

#### A) LA LEY DEL CORAZÓN. CURVAS DE FUNCIÓN VENTRICULAR.

La fuerza de contracción o tensión de las fibras miocárdicas está sometida a la *ley del corazón*, de Starling, que establece que dentro de ciertos límites, cuanto mayor sea la *longitud inicial* de las citadas fibras al final de la diástole, mayor será la fuerza de contracción; más allá de dicho límite – límite fisiológico-, las fibras están sobredistendidas y la fuerza de contracción disminuye.

Esta ley puede demostrarse experimentalmente en el preparado cardiopulmonar de Starling, mediante el cual el mencionado autor demostró que el corazón posee una notable *capacidad de reserva* para hacer frente a mayores demandas, tales como un aumento del *retorno venoso* o de la *presión arterial*. En el primer caso, la entrada de mayor cantidad de sangre distiende el corazón –alargamiento de las fibras–, lo que provoca un aumento de la fuerza de contracción, hasta un cierto límite más allá del cual disminuye dicha fuerza; si se produce una elevación de la presión arterial, el corazón, frente a un obstáculo, al principio no expulsa toda la sangre, y este residuo sumado a la sangre que viene de las venas distiende el corazón al final de la diástole, provocando así un aumento de la fuerza de contracción, siempre hasta cierto límite.

Ahora bien, en el animal intacto y en el hombre existe además otra línea de defensa a una sobrecarga *fisiológica*, a saber, la estimulación simpática y la acción del transmisor químico, la noradrenalina, que provoca una contracción cardíaca más rápida y más potente, lo que sucede sobre todo durante el *ejercicio*. En esta forma puede establecerse las llamadas *curvas de función ventricular* constituyendo una serie de curvas de Starling para distintas condiciones del miocardio; así, la estimulación *simpática* desvía la curva basal hacia arriba y a la izquierda, de manera que para un mismo volumen o presión diastólica final, el trabajo cardíaco es *mayor*. En cambio, en la *insuficiencia cardíaca*, dicha curva se inclina hacia abajo y a la derecha de manera que la capacidad de trabajo del miocardio a un volumen de presión



diastólica final determinada está disminuida respecto a la normal, y si se aumenta aquéllos, rápidamente el trabajo disminuye.

Por otra parte, debe señalarse que se ha demostrado que el *consumo de oxígeno* del miocardio depende de la longitud inicial de las fibras, es decir del *volumen diastólico* final; a mayor volumen –aumento de la superficie metabólicamente activa de las fibras–, mayor consumo de oxígeno, es decir mayor actividad metabólica –menos liberación de energía–, lo que permite al corazón realizar mayor trabajo.

**B) MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN CARDÍACA. ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN.** Hasta el presente, no está perfectamente dilucidado el mecanismo de la contracción de la fibra miocárdica; a continuación se describen conceptos basados en estudios efectuados con el microscopio electrónico y el uso de iones fisiológicos marcados (radiactivos), así como en investigaciones *in vitro* con las proteínas contráctiles, la actina y la miosina.

Al producirse la activación de la fibra miocárdica y excitación, el catión sodio penetra por la membrana celular –despolarización– y pasa al sistema longitudinal del retículo sarcoplasmático –lo que es seguido de una salida de potasio– se produce entonces una liberación del catión de aquel sistema –sacos laterales–, que se pone en contacto con las proteínas contráctiles. En este momento se lleva a cabo la unión del adenosintrifosfato o ATP que viene de las mitocondrias, la enzima *ATPasa* contenido en la miosina (dicha proteína es muy rica en ella y el ion *calcio*, lo que actuando sobre los filamentos de actina y miosina lleva a la producción de enlaces químicos entre ellos, su atracción y deslizamiento dentro del sarlímero, causa de la contracción de éste y de la fibra miocárdica. La energía necesaria para esos fenómenos deriva del desdoblamiento del adenosintrifosfato o ATP en adenosindifosfato o ADP por la *ATPasa*; por su parte, el ion clacio actúa activando la *ATPasa* de la miosina. Durante la relajación muscular, el potasio que había salido al líquido extracelular vuelve a penetrar mientras que el sodio es expulsado y la membrana queda de nuevo polarizada. Por otra parte, el calcio vuelve al retículo sarcoplasmático al ser ésta abandonado por el sodio –existe competición entre ambos cationes– y se fija al mismo; la energía de dicha fijación es suministrada aquí también por la *ATPasa* que desdobla el ATP. Finalmente, el ATP es regenerado a partir del ADP, requiriéndose para ello un

aporte continuo de *oxígeno*, pues de la oxidación de los elementos nutritivos del miocardio –especialmente hidratos de carbono- deriva la energía necesaria para la síntesis del adenosin trifosfato en las mitocondrias (fosforilación oxidativa).

**5º El tono Cardíaco. Eficiencia mecánica del corazón.** Se ha discutido mucho el concepto de tono cardíaco, que es diferente del que corresponde al músculo esquelético. Normalmente el corazón realiza su trabajo a una longitud dada de sus fibras y un consumo de oxígeno o sea consumo energético tal que la relación *energía mecánica* (trabajo útil)/*energía total* (consumo de oxígeno) es de alrededor de 25 por ciento –mediciones efectuadas en el hombre mediante cateterismo del seno coronario; esta relación  $W/AH$  o si se quiere para abreviar,  $W/Q$ , se denomina *eficiencia mecánica* del músculo cardíaco. En el corazón “fatigado”, o sea *insuficiente*, el volumen diastólico es mayor que el normal ya que para obtener más energía mecánica debe distenderse más que lo normal y por lo tanto consumir mayor cantidad de oxígeno para realizar el mismo trabajo; quiere decir que la eficiencia mecánica  $W/Q$  es menor en el corazón insuficiente –alrededor del 15 por ciento en la insuficiencia cardíaca humana-.

De acuerdo, pues, con el concepto de Starling y Vismather, se denomina *tono* del corazón a la *eficiencia mecánica* del músculo cardíaco. Por otra parte, puede definirse el *tónico cardíaco* como aquella sustancia que permite al corazón “fatigado” o sea insuficiente realizar el mismo trabajo con menor volumen diastólico, aumentando así la eficiencia mecánica o *tono* cardíaco. Más adelante se volverá sobre el particular.

### 3. GASTO O VOLUMEN MINUTO CARDÍACO.

**1º Definición.** Se denomina gasto cardíaco o volumen minuto a la cantidad de sangre expulsada por el corazón en un minuto. Normalmente, en el hombre adulto es de alrededor de 5 litros por minuto, en reposo. A partir de este valor puede calcularse el *trabajo cardíaco*, que es igual al producto del volumen minuto por la presión arterial media.

Existe una correlación entre el volumen minuto cardíaco y la superficie corporal; el *índice cardíaco* es el volumen minuto por metro cuadrado de superficie del individuo, normalmente alrededor de 3 l/min./m<sup>2</sup>.

**2º Factores que rigen el gasto cardíaco.** El volumen minuto del corazón depende del *volumen sistólico* –cantidad de sangre expulsada por latido, normalmente unos 70 ml- y de la *frecuencia* cardíaca –número de contracciones por minuto, normalmente alrededor de 70-. El volumen sistólico depende a su vez del *retorno venoso* y de la fuerza de contracción del corazón. El gasto cardíaco disminuye fisiológicamente en la posición de pie –estancamiento de sangre en las extremidades inferiores con disminución del retorno venoso-; aumenta especialmente con el ejercicio muscular –aumento de la frecuencia y de la fuerza del corazón-.

En lo que se refiere a la frecuencia cardíaca, debe señalarse que si es muy rápida –taquicardia intensa-, la pausa diastólica es muy corta, en cuyo caso el corazón no tiene tiempo de reponerse ni tampoco de llenarse de sangre –falta de distensión-, por lo cual la contracción es débil y el volumen minuto disminuye.

#### 4. REGULACIÓN NERVIOSA DEL CORAZÓN.

El corazón está inervado por el sistema nervioso autónomo, existiendo un sistema cardiorretor, el vago, y un sistema cardioacelerador, el simpático.

**1º El vago.** La *inervación parasimpática* del corazón está dada por fibras de vago derecho y del vago izquierdo; el primero inerva especialmente el nódulo sinoauricular, mientras que el izquierdo, sobre todo el nódulo auriculoventricular; las fibras vagales alcanzan también las aurículas y la base de los ventrículos.

El vago es el nervio *cardiorretor* y su acción es continua, es decir que existe un *tono vago*. Su estimulación produce: a) disminución de la *frecuencia* cardíaca –especialmente el vago derecho-; b) producción de *bloqueo* (disminución de la conducción) auriculoventricular –principalmente el vago

izquierdo-; c) disminución de la excitabilidad (poco); d) disminución de la fuerza de contracción (poco) y del volumen minuto cardíaco; e) acortamiento del período refractario –por acortamiento de la sístole-.

**2º El simpático.** El corazón recibe inervación simpática de los ganglios cervicales, y las fibras posganglionares alcanzan los nódulos y la musculatura auricular y ventricular. El simpático es el nervio *cardioacelerador* y existe normalmente cierto tono simpático, pero el mismo es estimulado especialmente durante el ejercicio. La estimulación simpática provoca efectos *opuestos* a los del vago, con aumento de la frecuencia, excitabilidad, conductibilidad y fuerza de contracción cardíaca.

**3º Regulación de la frecuencia y reflejos cardíacos.** En el bulbo raquídeo, a nivel del piso del cuarto ventrículo, existen dos *centros cardíacos*: a) el *centro cardioinhibidor*, que corresponde al núcleo dorsal del vago; b) el *centro cardiocelerador*, en conexión con la médula espinal torácica y la inervación simpática del corazón. Ambos están influidos por centros superiores, en el hipotálamo –centros simpáticos y parasimpáticos-, y en la corteza cerebral.

La regulación de la frecuencia cardíaca depende principalmente de las variaciones del *tono vagal* y también parcialmente del tono simpático. Ambos son de origen reflejo y están *mantenidos*, especialmente el tono vagal, por impulsos que nacen en el cayado aórtico y en el seno carotídeo –*barorreceptores* (sensibles a variaciones de la presión arterial)- y que se transmiten por los nervios sinoaórticos –nervios de Hering y de Cyon-. La acción de esos reflejos es la que rige la Ley de Marey, a saber, que la frecuencia cardíaca –por acción del vago y del *simpático*- está en relación inversa con la presión arterial.

El *reflejo de Bainbridge* consiste en el aumento de la frecuencia cardíaca esencialmente por *depresión del tono vagal*, pero también por *estimulación simpática*, que se produce como consecuencia del aumento de la presión venosa a nivel de la raíz de las grandes venas –especialmente las cavas- y de las aurículas –sobre todo la derecha-. Esta elevación de la presión venosa produce también taquicardia en el preparado cardiopulmonar desnervado, por lo que el fenómeno no siempre es de origen reflejo y puede designarse como *efecto Bainbridge*. Se observa cuando existe aumento del retorno venoso –por

ejemplo, después de una transfusión sanguínea rápida-, y dicho efecto interviene esencialmente en los casos de *insuficiencia cardíaca congestiva*.

## **5.-METODOLOGÍA**

Se elabora la presente compilación con la finalidad de mostrar al personal de enfermería el cuadro básico de medicamentos empleados en el tratamiento del paciente cardíopata clasificados en ocho grupos.

### **1) VASODILATADORES**

- 1-1 Captopril
- 1-2 Enalapril
- 1-3 Lisinopril
- 1-4 Nifedipina
- 1-5 Diltazem
- 1-6 Amlodipino
- 1-7 Metoprolol
- 1-8 Propanolol
- 1-9 Prazocin
- 1-10 Isorbide

### **2) ANTIARRÍTMICOS**

- 2-1 Digoxina
- 2-2 Amiodarona
- 2-3 Lidocaina
- 2-4 Sales de potasio
- 2-5 Propafenona

**3) ANTIBIÓTICOS**

- 3-1 Amikacina
- 3-2 Vancomicina
- 3-3 Ceftriaxona
- 3-4 Norfloxacina
- 3-5 Rifampicina
- 3-6 Cefalotina
- 3-7 Amoxicilina
- 3-8 Meropenem
- 3-9 Diflucan

**4) ANTICOAGULANTES**

- 4-1 Heparina
- 4-2 Acenocomarina
- 4-3 Flaxiheparina
- 4-4 Clexane

**5) DIURÉTICOS**

- 5-1 Furosemida
- 5-2 Miccil
- 5-3 Unnat
- 5-4 Manitol

**6) ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

- 6-1 A.S.A.
- 6-2 Ascriptin A/D
- 6-3 Ticlid
- 6-4 Plavix
- 6-5 Agrastat

7)

## ANALGÉSICOS

- 7-1 Tylex 750.
- 7-2 Dolac
- 7-3 Tradol
- 7-4 Darvón
- 7-5 Nalbufina

8)

## INOTROPICOS

- 8-1 Dopamina
- 8-2 Dobutamina
- 8-3 Arterenol
- 8-4 Nitropusiato de sodio
- 8-5 Nitroglicerina



**CADA MEDICAMENTO CONTENDRA LOS SIGUIENTES  
ELEMENTOS:**

- 1.- Nombre comercial
- 2.- Nombre genérico
- 3.- Presentación farmacéutica
- 4.- Farmacocinética
- 5.- Farmacodinámica
- 6.- Indicaciones terapéuticas
- 7.- Contraindicaciones
- 8.- Dosis
- 9.- Vía de administración
- 10.- Participación de enfermería

# VASODILATADORES

# CAPTOPRIL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

El medicamento de acción de capotena (Captopril) aun no ha sido completamente disulidado. Sus efectos benéficos en la hipertensión y en la insuficiencia cardiaca parecen ser, sobre todo, el resultado de la supresión del sistema renina angiotensina aldosterona. Sin embargo, no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La renina una encima sintetizada por los riñones, es liberada a la circulación, donde actúa sobre un sustrato de la globulina plasmática para producir angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo.

Angiotensina (ECA) en angiotensina II, a una sustancia vasoconstrictora endógena potente. La angiotensina II también estimula la secreción de La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de la aldosterona por la corteza suprarrenal, contribuyendo con esto a la retención de sodio y de líquidos.

CAPOTENA (captopril) evita la conversión de angiotensina I en la Angiotensina por la inhibición de la ECA, una peptidildipéptico carboxihidrolasa. Esta inhibición ha sido demostrada tanto en personas sanas como en animales, mostrando que la elevación de la presión arterial producida por la administración exógena del angiotensina I fue atenuada o abolida por el captopril. En estudios con animales, con animales el captopril no altero la respuesta presoras de otros agentes incluyendo a la antogesina II a la normepinefrina, indicando especificidad de acción. La ECA es idéntica a la "bradicininas" y CAPOTENA (captopril) también puede interferir con la degradación con el péptido vaso depresor, bradicinina. Las concentraciones aumentadas de bradicinnina o postraglandina E2 pueden también desempeñar un papel en el efecto terapéutico de CAPOTENA.

La inhibición de la ECA produce disminución del angiotensina II plasmática (ARP), esto último como resultado de la pérdida de la retroalimentación negativa sobre la liberación de la renina causada por la disminución de la angiotensina II produce disminución de la secreción de aldosterona y como resultado puede presentarse pequeñas alteraciones de potasio sérico junto con la pérdida de sodio y de líquidos.

Los efectos antihipertensivos persisten durante un mayor período de mostrarle de la ECA circulante.

No se sabe si la ECA presente en dotelio vascular es inhibida durante mayor tiempo de la ECA de la sangre circulante.

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de capotena (captopril) se produce, absorción rápida con niveles sanguíneos rápidos de aproximadamente una hora.

La presencia de alimentos en el tubo digestivo disminuye la absorción CAPOTENA en un 30 a 40 % CAPTOPRIL por lo tanto, debe administrarse una hora antes de los alimentos.

En base a la marcación de carbono  $^{14}$  la absorción mínima promedio es de aproximadamente del 75% en un período de 24 hrs. Mas del 95% de la dosis absorbida es eliminada en la orina; del 40 al 50% como el fármaco sin cambios; la mayoría del fármaco restante es el dinero disulfido de captopril del disulfido cisteína de captopril.

Aproximadamente del 25 al 30% del fármaco circulante se une a las proteínas plásticas. La vida media de eliminación radiactiva total en la sangre es probablemente menor de 3 horas. En el momento presente, no es posible una determinación exacta de la vida media del captopril que no ha sufrido cambios, pero probablemente es menos de 2 hrs. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal ocurre retención de captopril.

La administración de CAPOTENA (captopril) produce disminución periférica en pacientes hipertensos, sin cambios en el gasto cardiaco o con aumento del mismo. Hay un incremento en el flujo sanguíneo alcanza un nivel máximo generalmente en 60 a 90 minutos después de la administración oral de una dosis individual de CAPOTENA (captopril). La duración del efecto esta relacionada con la dosis. La disminución de la presión sanguínea puede ser progresiva, de tal forma que para lograr efectos terapéuticos máximos se

puede requerir varias semanas de tratamiento. Los efectos de la disminución de la presión sanguínea del captopril y de los diuréticos del tipo de las tiazidas son aditivos. En contraste, el captopril y los betabloqueadores tienen un efecto menos aditivo.

La presión sanguínea disminuye en el mismo grado tanto en la posición de pie como en la supina. Los efectos ortostáticos y la taquicardia son poco frecuentes pero pueden presentarse en pacientes con disminución del volumen sanguíneo. La suspensión brusca de CAPOTENA no se ha asociado con aumento rápido de la presión sanguínea.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se ha demostrado disminución significativa de las resistencias periféricas (vacilar sistemática), y de la presión arterial (poscarga), disminución de la presión capilar pulmonar en cuña (precarga) y de las resistencias vasculares pulmonares, aumento del gasto cardíaco y aumento en el tiempo de tolerancia al ejercicio (TTE). Estos efectos hemodinámicos y clínicos ocurren después de la primera dosis y parecen persistir mientras dura el tratamiento. Estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes que no respondieron adecuadamente a diuréticos o a digital no muestran tolerancia a los efectos benéficos sobre el TTE; Los estudios abiertos, durante más de 18 horas en algunos casos, también indican que el beneficio en el TTE se mantiene. Se ha observado mejoría clínica en algunos pacientes en los efectos hemodinámicos fueron mínimos.

Estudios en ratas y gatos muestran que CAPOTENA (captopril) no cruza la barrera hematoencefálica en grado apreciable.

Uso en el pos-infarto: Captopril mejor la supervisión clínica en comparación con placebo, en 2,231 pacientes con infarto al miocardio (IM) que participaron en el estudio de supervivencia y agrandamiento ventricular (SAVE) por sus siglas en inglés. Para ser incluidos en este estudio aleatorio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes (de 21 a 79 años de edad) debían demostrar función ventricular izquierda afectada (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) sin insuficiencia cardíaca evidente. Específicamente, el captopril redujo los siguientes parámetros: todas las causas de mortalidad (reducción del riesgo =19%,  $P=0,022$ ); muerte por causa cardiovascular (reducción de riesgo =21%,  $P=0,017$ ); Manifestaciones de insuficiencia cardíaca que necesitaron institución o aumento de la dosis de digital y diuréticos (reducción del riesgo =19%,  $P=0,008$ ) o que necesitaban el uso de tratamiento con inhibidor de

ECA (reducción del riesgo =35%,  $P < 0,001$ ); hospitalización por insuficiencia cardiaca (reducción del riesgo =20%,  $P =0,034$ ); infarto al miocardio clínicamente recurrente (reducción del riesgo 25%,  $P =0,011$ ) y procedimientos de revascularización coronaria y angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), reducción del riesgo =24%,  $P =0,014$ ).

Los efectos cardioprotectores del captopril, observados en subgrupos como los analizados por edad, sexo, localización del infarto o fracción de eyección, fueron congruentes con los efectos globales del tratamiento. Captopril proporciona mejoría en la supervivencia y la evolución clínica, aun cuando se agregara a otros tratamientos posteriores al infarto al miocardio, por ejemplo agentes trombolíticos, bloqueadores beta o aspirina.

Los mecanismos potenciales los cuales el captopril mejora la supervivencia y la evolución clínica del paciente después del infarto al miocardio, incluyen: atenuación de la dilatación progresiva del ventrículo izquierdo y del deterioro en la función ventricular izquierda, en inhibición de la activación neurohumoral.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que estudiaron 409 pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes y proteinuria. Con o sin hipertensión (los agentes antihipertensivos convencionales fueron permitidos con el fin de controlar la tensión arterial el tratamiento de captopril logro un 51% de reducción del riesgo de elevar al doble la creatinina sérica ( $p \leq 0.01$ ) y 51% de reducción para el punto final de la combinación morbilidad/mortalidad renal terminal (diálisis o trasplante renal) o muerte ( $p \leq 0.01$ ).

Los efectos del tratamiento con captopril en la preservación de la función renal son adicionales a todos los demás beneficios que se derivan de la disminución de la tensión arterial.

En pacientes con diabetes mellitus y microalbumina y atenuó la declinación de la tasa filtración glomerular durante dos años de tratamiento.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Hipertensión:** CAPOTENA (captopril) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Al utilizar CAPOTENA, se debe tomar en consideración el riesgo neutropenia/agranulocitosis (ver advertencias).

CAPOTENA se puede emplear como tratamiento inicial en pacientes con función renal normal, en los cuales el riesgo es relativamente bajo. En pacientes con alteración de la función renal, particularmente con enfermedades de la colágena, el captopril se debe reservar para los pacientes hipertensos que han desarrollado efectos colaterales inaceptables con otros fármacos o que no han respondido satisfactoriamente a la combinación de medicamentos.

CAPOTENA es efectivo solo y en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos del tipo de las tiazidas. Los efectos sobre la reducción de la presión sanguínea del captopril y las tiazidas son prácticamente aditivos.

**INSUFICIENCIA CARDIACA:** CAPOTENA está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento con diuréticos y digital. Aunque el efecto benéfico del captopril han sido en pacientes que reciben tratamiento digital y diuréticos. En consecuencia, CAPOTENA debería agregarse a estos dos fármacos excepto cuando el uso de la digital sea mal tolerado o que no sea factible.

**INFARTO AL MIOCARDIO:** La administración de captopril está indicada después del infarto al miocardio, en pacientes clínicamente estables con alteración asintomática y sintomática del ventrículo izquierdo, para mejorar la supervivencia, demorar el inicio de la insuficiencia cardíaca sintomática, reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y reducir los procedimientos de revascularización coronaria e infarto al miocardio recurrente.

**NEFROPATIA DIABÉTICA:** CAPOTENA está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética. En estos pacientes el captopril previene la progresión de la enfermedad renal y reduce las secuelas clínicas (diálisis, trasplante renal y muerte).

## CONTRAINDICACIONES

CAPOTENA esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este producto o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, un paciente que ha presentado angioedema con el tratamiento con cualquiera otro inhibidor de la ECA).

## ADVERTENCIAS:

**Angioedema:** Se ha reportado angioedema en las extremidades, cara labios, membranas mucosas, lengua glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas y esta ser fatal. Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia, incluyendo aunque no necesariamente la administración subcutánea de una solución de adrenalina al 1: 1,000.

El edema de la cara, membranas mucosas de la boca y labios y el edema de las extremidades, generalmente desaparece con la suspensión de l captopril; algunos casos requirieron tratamiento medico.

**Reacciones anafilactoides:** Observaciones clinicas recientes ha mostrado asociación entre reacciones de hipersesivilidad (anafilactoides) durante la hemodiálisis con membranas de alto flujo (p.ej., AN69) en pacientes que reciban inhibidores de la ECA. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a estos pacientes y en particular a aquellos que hayan tenido ya reacciones similares.

**Neutopenia/granulocitosis:** Se ha presentado neutopenia (menos de 1,000/mm), con hipoplasia medular como resultado del uso de captopril. Aproximadamente la mitad de pacientes neutropénicos desarrollaron infecciones sistémicas o de la cavidad oral u otras características del síndrome de agranulocitosis.



El riesgo de neutopenia depende del estado clínico del paciente: en estudios clínicos de pacientes con hipertensión que tienen función renal, normal (creatinina sérica menor de 1.6 mg/dl y sin enfermedad de la colágena), se observó neutopenia en uno de cada 8,600 expuestos.

En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica de por lo menos 1.6 mg/dl), pero sin enfermedad de la colágena, el riesgo de neutopenia en estudios clínicos fue de 1 por 500, una frecuencia mayor de 15 veces que para la hipertensión no complicada. La dosis diaria de captopril fueron relativamente altas en estos casos pacientes particularmente por su función renal disminuida. Hay alguna experiencia en pacientes con insuficiencia renal, en los que el uso de alopurinol concomitantemente con captopril, se ha asociado con neutopenia, pero esta asociación no ha aparecido en reportes de los Estados Unidos.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis debe individualizarse.

**Hipertensión arterial:** En el inicio del tratamiento se debe considerar el tratamiento farmacológico reciente, el grado de elevación de la presión arterial, la restricción de sal y otras circunstancias clínicas. Si es posible se debe suspender el tratamiento farmacológico antihipertensivo previo, una semana antes de iniciar el tratamiento con CAPOTENA.

La dosis inicial de CAPOTENA (captopril) es de 50 mg una vez al día o 25 mg dos veces al día. Si no se obtiene una disminución satisfactoria de la presión arterial después de una o dos semanas, se puede aumentar a 100 mg diariamente en una o dos tomas divididas. La restricción concomitante de sodio puede ser benéfica cuando se utiliza CAPOTENA solo.

Si la presión arterial no se controla satisfactoriamente después de una o dos semanas con esta dosis (y el paciente no está recibiendo ya un diurético), se debería añadir una dosis pequeña de un diurético del tipo de las tiazidas (p. Ej. 25 mg de hidroclorocida al día). La dosis de diurético se puede aumentar a intervalos de una a dos semanas hasta alcanzar la dosis máxima antihipertensiva habitual.

Si se inicia CAPOTENA en un paciente que ya esta recibiendo un diurético, el tratamiento con CAPOTENA se debe empezar bajo vigilancia medica estrecha (ver advertencias, precauciones e interacciones medicamentos de otro genero en lo que respecta a hipotensión), con la dosificación y titulación de CAPOTENA arriba mencionada.

Si se requiere una mayor reducción de la presión arteria, la dosis puede incrementarse progresivamente (continuando con el diurético) y se puede considerar la administración tres veces al día. La dosis habitual de CAPOTENA para hipertensión arterial generalmente no excede a 150 mg/día. La dosis máxima diaria de CAPOTENA no debe pasar de 450 mg.

En pacientes con hipertensión severa (p. Ej. Acelerada o maligna), cuando la suspensión temporal del tratamiento antihipertensivo no es practico o deseable, o cuando se requiere la pronta restauración de la presión arterial a cifras normales, se debe continuar con el diurético, suspender el tratamiento antihipertensivo e iniciar de inmediato con CAPOTENA 25 mg dos o tres veces al día bajo estrecha vigilancia medica.

Cuando sea necesario por la condición clínica del paciente, la dosis diaria de CAPOTENA se puede aumentar cada 24 horas o menos, bajo vigilancia medica continua hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o se alcance la dosis máxima de CAPOTENA. En este esquema, se puede adicionar un diurético potente como la furosemida.

También se pueden utilizar fármacos betabloqueadores junto con CAPOTENA (ver precauciones e interacciones medicamentos y de otro genero), pero sus efectos son menos aditivos.

**Insuficiencia cardiaca:** El inicio del tratamiento requiere considerar si el paciente ha estado bajo tratamiento con diuréticos recientemente, asi como la posibilidad de depleción severa de sal de volumen.

En pacientes con presión arterial normal o baja, que han sido tratados enérgicamente con diuréticos y que pueden tener hiponatremia y/o hipovolemia, una dosis inicial de 6.25 mg dos o tres veces al día, o 12.5 mg dos o tres veces al día, puede atenuar la magnitud o la duración del efecto hipotensor (ver advertencias, hipotensión); en estos pacientes el ajuste de la dosis para llegar a la habitual se puede llevar a cabo en los días siguientes.

Para la mayoría de los pacientes, la dosis diaria inicial habitual es de 25 mg dos o tres veces al día. Después de llegar a una dosis de 50 mg dos o tres veces al día, los incrementos deben diferirse por lo menos dos semanas si es posible, para valorar si ha habido una respuesta adecuada. La mayoría de los pacientes estudiados han presentado mejoría clínica satisfactoria con una dosis de 150 mg al día o menos. La dosis diaria máxima de CAPOTENA se utiliza generalmente junto con un diurético y digital. El tratamiento con CAPOTENA se debe iniciar bajo vigilancia médica estrecha.

**Infarto al miocardio:** El tratamiento puede iniciarse después del infarto al miocardio. Después de administrarse una dosis inicial de 6.25 mg, el tratamiento con captopril debe aumentarse a 37.5 mg diarios, divididos en varias dosis de acuerdo con la tolerancia. A 75 mg diarios divididos en varias dosis, durante los próximos días, y una dosis final de 150 mg diarios en dosis divididas, durante las semanas siguientes.

Si ocurriese hipotensión sintomática, puede ser necesario reducir la posología, los intentos subsiguientes para lograr una dosis final de 150 mg deben basarse en la tolerancia del paciente al captopril.

El captopril puede usarse en pacientes tratados con otros agentes para el infarto al miocardio, entre ellos, compuestos trobolicos, aspirina, bloqueadores beta.

**Nefropatía diabética:** En pacientes con nefropatía diabética, la dosis diaria recomendada de captopril es de 75 a 100 mg en dosis divididas.

Si se requiriera una mayor reducción de la presión arterial pueden utilizarse otros agentes antihipertensivos concomitantemente, como diuréticos, bloqueadores beta, agentes de acción central o vasodilatadores.

**Ajuste de la dosis en insuficiencia renal:** Debido a que COPTENA (captopril) se excreta principalmente por vía renal, las tasas de excreción se reducen en pacientes con alteración de la función renal. A estos pacientes les lleva más tiempo alcanzar niveles estables de captopril y sus niveles serían más elevados para una determinada dosis diaria. Por lo tanto puede tener respuestas adecuadas con dosis más bajas o menos frecuentes. Por eso, en pacientes con insuficiencia renal importante, la dosis inicial diaria de CAPOTENA (captopril) debe ser menor y los incrementos para ajustar la dosis, más pequeños y en forma lenta (con intervalos de una a dos semanas), después que se ha alcanzado el efecto terapéutico deseado, debe disminuirse lentamente la dosis para determinar la dosis efectiva mínima. En pacientes con insuficiencia renal severa cuando se requiere tratamiento concomitante con diuréticos, se prefiere un diurético de asa (por ejemplo, furosemida), más que un diurético del tipo de las tiacidas.

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficiencia en los niños. Hay poca experiencia en la literatura con el uso de captopril en la población pediátrica; La dosificación en relación con el peso generalmente fue semejante o menor que la utilizada en los adultos.

Los niños, especialmente los recién nacidos, pueden ser más susceptibles a los efectos hemodinámicos adversos del captopril.

Se han informado disminuciones excesivas, prolongadas y no predecibles en la presión arterial y complicaciones asociadas incluyendo oliguria y convulsiones.

**CAPOTENA (captopril)** se debería utilizar en niños únicamente si no han sido efectivas otras medidas para controlar la presión arterial.

# ENALAPRIL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El enalapril, como maleato, se absorbe bien después de su administración oral y se hidroliza ampliamente en el hígado quedando como enalaprilato que es su forma bioactiva, sin existir metabolización más allá de este paso. Se absorbe intacto alcanzando concentraciones máximas alrededor de la hora y desapareciendo de la sangre 4 horas después de su administración. Su biodisponibilidad no se afecta con los alimentos. En cambio, el enalaprilato alcanza concentraciones séricas máximas después de 4 horas y su perfil es polifásico con una prolongada fase terminal, siendo detectable después de 96 horas. Su vida media terminal es de aproximadamente 35 horas, muy probable debido a su unión con la E.C.A., aun cuando no se une en forma amplia a las proteínas (menos de 60%).

La excreción de ambos, enalapril y enalaprilato, es sobre todo por vía renal. Las concentraciones séricas del estado de equilibrio del enalaprilato se alcanzan con la cuarta dosis diaria de enalapril, sin acumulación posterior. La vida media de acumulación efectiva luego de dosis múltiples es de 11 horas.

En pacientes con daño renal severo, se observan concentraciones máximas aumentadas y retardadas. Se produce acumulación de enalaprilato, cuando los índices de filtración glomerular son menores de 20 a 30 ml/min.

La principal acción del enalapril es la inhibición de la E.C.A. La renina es una enzima liberada de las células del aparato yuxtaglomerular del riñón en respuesta a cualquier mecanismo que disminuya la perfusión renal. El angiotensinógeno producido en el hígado es transformado por la renina en angiotensian I, que, a su vez, es transformada en angiotensina II por la E.C.A.

La angiotensina II estimula la liberación de aldosterona y su acción sobre las células tubulares renales promueve la reabsorción de sodio por el riñón. La angiotensina II también es un vasoconstrictor directo, al estimular la actividad de las quininas que aumentan la degradación de la bradiquinina cuyas propiedades vasodilatadoras son bloqueadas. Así, los efectos globales de la activación del sistema renina-angiotensina son: expansión del líquido extracelular, por el incremento de la retención de sodio y elevación de la presión sanguínea resultante de la vasoconstricción periférica.

El enalapril para poder ejercer su acción debe transformarse en ácido enalaprilico, el cual se une a la E.C.A. impidiendo su acción y resultando en bloqueo de la conversión de la angiotensina I en II con bloqueo también de la reabsorción renal de sodio y vasodilatación periférica.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

El enalapril es un agente inhibidor de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en el sistema ANGIOTENSINA-RENINA-ALDOSTERONA. Actúa como vasodilatador de los lechos arteriales y de los venosos, al impedir la síntesis de la angiotensina II, poderosa hormona vasoconstrictora y al reducir también la degradación del vasodilatador bradiquinina. Los agentes inhibidores de la E.C.A. ofrecen efectos hemodinámicos benéficos en los pacientes con hipertensión arterial y con insuficiencia cardiaca congestiva, principalmente cuando están acompañadas de una actividad elevada de la renina plasmática. Sus efectos neurohumorales lo convierten en uno de los vasodilatadores de elección en ambos tipos de problemas.

## **CONTRAINDICACIONES**

Casos de estenosis renal bilateral, estenosis de arteria renal de riñón único, insuficiencia renal grave y en hipotensión arterial sistémica. Su administración a pacientes con renina muy elevada puede producir una importante respuesta hipotensiva con oliguria y/o azoemia. No debe emplearse en asociación con diuréticos ahorradores de potasio por el riesgo de provocar hipercaliemia. Su empleo durante el embarazo debe valorarse de acuerdo al factor riesgo/beneficio. Debe emplearse con precaución en pacientes con daño hepático o renal.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral**

La dosis se establecerá para cada paciente según cuadro clínico y criterio médico. Como posología de orientación se aconseja comenzar con 5 ó 0 mg una vez al día hasta lograr la dosis de mantenimiento que puede ser de hasta 40 mg/día. En los pacientes que están recibiendo algún diurético, puede iniciarse con 2.5 mg/día.

# LISINOPRIL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Farmacocinética:** En los estudios clínicos, las concentraciones séricas de lisinopril alcanzaron su valor máximo seis a ocho horas después de la administración por vía oral, y después de disminuir presentaron una fase terminal prolongada que no contribuyó a la acumulación del medicamento. Dicha fase terminal representa probablemente una saturación de la fijación a la ECA, y no fue proporcional a la dosis. Al parecer, el lisinopril no se une a ninguna otra proteína plasmática.

El lisinopril no sufre transformaciones metabólicas, y es excretado totalmente sin ningún cambio con la orina. Según los datos de recuperación de lisinopril de la orina en los estudios clínicos, se absorbió aproximadamente 25% de la dosis administrada. La absorción del lisinopril no fue modificada por la presencia de alimentos en el conducto digestivo. Durante la administración de dosis múltiples, el lisinopril tuvo una semivida efectiva de acumulación de 12 horas.

Una dosis única de 20 mg de lisinopril produjo concentraciones séricas mayores en personas sanas de edad avanzada (65 años o más) que en adultos jóvenes sanos. En otro estudio, se administraron dosis diarias únicas de 5 mg de lisinopril durante siete días consecutivos a voluntarios sanos jóvenes y viejos, y a pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca congestiva. El séptimo día, las concentraciones séricas máximas de lisinopril fueron mayores en las personas sanas de edad avanzada que en los jóvenes, y aun mayores en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Estos resultados concuerdan con el concepto de que los medicamentos de baja liposolubilidad (como el lisinopril) tiene un menor volumen de distribución en las personas de edad avanzada, que tienen disminuida la relación masa



corporal magra/grasa; además, la depuración renal de lisinopril estaba disminuida en las personas de edad avanzada, particularmente en las que padecían insuficiencia cardiaca congestiva.

En los pacientes con insuficiencia renal, la eliminación del lisinopril fue similar a la de los pacientes con función renal normal mientras la filtración glomerular fue mayor de 30 ml/min. Con filtraciones glomerulares de 30 ml/min o menos, aumentaron las concentraciones máximas y mínimas de lisinopril, el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y, en algunos casos, el tiempo para llegar al estado de equilibrio (véase Dosis y administración).

Los estudios en ratas indican que el lisinopril atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica, y la administración de dosis múltiples no causó acumulación del lisinopril marcado con C<sup>14</sup> a ratas lactantes, su leche mostró radiactividad. Por el mismo procedimiento se encontró radioactividad en las placentas de ratas embarazadas, pero no en los fetos.

**Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos:** No ocurrió ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se empleó lisinopril al mismo tiempo que propranolol, digoxina o hidroclorotiacida.

**Farmacodinamia:** En pacientes hipertensos, el lisinopril disminuyó la presión arterial tanto en decúbito como de pie, sin causar taquicardia compensadora.

Generalmente no se observaron síntomas de hipotensión postural, aunque serían de esperarse en pacientes con disminución del volumen circulante y/o déficit de sal.

En la mayoría de los pacientes estudiados, el efecto antihipertensivo del lisinopril se inició una a dos horas después de la administración de una dosis individual por vía oral, y se llegó a la disminución máxima de la presión en

seis horas. En algunos pacientes la reducción óptima de la presión arterial puede requerir dos a cuatro semanas de tratamiento.

En los estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con poco o ningún cambio del gasto o de la frecuencia cardíaca. En un estudio en pacientes hipertensos, tras la administración de lisinopril aumentó el flujo sanguíneo renal y no varió el índice de filtración glomerular.

Dentro de las dosificaciones usuales de 20 a 80 mg diarios, el lisinopril tuvo la misma eficacia en pacientes hipertensos de edad avanzada (65 años o más) que en pacientes más jóvenes. En los estudios clínicos, la edad de los pacientes no influyó en las características de seguridad del lisinopril. El lisinopril fue bien tolerado y controló eficazmente la presión arterial en pacientes con hipertensión renovascular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digital y diuréticos, la administración de lisinopril se asoció con disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial. Aumentaron la fracción de eyección y el gasto cardíaco sin aumento concomitante de la frecuencia cardíaca, disminuyó la presión capilar pulmonar en cuña, y mejoraron la tolerancia al esfuerzo y la intensidad de la insuficiencia cardíaca valorada según los criterios de la New York Heart Association. Todos esos efectos se mantuvieron durante el tratamiento prolongado.

A dosificaciones diarias de 5 a 20 mg, el lisinopril fue igualmente eficaz y bien tolerado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de edad avanzada y en otros más jóvenes.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- ❖ PRINIVIL<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial y de la hipertensión renovascular. Se puede usar solo o asociado a otras clases de agentes antihipertensivos.
- ❖ PRINIVIL<sup>®</sup> se puede usar en el manejo de la insuficiencia cardiaca como tratamiento adjunto con diuréticos y, cuando sea apropiado, con digitálicos.
- ❖ PRINIVIL<sup>®</sup> está indicado para tratar a pacientes hemodinámicamente estables dentro de las 24 horas siguientes a un infarto agudo del miocardio, para prevenir el desarrollo subsecuente de disfunción ventricular izquierda o de insuficiencia cardiaca y para aumentar la supervivencia. Estos pacientes deben recibir, según sea apropiado, los tratamientos estándares recomendados, como trobolíticos, ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta.

PRINIVIL<sup>®</sup> (lisinopril, MSD), un derivado peptídico sintético, es un inhibidor de la enzima convertidora de la agiotensina (ECA) de acción prolongada, activo por vía oral. Al inhibir la ECA, PRINIVIL<sup>®</sup> disminuye la angiotensina II en el plasma y la secreción de aldosterona; como consecuencia, reduce la presión arterial en los pacientes hipertensos y mejora los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca congestiva.

PRINIVIL<sup>®</sup> no se une a las proteínas plasmáticas distintas de la ECA, no sufre ninguna transformación metabólica en el organismo, y es excretado totalmente sin ningún cambio con orina.

## **CONTRAINDICACIONES**

PRINIVIL<sup>®</sup> esta contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto o que hayan presentado edema agioneurótico en tratamientos previos con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.**

Como la absorción de PRINIVIL<sup>®</sup> no es afectada por la presencia de alimentos en el estomago, las tabletas se pueden administrar antes, durante o después de las comidas. PRINIVIL<sup>®</sup> debe ser administrado en una sola dosis al día.

Hipertensión esencial: La dosis inicial usual recomendada en la hipertensión esencial es de 10 mg. La dosificación de mantenimiento eficaz usual es de 20 mg al día, en una sola dosis. Se debe ajustar la dosificación según la respuesta de la presión arterial. La dosificación máxima empleada en los ensayos clínicos controlados a largo plazo fue de 80 mg al día.

Se debe emplear una dosis inicial menor si existe deterioro renal, si no se puede suspender el tratamiento diurético, si el paciente tiene déficit de volumen circulante y/o de sal por cualquier causa, y en los casos de hipertensión renovascular.

Pacientes que están tomando diuréticos: Al iniciar el tratamiento con PRINIVIL® Pueden aparecer síntomas de hipotensión, sobre todo en pacientes que ya están tomando diuréticos y pueden tener déficit de volumen circulante o de sal. En esos casos, se recomienda tener la precaución de suspender la administración del diurético dos o tres días antes de empezar el tratamiento con PRINIVIL®.

Después, si es necesario, se puede reanudar el tratamiento diurético. En los pacientes hipertensos en los que no se puede suspender el diurético, el tratamiento con PRINIVIL® se debe iniciar con una dosis de 5 mg, y después se debe ajustar la dosificación de PRINIVIL® según la respuesta de la presión arterial.

# NIFEDIPINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

La nifedipina como sustancia activa se absorbe en forma rápida y casi completa. La biodisponibilidad sistémica de la administración oral de nifedipina es de 45-68%, debido a un efecto de primer paso. Las concentraciones plasmáticas y séricas máximas se alcanzan después de 30-60 minutos de la administración y corresponden a 65-100 ug/litro. La nifedipina se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%. La sustancia activa se metaboliza casi completamente en el hígado y los metabolitos no muestran actividad farmacodinámica. La nifedipina se excreta como metabolitos por vía renal principalmente, sólo 5-15% es eliminado por la bilis y las heces. La vida media de eliminación es de 1.7-3-4 horas.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La nifedipina es un vasodilatador coronario antianginoso, se indica en el tratamiento y profilaxis de la insuficiencia coronaria aguda y crónica (especialmente angina de pecho y secuelas de infarto al miocardio). Angina de esfuerzo. Angina de Prinzmetal. Angina inestable. Antihipertensivo: hipertensión arterial secundaria, como coadyuvante en el tratamiento etiológico (feocromocitoma, aldosteronismo primario, estenosis de la arteria renal). Crisis hipertensivas de emergencia.

## **CONTRAINDICACIONES**

Durante el embarazo en todo su curso. Con dosificación concomitante de betabloqueadores, daño miocárdico avanzado, choque cardiogenico.

Deben tomarse precauciones en su administración en pacientes dializados con hipertensión maligna.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Oral. En el tratamiento crónico se recomienda una cápsula de 10 mg 3 veces al día. En casos necesarios se pueden administrar hasta 2 cápsulas 3 veces al día, en un intervalo no menor de 2 horas. En crisis hipertensivas 2 cápsulas: (masticar y deglutir). El efecto antihipertensivo se mantiene alrededor de 4 horas.

# **DILTIAZEM**

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:**

Aproximadamente el 80% de una dosis oral de diltiazem se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal después de su administración y solamente el 40% de una dosis oral alcanza la circulación sistemática como droga inalterada, ya que diltiazem sufre un metabolismo extenso en su primer paso a través del hígado.

Se alcanzan concentraciones séricas pico generalmente a las dos o tres horas después de 50 a 200 ng/ml para obtener los efectos antianginosos. Diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en un 70 a 85%, pero solamente se encuentra entre un 10 a 35% unido a la albúmina. Se distribuye en la leche en concentraciones aproximadas a las concentraciones aproximadas a las concentraciones séricas maternas.

La vida media de diltiazem en individuos sanos es de 3.5 a 9 horas. Esta vida media plasmática es frecuente, por lo que hubo necesidad de diseñar ANGIOTROFIN siguiendo una técnica especial sobre una matriz hidrofílica que permite una permeabilidad lenta y continua de diltiazem que se traduce en una liberación prolongada y regulada, asegurando niveles plasmáticos óptimos de por mas de 12 horas seguidas eliminando la toma continua del medicamento.

Diltiazem se metaboliza rápida y casi completamente en el hígado por medio de desacetilación, N-desmetilación y O-desmetilación a un metabolito activo y por lo menos 5 metabolitos inactivos. El medicamento y sus metabolitos también sufren conjugación glucurónica y/o sulfatada.

Cerca del 1 o 2% de una dosis se excreta por la orina inalterada. El resto del medicamento es eliminado por la orina y por vía biliar, principalmente como metabolitos.



## **FARMACODINAMIA:**

El calcio juega un papel importante en los procesos de contracción-excitación del corazón y de las células del músculo liso vascular y en la descarga eléctrica de las células especializadas de conducción del corazón.

Las membranas de estas células contienen numerosos canales que llevan una corriente interna y que son selectivos para el calcio. La activación de estos canales lentos contribuye a la segunda fase del potencial de acción de las células musculares cardíacas y del músculo liso vascular.

El mecanismo exacto donde diltiazem inhibe el influjo del ion calcio a través de los canales lentos del calcio se desconoce, aunque se cree que inhibe los mecanismos de control de entrada de los canales, de forma el canal lento y/o interfiere con la liberación del calcio del retículo sarcoplasmático.

Al inhibir el influjo del calcio, diltiazem inhibe el proceso contráctil del músculo cardíaco y vascular liso. De este modo dilata las arterias coronarias principalmente y las arterias sistémicas. En los pacientes con angina de Prinzmetal (angina vasospástica), la inhibición del espasmo arterial coronario espontáneo o inducido por ergonovina, ocasiona un incremento de irrigación miocárdica.

La dilatación de las arterias sistémicas con diltiazem provoca una disminución en las resistencias totales periféricas, una modesta disminución en la presión sanguínea sistémica de unos 5-10 mmHg, una disminución de la sobrecarga del corazón y a dosis altas de 210 mg o más, un incremento en el índice cardíaco. La disminución de las resistencias sistémicas resulta en un consumo de oxígeno miocárdico, lo que se cree es responsable de los efectos benéficos de diltiazem en los pacientes con angina de pecho estable crónica.

Como todo calcioantagonista, diltiazem también tiene efectos inhibitorios sustanciales sobre el sistema de conducción cardíaca.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El diltiazem es un agente bloqueador del calcio que inhibe el movimiento del calcio extracelular a través de la membrana celular del músculo liso vascular y cardiaco. Dilata las arterias coronarias e inhibe el espasmo arterial coronario.

Reduce el consumo de energía miocárdica y los requerimientos de oxígeno. Como consecuencia, está indicado en la angina de pecho, principalmente la de esfuerzo, sea estable o inestable incluyendo la angina vasospástica (de Prinzmetal).

También está indicado en la isquemia miocárdica de pecho e isquemia silenciosa:

Su efecto vasodilatador se emplea para el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

También ha demostrado utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis e hipertensión arterial asociadas debido a su mínimo efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

## CONTRAINDICACIONES

Diltiazem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida hacia el medicamento, en pacientes con disfunción sinusal (a menos que se tenga puesto funcionando un marcapaso), en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo a tercer grado (salvo si el paciente tiene colocado un marcapaso), hipotensión severa (presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg) o en infarto de miocardio agudo y congestión pulmonar radiográficamente demostrada. No se ha establecido la seguridad y eficacia del diltiazem en los niños.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

**Oral.** La posología se individualiza pudiendo comenzar con un comprimido de 30 mg, dos o tres veces al día o dos o tres comprimidos dos o tres veces al día.

# **AMLODIPINO**

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**

La amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones de calcio (bloqueador de los canales o antagonista del ion calcio) e inhibe la afluencia transmembrana del ion calcio dentro del músculo cardiaco y del liso.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso de los vasos el mecanismo preciso por el cual amlodipina alivia la angina no ha sido completamente esclarecido pero amlodipina reduce la carga isquémica total por medio de las dos acciones siguientes:

- 1) La amlodipina dilata las arterias periféricas y así reduce la resistencia total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón dado que la frecuencia cardiaca no se modifica esta reducción en la carga de trabajo cardiaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía por el miocardio como en los requerimientos de oxígeno.
- 2) El mecanismo de acción de amlodipina probablemente involucra a la dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias tanto en zonas de isquemia como normales. Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o de Prinzmetal) y en episodios agudos de vasoconstricción coronaria inducidos por fumar

En pacientes con hipertensión la dosis única diaria produce reducciones significativas de la presión arterial tanto en posición supina como erecta a través de 24 horas debido al lento inicio de acción la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

En pacientes con angina la administración de amlodipina una vez al día incrementa el tiempo de ejercicio total, así como el tiempo para la aparición de la angina y el tiempo en el que se presenta una depresión de 1 mm en el segmento ST. Además disminuye tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

Estudios hemodinámicos y pruebas clínicas controladas realizadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, clase II-III (NYHA). Han mostrado que amlodipina no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica no se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional IV.

La amlodipina no ha sido asociada con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para usarse en pacientes con diabetes y con gota. Después de la administración oral de dosis terapéutica, amlodipina se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre las 6 y 12 horas posteriores a la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es del 64 al 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. La absorción de amlodipina no se afecta por el consumo de alimentos la vida media de eliminación plasmática terminal es de cerca de 35-50 horas y es consistente con una dosificación de una vez al día.

Los niveles en el estado estable plasmático se alcanzan al final de 7-8 días de su administración consecutiva. La amlodipina se metaboliza ampliamente por el hígado a metabolitos inactivos excretándose en la orina el 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos.

Los estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente el 97.5% de la amlodipina circulan esta unidad a las proteínas plasmáticas.

## **INDICACIONES TERAPEUTICAS**

La amlodipina está indicada en el tratamiento inicial de la hipertensión y puede ser usada como agente único para el control de la presión arterial sanguínea en la mayoría de los pacientes. Aquellos enfermos que no están adecuadamente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse al agregar la amlodipina, la cual se ha utilizado en combinación con diuréticos tiacídicos agentes bloqueadores de adrenorreceptores beta o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina la amlodipina esta indicada para el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio ya sea a obstrucción fija (angina estable) y/o vasospasmo/vasoconstricción ( angina variante de Prinzmetal) de los vasos coronarios la amlodipina puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente vasospástico/vasoconstrictor, pero sin que este hecho se haya confirmado la amlodipina pueda ser usada solo como monoterapia, o en combinación con otra droga antianginosa en pacientes con angina, que es refractaria a los nitratos o bien a dosis adecuada de betabloqueadores.

## **CONTRAINDICACIONES**

La amlodipina esta contra indicada en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropirinas.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral**

Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipina una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual.

No se requieren ajustes en la dosis de amlodipina cuando se administra con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, en forma concomitante.

# METOPROLOL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

### Farmacodinamia

SELOKEN®ZOK es un bloqueador selektivo beta<sub>1</sub>, bloquea los receptores beta<sub>1</sub> a dosis mucho menores que las requeridas con bloqueadores de receptores beta<sub>2</sub>.

SELOKEN®ZOK tiene un efecto insignificante como estabilizador de membrana y no muestra actividad agonista o estimulante parcial.

SELOKEN®ZOK reduce o inhibe el efecto agonista de las catecolaminas sobre el corazón (como las que se liberan durante el estrés físico o mental).

Esto significa que el efecto estimulante de la liberación aguda de catecolaminas sobre la frecuencia, gasto y contractilidad cardíaca, así como sobre la presión arterial, disminuyen por SELOKEN®ZOK.

Cuando así esté indicado, el metoprolol puede administrarse a pacientes con síntomas de enfermedad pulmonar juntamente con un beta<sub>2</sub> agonista.

Cuando SELOKEN®ZOK se administra junto con un beta<sub>2</sub> agonista, a dosis terapéuticas interfiere menos con la broncodilatación provocada por el beta<sub>2</sub> agonista, que los beta bloqueadores no selectivos.

A diferencia de la fórmula de tabletas convencionales de beta bloqueadores selectivos beta<sub>1</sub>, SELOKEN®ZOK proporciona un efecto y un perfil de concentración plasmática uniforme por 24 horas.



Debido a la ausencia de oscilaciones pronunciadas en las concentraciones plasmáticas, la selectividad clínica beta<sub>1</sub>, se mejora con SELOKEN®ZOK, cuando se compara con las fórmulas de tabletas convencionales de bloqueadores selectivos beta<sub>1</sub>. Además se reduce el riesgo potencial de efectos secundarios asociados a las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas, como bradicardia y fatiga de piernas.

SELOKEN®ZOK interfiere menos con la liberación de insulina y el metabolismo de carbohidratos que los beta bloqueadores no selectivos. SELOKEN®ZOK interfiere mucho menos en la respuesta cardiovascular ante la hipoglucemia que los beta bloqueadores no selectivos.

Los estudios a corto plazo han demostrado que SELOKEN®ZOK puede causar un ligero incremento de triglicéridos y una disminución en ácidos grasos libres en la sangre. En algunos casos se ha observado una ligera disminución de la fracción de lipoproteínas de alta densidad, siempre de menor magnitud a la que sigue al uso de beta bloqueadores no selectivos. Sin embargo, en un estudio con seguimiento por varios años, se demostró una reducción significativa de los niveles de colesterol sérico después de tratamiento con metoprolol.

Durante el tratamiento con SELOKEN®ZOK se mejora o se mantiene la calidad de vida. Después del tratamiento con SELOKEN®ZOK, se ha observado una mejoría en la calidad de vida en pacientes que han sufrido un infarto al miocardio o en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.

**Efecto sobre hipertensión:** SELOKEN®ZOK reduce las cifras elevadas de presión arterial, tanto en hipedestación como en decúbito.

Al iniciar el tratamiento con metoprolol puede observarse un efecto transitorio (horas) y clínicamente sin significación, de aumento en la resistencia periférica.

Durante el tratamiento a largo plazo, puede disminuir la resistencia periférica como consecuencia de regresión de la hipertrofia en los vasos de resistencia arterial.

También se ha demostrado que con el tratamiento antihipertensivo con metoprolol a largo plazo, hay una reducción de la hipertrofia y una mejoría de la función diastólica ventricular izquierda, así como del llenado ventricular

izquierdo. Se ha demostrado que en hombres con hipertensión leve a moderada, el metoprolol reduce el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, principalmente el de muerte súbita cardiovascular, el de infarto al miocardio fatal y no fatal, y el de padecimiento vascular cerebral.

**Efectos sobre angina de pecho:** Se ha demostrado que en pacientes con angina de pecho, SELOKEN®ZOK reduce la frecuencia, duración y severidad, tanto de ataques de angina como de episodios isquémicos silenciosos, además de aumentar la capacidad de trabajo físico.

**Efectos sobre el ritmo cardiaco:** En casos de taquicardia supraventricular o de fibrilación auricular y en la presencia de extrasístoles ventriculares, SELOKEN®ZOK es muy adecuado para regular la frecuencia cardiaca.

**Efectos durante el infarto al miocardio:** SELOKEN®ZOK disminuye la mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado o con sospecha de infarto al miocardio, este efecto puede asociarse a un menor riesgo de muerte súbita. Esto se ha atribuido a la prevención de fibrilación ventricular.

**El efecto antifibrilatorio se cree que es debido a un doble mecanismo:** Un efecto vagal dentro de la barrera hematoencefálica que influye de manera benéfica en la estabilidad eléctrica del corazón y un efecto simpático antiisquémico, directo sobre el corazón, que beneficia la contractilidad y frecuencia cardiaca y presión arterial. La reducción en mortalidad se presenta cuando se interviene temprana o tardíamente sobre estos pacientes que tienen enfermedad cardiovascular previa, lo mismo sucede en pacientes con diabetes mellitus.

SELOKEN®ZOK reduce el riesgo de reinfarcto al miocardio no fatal.

SELOKEN®ZOK es el tratamiento de elección para alteraciones cardiacas funcionales con palpitaciones y para el tratamiento profiláctico de la migraña.

#### **Farmacocinética:**

**Absorción y distribución:** El metoprolol se absorbe completamente por vía oral. Debido a un efecto importante de primer orden, la biodisponibilidad sistémica de metoprolol a partir de una dosis oral única es aproximadamente del 50%. En comparación con las tabletas convencionales, la biodisponibilidad se reduce entre un 20-30% para las preparaciones de liberación controlada, aunque esto se ha demostrado que no tiene importancia clínica. Ya que el área bajo la curva del efecto (ABCE) para la frecuencia

cardíaca es la misma que para las tabletas convencionales. La afinidad de metoprolol por las proteínas plasmáticas es baja, entre 5-10%.

Las grageas de liberación controlada consisten de varios cientos de microesferas con succinato de metoprolol. Cada esferita está cubierta con una membrana polimérica que controla la velocidad de liberación de metoprolol.

La gragea se desintegra rápidamente después de ser ingerida, permitiendo la dispersión de las microesferas en el tubo digestivo, liberando metoprolol en forma continua por aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de metoprolol es en promedio de 3.5 horas (véase metabolismo y eliminación). De esta manera se logra una concentración plasmática uniforme con un intervalo de dosis de 24 horas. La velocidad de liberación es independiente de factores fisiológicos como pH o peristalsis.

El metoprolol se elimina mediante metabolismo oxidativo en el hígado. Se ha identificado tres metabolitos principales, pero ninguno de ellos tiene efectos beta bloqueadores de importancia clínica. Como regla, más del 95% de la dosis oral puede recuperarse en orina. Aproximadamente 5% de la dosis administrada se excreta sin cambios por orina; en casos aislados esta excreción puede llegar a ser de un 30%. La vida media de eliminación de metoprolol es en promedio de 3.5 horas (límites 1 y 9 horas). La tasa de depuración total es aproximadamente de 1 litro/min.

No hay cambios de importancia en la farmacocinética de metoprolol entre el anciano y la persona joven. En pacientes con disminución de la función renal no se observan cambios en la biodisponibilidad sistémica ni en la eliminación del metoprolol. Sin embargo, se reduce la excreción de metabolitos.

En pacientes con tasas de filtración glomerular menores a 5 ml/min se observó un acúmulo significativo de metabolitos, aunque, el bloqueo beta no fue mayor.

Debido a su baja afinidad por proteínas plasmáticas, la farmacocinética de metoprolol se afecta poco durante la disminución de la función hepática. Sin embargo, en pacientes con cirrosis hepática severa y puente porto-cava, puede aumentar la biodisponibilidad de metoprolol y disminuir su depuración total. Los pacientes con anastomosis porto-cava tuvieron una depuración total de aproximadamente 0.3 litros/min y los valores de área bajo la curva (ABC) para la concentración plasmática sobre tiempo, fueron 6 veces más altos que en sujetos sanos.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

- Hipertensión. Disminuye las cifras de presión arterial y el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular (inclusive muerte súbita).
- Angina de pecho.
- Transtornos de ritmo cardiaco, especialmente taquicardia supraventricular.
- Terapia de mantenimiento después de un infarto al miocardio.
- Alteraciones funcionales del corazón, con palpitaciones.
- Profilaxis de migraña.

## **CONTRAINDICACIONES:**

Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca descompensada, bradicardia sinusal de importancia clinica, síndrome de seno enfermo, choque cardiogénico, alteraciones severas de la circulación arterial periférica.

El metoprolol no debe administrarse a pacientes con sospecha de infarto agudo al miocardio, mientras su frecuencia cardiaca sea menos de 45 latidos/minuto, el intervalo PQ sea mayor de 0.24 seg. O la presión arterial sistólica sea menor de 100 mm Hg.

**Nota:** En pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, que estén tratados de manera óptima con otros medicamentos puede utilizarse un esquema de ajuste de dosis con SELOKEN®.

SELOKEN®ZOK está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto o a cualquier otro beta bloqueador.

**PRECAUCIONES GENERALES:** Hasta la fecha no hay evidencia.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Las grageas de SELOKEN®ZOK están diseñadas para tomarse una vez al día y de preferencia con los alimentos matutinos. SELOKEN®ZOK debe deglutirse con líquidos. Ni las grageas completas ni las mitades pueden masticarse o quebrarse.

**Hipertensión:** La dosis recomendada para pacientes con hipertensión leve a moderada es el equivalente de 50 mg de metoprolol al día, administrándose como dosis única por la mañana. En pacientes que no responden a la dosis equivalente de 50 mg puede aumentarse la dosis al equivalente a 100-200 mg al día o combinarse con otros agentes antihipertensivos.

Se ha observado que el tratamiento antihipertensivo a largo plazo, en dosis equivalentes diarias de 100-200 mg reduce la mortalidad en pacientes hipertensos, incluyendo la muerte súbita cardiovascular, padecimientos vasculares cerebrales y eventos coronarios.

**Angina de pecho:** La dosis recomendada es el equivalente de 100-200 mg de metoprolol, una vez al día, en grageas de liberación controlada. Cuando sea necesario, puede agregarse otro agente antianginoso.

**Arritmias cardiacas:** La dosis recomendada es el equivalente de 100-200 mg de metoprolol, una vez al día, en grageas de liberación controlada.

**Infarto al miocardio:** Se ha demostrado que el tratamiento oral a largo plazo con SELOKEN®ZOK, en dosis equivalentes de 200 mg al día, reduce el riesgo de muerte (incluyendo muerte súbita) y reduce el riesgo de reinfarcto (también en pacientes con diabetes mellitus).

**Transtornos funcionales cardiacos con palpitaciones:** La dosis recomendada es el equivalente de 100 mg de metoprolol, una vez al día. Cuando sea necesario, puede aumentarse la dosis a 200 mg.

**Profilaxis de migraña:** La dosis recomendada es el equivalente de 100-200 mg una vez al día.

**Deterioro de la función renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

**Deterioro de la función hepática:** Normalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes que sufren cirrosis hepática, ya que la afinidad de metoprolol por las proteínas plasmáticas es baja (5-10%). Cuando existan signos de deterioro no serio de la función hepática (ej. Pacientes con derivaciones porto-cava), debe considerarse una reducción de la dosis.

**Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis.

**Niños:** La experiencia de tratamiento con metoprolol de liberación controlada en niños es limitada.

# PROPANOLOL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El **propranolol** es un antagonista competitivo tanto de receptores betaadrenérgicos como de los beta 2.

No tiene actividad agonista al adrenoceptor beta, pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores de 1-3 mg/litro, aunque tales concentraciones no se suelen alcanzar durante tratamientos orales. El bloqueo betaadrenérgico competitivo se demostró en el hombre mediante un desplazamiento paralelo hacia la derecha, en la curva de respuesta dosis-frecuencia cardiaca, con los agonistas beta como la isoprenalina.

El propranolol se absorbe completamente después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se manifiestan de 1 a 2 horas después de su administración en pacientes en ayunas. El hígado retira hasta el 90% de una dosis oral, con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas. El propranolol se distribuye rápida y ampliamente por el cuerpo con niveles máximos en los pulmones, hígado, riñones, cerebro y corazón. El propranolol tiene gran afinidad de enlace con las proteínas (80% a 95%).

## INDICACIONES TERAPEUTICAS

**INDERALICI:** es un fármaco bloqueador de receptores betaadrenérgicos. Está indicado para:

- a) El control de la hipertensión arterial esencial y de la renal.
- b) El tratamiento de la angina de pecho.
- c) La profilaxis a largo plazo de la repetición del infarto agudo del miocardio.
- d) El control de la mayoría de las arritmias cardíacas
- e) La profilaxis de la migraña
- f) El tratamiento del temblor esencial.
- g) El control de la ansiedad y de la taquicardia de ansiedad.
- h) Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y várices esofágicas.
- i) El tratamiento auxiliar de la tirotoxicosis y crisis tirotóxicas.
- j) Manejo de la cardiopatía obstructiva y tetralogía de Fallot.
- k) El tratamiento de feocromocitoma (con un bloqueador alfa).
- l) Manejo del glaucoma.



## CONTRAINDICACIONES

**INDERALICI** no debe ser utilizado en presencia de bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado.

**INDERALICI** no debe ser utilizado en pacientes con choque cardiogénico.

**INDERALICI** no debe ser utilizado si existen antecedentes de broncospasmo o después de ayuno prolongado, o en pacientes con acidosis metabólica.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN (Oral)

### Adultos:

**Hipertensión arterial:** Una dosis inicial de 80 mg dos veces al día que se puede aumentar a intervalos semanales de acuerdo con la respuesta. La dosis corriente oscila entre 160 a 320 mg al día. Con la administración simultánea de un diurético o de otros medicamentos antihipertensivos, se puede conseguir una reducción adicional de la presión arterial.

Angina, ansiedad, migraña, tremor esencial y glaucoma: Una dosis inicial de 40 mg dos o tres veces al día, puede ser aumentada por la misma cantidad a intervalos semanales, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Una respuesta adecuada a la ansiedad, la migraña y el tremor esencial se observa generalmente a dosis de 80 a 160 mg/día y en angina de pecho por el orden de 120 a 240 mg/día.

Arritmias, taquicardia de ansiedad, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y tirotoxicosis: Una dosis de entre 10-40 mg tres o cuatro veces por día, suele proveer la respuesta adecuada.

**Postinfarto del miocardio:** El tratamiento debe comenzar entre 5 y 21 días después del infarto del miocardio, con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante 2 ó tres días. Con objeto de mejorar el cumplimiento del paciente, la dosis diaria total se puede administrar en dos tomas de 80 mg diarios.

**Hipertensión portal:** Con la dosis administrada se debe lograr reducir la frecuencia cardiaca en reposo en un 25%. La dosis inicial deberá ser de 40 mg dos veces al día, incrementando hasta 80 mg dos veces al día, dependiendo de la respuesta de la frecuencia cardiaca. Si es necesario la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 160 mg dos veces al día.

**Feocromocitoma:** (Usado solamente con un fármaco bloqueador de receptores alfa). Preoperatoriamente: se recomienda 60 mg por día durante tres días. Casos malignos no operables: 30 mg diarios.

#### **Niños:**

Distritmias, feocromocitoma, tirotoxicosis: La dosis de INDERALICI se determinará individualmente y lo siguiente es solo una orientación:  
Dosis oral: 0.25 a 0.5 mg/kg tres o cuatro veces al día, según sea necesario.

#### **Migraña:**

**Oral:** Menores de 12 años de edad: 20mg dos o tres veces al día.

Mayores de 12 años de edad: Dosis para adultos.

**Tetralogía de Fallot:** La utilidad de INDERALICI está en relación con el alivio del cierre del tracto del flujo del ventrículo derecho. Es también útil para el tratamiento de las arritmias asociadas y angina. La dosis debe ser individualmente determinada y la siguiente es sólo una guía.

**Oral :** 1 mg/kg tres o cuatro veces al día como sea requerido.

**Pacientes en edad avanzada:** La evidencia que existe relacionando niveles sanguíneos y edad es conflictiva. Con relación a la edad avanzada, la dosis óptima se determinará individualmente de acuerdo con la respuesta clínica.

# MINIPRES

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Minipres:** Produce una disminución en la resistencia vascular periférica total. Los estudios en animales sugieren que el efecto vaso dilatador de MINIPRES está relacionado con un bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos post-sinápticos (alfa 1). Los resultados de estudios pletismográficos realizados en el antebrazo en el humano demostraron que la vasodilatación periférica es un efecto balanceado entre los vasos de resistencia (arteriolas) y los vasos de capacitancia (venas). A diferencia de los agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos no selectivos, la acción antihipertensiva de MINIPRES habitualmente no se acompaña de taquicardia refleja.

La mayoría de los estudios indican que el tratamiento crónico con MINIPRES tiene pocos efectos sobre la actividad de la renina plasmática. Un informe sugiere que se presenta una elevación transitoria en la actividad de la renina plasmática después de la dosis inicial. Al igual que una elevación pequeña con las dosis subsiguientes.

Se han efectuado estudios hemodinámicos en pacientes hipertensos después de la administración de una sola dosis durante el curso de una terapéutica de mantenimiento a largo plazo. Los resultados confirman que el efecto terapéutico habitual es una disminución en la presión arterial que no se acompaña de cambios clínicos significativos en el gasto cardíaco, frecuencia cardíaca, flujo sanguíneo renal o en el índice de filtración glomerular.

Clínicamente, se piensa que el efecto antihiperetensivo sea un resultado directo de la vasodilatación periférica. En el hombre, la presión arterial se reduce tanto en decúbito como en ortostatismo.

Este efecto es más notable en la presión diastólica.

No se ha observado tolerancia con su empleo clínico a largo plazo. No se presentan elevaciones "de rebote" de la presión arterial después de suspender bruscamente el tratamiento con MINIPRES.

Una variedad de estudios epidemiológicos, bioquímicos y experimentales han establecido que un nivel elevado de colesterol, unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) está asociado con un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria.

Existe aún una relación más estrecha entre la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un riesgo de enfermedad coronaria.

Estudios clínicos han demostrado que MINIPRES reduce los niveles de LDL y, por lo que a HDL se refiere, éstos permanecen sin cambio o bien muestran incremento en sus niveles.

Estudios hemodinámicos llevados a cabo en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, después de la administración oral inicial y durante el curso de una terapéutica de mantenimiento a largo plazo, tanto en reposo como durante el ejercicio, indican que el efecto terapéutico en estos pacientes es debido a una reducción en la presión de llenado ventricular izquierdo, a una reducción en la impedancia cardíaca y a un aumento del gasto cardíaco sin ningún incremento en el consumo de oxígeno por el miocardio.

Estos efectos están asociados con un efecto vasodilatador balanceado tanto en las arteriolas como en las venas. El uso de MINIPRES en el tratamiento de la insuficiencia ventricular izquierda no provoca taquicardia refleja y la reducción de la presión arterial está ausente o es mínima en pacientes normotensos.

Después de su administración oral tanto en voluntarios sanos como en pacientes hipertensos, las concentraciones plasmáticas alcanzan su máximo en una o dos horas, con una vida media plasmática de dos a tres horas. Los datos farmacocinéticos en un número limitado de pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, la mayoría de los cuales tenían evidencia de congestión hepática, indican que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en dos y media horas, y la vida media plasmática es de aproximadamente 7 horas.

Los estudios en animales indican que MINIPRES se metaboliza ampliamente, principalmente por desmetilación y conjugación, y se excreta fundamentalmente por la bilis y heces.

Un metabolismo y excreción semejantes han sido documentados en estudios en el humano.

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que MINIPRES posee actividad broncodilatadora tanto en voluntarios normales como asmáticos.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Hipertensión:** MINIPRES está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial (primaria) de todos grados y en la hipertensión secundaria de todos grados y de diversa etiología. Puede administrarse como agente inicial y único, o puede emplearse en el programa general de tratamiento concomitante con un diurético y/o algún otro medicamento antihipertensor, cuando sea necesario para tener una respuesta adecuada del paciente.

Ni el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular se alteran durante la administración oral a largo plazo. Por lo tanto, MINIPRES puede utilizarse con seguridad en pacientes hipertensos con insuficiencia renal.

**Insuficiencia ventricular izquierda:** MINIPRES está indicado en el tratamiento de la insuficiencia ventricular izquierda. MINIPRES puede ser añadido al régimen terapéutico en los pacientes que no han demostrado una respuesta satisfactoria, o en aquellos que se hayan tornado refractarios a la terapéutica convencional con diuréticos, con o sin glucósidos cardiacos.

## CONTRAINDICACIONES

**MINIPRES** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las quinazolinas.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

**Oral:** Existe evidencia que la tolerancia es mayor cuando se comienza el tratamiento con una dosis inicial baja. Durante la primera semana, la dosis de MINIPRES debe ajustarse de acuerdo con la tolerancia individual del paciente. Posteriormente, la dosis diaria debe ajustarse sobre la base de la respuesta del paciente. La respuesta, habitualmente, se observa entre 1 y 14 días, si es que esta va a ocurrir con cualquier dosis en particular. Cuando se observa una respuesta, el tratamiento debe continuarse a esa dosis hasta que el grado de respuesta haya alcanzado el óptimo antes de hacer en un esquema posológico de dos o tres veces al día.

- a) Pacientes que no reciben tratamiento antihipertensivo: Se recomienda que el tratamiento se inicie con 1.0 mg, administrado por la noche al acostarse, luego 1.0 mg, dos o tres veces al día, por 3 a 7 días. Posteriormente, de acuerdo con la respuesta de la presión arterial del paciente, la dosis deberá aumentarse gradualmente hasta una dosis máxima total de 20 mg diarios, administrados en dosis divididas.

**Dosis inicial sugerida:** 1.0 mg al acostarse, incrementando a 1.0 mg, dos o tres veces al día.

Límite de dosis habitual diaria de mantenimiento: 3.0 a 20 mg en dosis divididas.

- b) Pacientes que reciben tratamiento con diuréticos con un control inadecuado de la presión arterial: El diurético deberá reducirse a la dosis de mantenimiento aconsejable para el agente en particular, e iniciar MINIPRES 1.0 mg al acostarse, y después a 1.0 mg dos o tres veces al día. Después del periodo inicial de observación, la dosis de MINIPRES debe aumentarse gradualmente de acuerdo a la respuesta del paciente.
- c) Pacientes que reciben otros agentes antihipertensivos pero con control inadecuado: Debido que pueden esperarse algunos efectos aditivos, los otros medicamentos (por ejemplo, bloqueadores betaadrenérgicos, metidopa, reserpina, clonidina, etc.), deberán reducirse e iniciar MINIPRES 1.0 mg administrado al acostarse, luego 1.0 mg, dos o tres veces al día. Los aumentos subsecuentes en las dosis deberán hacerse dependiendo de la respuesta del paciente.

Existe evidencia que al añadir MINIPRES a agentes bloqueadores beta adrenérgicos o bloqueadores de canales de calcio o inhibidores de la ECA, puede conducir a una reducción importante en la presión arterial. Por lo tanto, se recomienda especialmente la dosis de inicio mas baja.

- d) Pacientes con grados moderados o severos de insuficiencia renal: La evidencia a la fecha demuestra que MINIPRES no aumenta el compromiso a la función renal cuando se utiliza en pacientes con alteraciones renales. Toda vez que algunos enfermos de esta categoría han respondido a dosis pequeñas de MINIPRES, se recomienda iniciar el tratamiento con 1.0 diarios y que los incrementos en la dosis se hagan muy cuidadosamente.

**Insuficiencia ventricular izquierda:** La dosis inicial recomendada es de 1.0 mg dos, tres o cuatro veces al día.

La dosificación deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, basados en un control cuidadoso de los signos y síntomas cardiopulmonares y de estudios hemodinámicos, cuando estos están



indicados. Los ajustes escalonados en la dosificación deberán realizarse cada dos a tres días en pacientes bajo supervisión medica estrecha.

En pacientes descompensados, severamente enfermos, puede estar indicado un rápido ajuste de dosis en uno o dos días, lo cual es mejor cuando se cuenta con un control hemodinamico. En los estudios clínicos, las dosis terapéuticas oscilaron de 4 a 20 mg diarios en dosis divididas. En algunos pacientes puede requerirse un ajuste de la dosis durante el curso del tratamiento con MINIPRES, para mantener una mejoría clinica optima.

Dosis inicial sugerida: 1.0 mg, dos, tres o cuatro veces al día, aumentando a 4.0 mg en dosis divididas.

Dosis habitual diaria de mantenimiento: 4.0 a 20 mg en dosis divididas.

# ISORBIDE

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Farmacología animal:** ISORBID, un vasodilatador de acción directa, relaja el músculo liso vascular. Cuando se administra por vía intravenosa a perros, el dinitrato de isosorbide disminuye la presión arterial sistólica y diastólica.

Después de la inyección en la arteria femoral, la resistencia vascular de las extremidades posteriores disminuye. En el corazón aislado de conejo, el flujo sanguíneo coronario aumenta secundariamente a la vasodilatación. Se encontró que el fármaco precursor fue un vasodilatador más potente que sus metabolitos mononitratos.

Además del músculo liso vascular, ISORBID relaja el músculo liso bronquial, biliar, gastrointerstinal, ureteral y uterino. Los nitratos son antagonistas fisiológicos de la norepinefrina, acetilcolina e histamina.

**Farmacología clínica:** El mecanismo exacto de acción de los nitratos en el alivio de la angina de pecho no se conoce por completo. Los nitratos parecen aliviar la angina de pecho clásica al reducir la demanda de oxígeno del miocardio, es decir, al disminuir la poscarga y precarga y del corazón mediante la dilatación de los vasos de capacitancia venosos periféricos y, en menor grado, de los vasos de resistencia arteriolas. Los nitratos pueden causar una redistribución del flujo sanguíneo coronario a las áreas isquémicas, al dilatar selectivamente los grandes vasos coronarios o los vasos colaterales que pueden desarrollarse secundariamente a la isquemia miocárdica.

Después de la administración de dosis terapéuticas del fármaco, la tensión arterial sistémica generalmente disminuye; la frecuencia cardiaca permanece inalterada o experimenta un ligero aumento compensatorio. En ausencia de insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco aumenta en forma transitoria y luego

disminuye. La resistencia vascular pulmonar y la presión pulmonar disminuyen.

Los efectos antianginosos de ISORBID sublingual generalmente se presentan de 2 a 5 minutos después de su administración y persisten durante 1-2 horas. Los efectos hemodinámicos de las tabletas orales se observan de 20 a 60 minutos después de su administración y persisten durante 4-6 horas.

La formulación de acción prolongada libera al fármaco gradualmente en un periodo de 6 a 8 horas y provee 10 a 12 horas de efecto sostenido.

**Farmacocinetica:** La absorción gastrointestinal de las tabletas de ISORBID es rápida y completa. El fármaco experimenta un extenso efecto de primer paso con cierta variación de paciente a paciente. ISORBID es metabolizado para formar dos mononitratos que subsecuentemente experimentan glucuronidación.

Menos del 1% de ISORBID se fija a las proteínas plasmáticas de ISORBID y sus mononitratos después de la administración de tabletas sublinguales (2 x 5 mg) y orales (2 x 10 mg) a voluntarios. La presentación sublingual fue absorbida más rápidamente que la formulación oral, lo cual fue confirmado por las concentraciones pico más tempranas del fármaco madre y los mononitratos. La vida media del fármaco madre fue de 0.2 y 0.5 horas para las tabletas sublinguales y orales, respectivamente. En lo que respecta al 2-mononitrato de isosorbide, la vida media fue de 2.0 horas para ambas presentaciones. En lo que se refiere al 5-mononitrato de isosorbide, la vida media de las tabletas sublinguales fue de 5-8 horas, mientras que la de las tabletas orales fue de 4.5 horas. Con la administración crónica, hay acumulación significativa del compuesto precursor en el plasma, probablemente como resultado de la saturación del proceso de biotransformación intrahepática.

En un estudio cruzado en voluntarios, se comparó la biodisponibilidad de una tableta de liberación prolongada con 40 mg de ISORBID (en dosis única) con la de una tableta oral de 20 mg de ISORBID (2 dosis administradas con un intervalo de 6 horas entre sí). El primer régimen produjo concentraciones plasmáticas de dinitrato de isosorbide (DNIS), 2-mononitrato de isosorbide (2MNIS) y 5-mononitrato de isosorbide (5MNIS) que fluctuaron menos marcadamente que aquellas observadas después de que la misma dosis fue administrada, en forma dividida, como tabletas orales de ISORBID. Las concentraciones pico ( $C_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco madre se alcanzaron en 1.68 horas

(tabletas de liberación prolongada) y 0.76 horas (tableas orales). La  $C_{m\acute{a}x}$  del 2MNIS se alcanzó en 3.16 horas (tabletas de liberación prolongada) y 1.17 horas (tabletas orales). La  $C_{m\acute{a}x}$  del 5MNIS se alcanzó en 4.82 horas (tabletas de liberación prolongada) y 1.57 horas (tabletas orales). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Un estudio similar comparó el perfil farmacocinético de la tableta de liberación prolongada con 40 mg de ISORBID (dosis única) con el de la tableta oral de liberación inmediata con 20 mg de ISORBID (2 dosis dadas con un intervalo de 6 horas entre sí). La biodisponibilidad relativa del DNIS – pero no la del 2MNIS o 5MNIS- fue significativamente menor después de la administración de la tableta de liberación prolongada. Sin embargo, las diferencias en la  $C_{m\acute{a}x}$  y en el área bajo la curva entre estas 2 formulaciones fueron pequeñas. La vida media del fármaco madre (DNIS) fue de 1.84 y 1.18 horas para la tableta de liberación prolongada y para la tableta oral convencional, respectivamente. Para el 2MNIS, la vida media fue de 2.55 (tabletas de liberación prolongada) y 2.20 horas (tableta oral convencional), respectivamente. Para e 5MINS, la vida media de la tableta de liberación prolongada fue de 6.01 horas, mientras que con la tableta oral convencional fue de 4.5 horas.

La fase de eliminación consecutiva a la administración de ISORBID, tanto aguda como crónica, parece ser por lo menos biexponencial. Esencialmente, todo el fármaco es eliminado por los riñones, principalmente como glucorónido de isosorbide.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Angina de pecho:** Tabletas orales de ISORBID: Para profilaxis del dolor cardiaco isquémico asociado con insuficiencia coronaria. ISORBID puede reducir la frecuencia, duración y severidad de los ataques de angina. La tolerancia al ejercicio puede ser mejorada y la necesidad de nitroglicerina puede ser reducida. Las tabletas orales no están indicadas para el tratamiento de un ataque de angina.

Tabletas sublinguales de ISORBID: Para el tratamiento de la angina de pecho y profilaxis en situaciones capaces de provocar un ataque de angina, por ejemplo, estrés físico o emocional.

Tabletas A. P. de ISORBID: Para la profilaxis sostenida contra los ataques de angina de pecho, incluyendo la presentación nocturna. ISORBID puede reducir la frecuencia, duración y severidad de los ataques anginosos. La tolerancia al ejercicio puede mejorarse y la necesidad de nitroglicerina, disminuirse. Las tabletas A. P. de ISORBID no están indicadas para el tratamiento de un ataque de angina.

**Insuficiencia cardiaca congestiva:** Insuficiencia cardiaca congestiva aguda y crónica (incluso la asociada con infarto del miocardio). Con base a los conocimientos actuales, ISORBID sólo debería ser considerado como un coadyuvante de las modalidades terapéuticas más convencionales (glucósidos cardiacos y diuréticos); sin embargo, en los casos refractarios, puede ser utilizado como monofármaco o concomitantemente con otros vasodilatadores. ISORBID es especialmente eficaz en los pacientes con presión telediastólica ventricular izquierda (PTDVI) elevada –insuficiencia retrógrada- y gasto cardiaco normal o aproximadamente normal en quienes la congestión o el edema pulmonar es el problema primario. El uso de ISORBID se recomienda especialmente cuando la causa de la insuficiencia cardiaca congestiva es secundaria a afección de las arterias coronarias, en cuyo caso su efecto antianginoso es de utilidad adicional.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad o idiosincrasia a ISORBID o compuestos relacionados.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial no debe ser mayor de 5 mg, pues en ocasiones puede presentarse hipotensión severa.

### **Angina de pecho:**

**Tabletas sublinguales:** (Las tabletas se disuelven en 20 segundos) 5 a 10 mg por vía sublingual cada 2 a 3 horas para la profilaxis de la angina aguda; ésta puede ser suplementada por una dosis de 5 a 10 mg antes de las situaciones estresantes capaces de provocar un ataque de angina.

**Tabletas orales:** 5 a 30 mg por vía oral cuatro veces al día, de preferencia con el estómago vacío.

**Insuficiencia cardiaca congestiva:** En la insuficiencia cardiaca congestiva aguda y crónica puede utilizarse la presentación sublingual o la oral. La selección de ISORBID sublingual u oral debe hacerse con base en la duración de acción, más que en la magnitud de la respuesta, pues ésta es la principal diferencia observada con estas presentaciones farmacéuticas.

Para obtener un efecto terapéutico completo, es importante que la dosis de la presentación sublingual y oral sea individualizada de acuerdo con las necesidades, la respuesta clínica y el monitoreo hemodinámico de cada paciente.

El tratamiento con ISORBID debe iniciarse con la dosis eficaz mínima y debe ajustarse según sea necesario, con base en la función ventricular izquierda. En realidad, la dosis inicial depende de la evaluación de la severidad de la insuficiencia cardiaca. Para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, se prefiere la presentación sublingual de acción rápida de ISORBID y debe administrarse primero para estabilizar los síntomas del paciente o para determinar la magnitud de la respuesta hemodinámica; luego, debe ser seguida por la presentación oral para tratamiento de sostén.

La dosis recomendadas promedio para la insuficiencia cardiaca congestiva aguda y crónica son las siguientes:

**Insuficiencia cardiaca congestiva aguda:**

**Tabletas sublingual:** 5 a 10 mg cada dos horas o según sea necesario.

**Tabletas oral:** 10 a 40 mg cuatro veces al día o según sea necesario.

**Insuficiencia cardiaca congestiva crónica:**

**Dosis inicial, tableta sublingual:** 5 a 30 mg cada dos horas o según sea necesario.

**Dosis de mantenimiento, tableta oral:** 20 a 40 mg cuatro veces al día o según sea necesario.

La dosis usual de inicio para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica es de 40 mg de ISORBID A. P. Para la terapia de mantenimiento se recomiendan generalmente 40-80 mg cada 8-12 horas. ISORBID A. P. debe deglutirse sin haberse masticado.

Aunque los paciente experimentan una reducción en el número de episodios anginosos mientras toman ISORBID A.P., dichos episodios pueden ocurrir todavía bajo condiciones de estrés. En estos casos, el tratamiento debe suplementarse con ISORBID Tabletas sublinguales.

**(ANTI HIPERTENSIVOS)**  
**PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Tomar la presión arterial del paciente antes de administrarlo.
- 2.- Verificar si existe alguna anomalía y aumento o disminución del mismo y reportarlo al medico tratante.
- 3.- Conocer si existen efectos tóxicos del medicamento.
- 4.- Vigilar datos de hipotensión como son: mareo, somnolencia, cefalea, debilidad muscular, en este caso no administrar y reportarlo.
- 5.- Estabilizar la presión arterial del paciente si lo requiere antes de administrarlo.
- 6.- Verificar que el medicamento no tenga previa valoración medica.
- 7.- Corroborar si es la hora , dosis, medicamento y paciente indicado.



# **ANTIARRITMICOS**

# DIGOXINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La absorción gastrointestinal es rápida y asciende al 70-80%. La concentración plasmática máxima se obtiene al cabo de 1 a 2 horas. La digoxina se excreta principalmente por el riñón, 60-80% como sustancia original. La vida media de eliminación es de 40 horas, el volumen de distribución relativo de 5 l/kg y la unión a las proteínas de 25%.

**Propiedades:** La digoxina se obtiene de las hojas de la *Digitalis lanata*. Aumenta la contractilidad cardíaca, reduce la frecuencia cardíaca (al prolongar el periodo refractario del nódulo AV) y alivia la sintomatología clínica de la insuficiencia cardíaca (congestión venosa, edema periférico, etcétera). La acción terapéutica comienza en un plazo de 2 horas después de la administración oral, el efecto máximo se alcanza a las 6 horas después de su administración.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cardiotónico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica de todo tipo cualquiera que sea su fase especialmente las asociadas a fibrilación o aleteo supraventricular y aumento de la frecuencia cardíaca- en pacientes de todas las edades. Taquicardia paroxística supraventricular.

## CONTRAINDICACIONES

Bloqueo AV completo y bloqueo AV de 2º grado (especialmente 2:1), paro sinusal, excesiva bradicardia sinusal.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Como todos los glucósidos cardiotónicos, la posología deberá adaptarse a las necesidades de cada paciente.

### Adultos y niños de 10 años en adelante:

- Digitalización rápida (24 a 36 horas) en casos de urgencia. 1-1.5 mg = 4-6 comprimidos seguidos a intervalos adecuados por 0.25 mg = 1 comprimido hasta obtener la compensación.
- Digitalización lenta (3-5 días).  
0.5-1.5 mg = 2-6 comprimidos diarios en varias tomas hasta obtener la compensación.
- Tratamiento de mantenimiento.  
0.125 – 0.75 mg = 1/2 – 3 comprimidos diarios.  
Esta dosis puede también administrarse desde el principio del tratamiento (digitalización gradual).

### Niños menores de 10 años de edad:

- Digitalización rápida (24-36 horas) en casos de urgencia. 0.025 mg/kg a intervalos adecuados hasta obtener la compensación (generalmente basta con 2-4 dosis).

- **Tratamiento de mantenimiento:**  
0.01 – 0.02 mg/kg diarios por vía oral.  
Se deberá efectuar un examen de control al cabo de unos días y adaptar la dosis en caso necesario.

Para dosis en situaciones especiales, con inclusión de los pacientes de edad avanzada (véanse Precauciones y restricciones).

# AMIODARONA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La amiodarona se absorbe en forma adecuada por vía oral. Se distribuye en todo el organismo y lo hace selectivamente en piel, córnea, músculos, tejido adiposo y pulmones. Se une en un 96% a las proteínas. Como su absorción es lenta y variable, da lugar a niveles sanguíneos generalmente bajos. Su latencia oral es de 1 a 12 semanas y la duración de su efecto se prolonga (7-50 días). Se biotransforma en el Hígado. Se desconoce su mecanismo exacto, pero lo hace más lento en el adulto que en el niño.

La amiodarona bloquea la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina y resulta en un incremento en la reversión de triyodotironina y, por consiguiente, se sugiere que la concentración de triyodotironina en el suero está relacionada con la eficacia y toxicidad de la amiodarona. El sitio preciso donde se realiza este mecanismo se desconoce.

El yodo que contiene es deshalogenado y eliminado por el riñón, el resto se elimina por vía digestiva. Tiene muy amplio margen de seguridad.

Su vida media no ha sido determinada, aunque se ha estimado que la concentración corporal disminuye de 16 a 34% después que el medicamento se ha suspendido durante 30 días. Su almacenamiento permite explicar la persistencia de su efecto antiarrítmico después de 30 a 45 días de que se ha suspendido su administración oral; a largo plazo se ha notado un efecto marcadamente acumulativo y una vida media prolongada de 15 a 50 días. El principal metabolito es el desetilamiodarona pero se desconoce su actividad antiarrítmica.

No se ha establecido completamente una concentración terapéutica efectiva; se sugiere que concentraciones plasmáticas entre 1.0 y 2.5 mg/L son necesarias para lograr su eficacia y evitar su toxicidad.

La biodisponibilidad de la amiodarona es baja y variable: Del 35 al 65% de la dosis. Según algunos autores es del 20 al 80%. Su máxima concentración plasmática se alcanza de 3 a 7 horas y su acción se manifiesta de 2 días a 3 semanas después del inicio de su administración. Los niveles terapéuticos plasmáticos guardan una relación menos consistente con la eficacia y toxicidad que los niveles de  $rT3$  y son de 1 a 3.5 mg.

La dosis letal media ( $DL_{50}$ ) es diez veces mayor que la dosis terapéutica en la administración intravenosa y aún mayor por vía oral.

Se excreta menos del 1% de una dosis en forma inalterada por la orina. Los niveles de aclaramiento de la amiodarona son de 0.10 a 0.77 L/min.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

La amiodarona es un derivado benzofuránico yodado, estructuralmente relacionado a la tiroxina, que ejerce un efecto vasodilatador coronario y simultáneamente disminuye la resistencia periférica, así como la frecuencia de la contractilidad miocárdica, lo cual, contribuye a restablecer el equilibrio en la oxigenación. Tiene propiedades antiarrítmicas que se atribuyen a su acción de alargar la duración del potencial de acción y del periodo refractario de aurículas, ventrículos y cardíaca, es bradicardizante y tiene tendencia a frenar la conducción auriculoventricular y el sistema de conducción especializado, disminuyendo la frecuencia sinusal en 12 a 15%.

Frena la actividad simpática a nivel de los receptores alfa y beta. Sus efectos hemodinámicos incluyen bradicardia, caída en la resistencia vascular periférica y coronaria y un incremento en el gasto cardíaco. Disminuye la frecuencia e intensidad de ataques anginosos y del consumo de nitroglicerina después de administrarse por vía oral durante tres o cuatro semanas.

Se puede utilizar con seguridad en enfermos graves que cursan con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio, ya que produce pocos efectos cardíacos indeseables. Además, tiene un amplio espectro de actividad a todos los niveles del corazón y es el antiarrítmico con mejor

eficiencia general, tanto si el mecanismo de la arritmia es de reentrada como por foco ectópico, principalmente en arritmias graves y refractarias a otros tratamientos. En casos rebeldes de taquicardias ventriculares recidivantes conviene asociarla con quinidina.

BRAXAN (cloridrato de amiodarona) incrementa el aporte de oxígeno al miocardio por aumento del débito coronario. Reduce el consumo de oxígeno, disminuye la frecuencia cardíaca y abate las resistencias periféricas. Frena sin bloquear las reacciones adrenérgicas, actuando así directamente sobre el factor desencadenante de la crisis anginosa.

Por todas estas razones, BRAXAN (cloridrato de amiodarona) está indicado en la prevención de las crisis de angina de pecho y en la prevención y supresión de la taquicardia auricular y supraventricular paroxísticas o permanentes. También se le utiliza en el tratamiento del flutter auricular recidivante y ventricular y en el síndrome de preexcitación (Wolf Parkinson White). También es útil en el síndrome bradicardia-taquicardia.

## **CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicada en el distiroidismo, además cuando hay trastornos específicos de la conducción interauricular como son: Bloqueo sinoauricular, bradicardia sinusal, bloqueo A-V de cualquier grado, a menos que se implante un marcapaso, porque produce asistolia. No debe usarse en el bloqueo trifascicular ni cuando hay antecedentes de síncope o colapso vascular e hipotensión arterial. Sin embargo, la puede usar el especialista en medio hospitalario si dispone de equipo para estimulación eléctrica del corazón.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.**

**Dosis de impregnación:** 200 mg 3 veces al día, tomadas con los alimentos, durante dos semanas.

**Dosis de mantenimiento:** De 100 a 400 mg cada 24 horas, durante cinco días de cada semana.



# LIDOCAINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La proporción de absorción depende del sitio de la inyección y la presencia de vasoconstrictor. La vida media terminal de la lidocaína es cerca de 90 minutos. La concentración máxima es obtenida 5-20 minutos después de que la dosis es administrada.

La depuración plasmática es de 950 ml/min. La lidocaína se une a las proteínas plasmáticas de un 60-64%. La lidocaína es degradada por el metabolismo hepático y los metabolitos son excretados por la orina.

XYLOCAINA<sup>®</sup> reúne varias propiedades que no se encuentran en otros anestésicos: su periodo de iniciación anestésica (latencia) es muy breve. La extensión y profundidad es de 2-3 veces mayor que la que producen los anestésicos procainicos. Variando su concentración, volumen y contenido de vasoconstrictor se puede controlar la duración, dentro de límites muy amplios.

XYLOCAINA<sup>®</sup> aplicada sobre mucosas y heridas, también constituye un anestésico tópico. A diferencia de los derivados del ácido p-aminobenzoico, carece de efectos alérgicos. Además del campo propio del anesthesiólogo, XYLOCAINA<sup>®</sup> tiene múltiples indicaciones en otras especialidades.

# INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anestésico locorreional.

**Ginecología y obstetricia:** Algunas exploraciones ginecológicas<sup>(5,6)</sup>, reparación de desgarros parineales<sup>(1,2,6)</sup>, analgesia obstétrica<sup>(1)</sup>, cirugía ginecológica y obstétrica<sup>(1,2,6)</sup>.

**Odontología:** Anestesia dental y cirugía bucal<sup>(2,3)</sup>, anestesia tópica bucal<sup>(4,5,6)</sup>.

**Otorrinolaringología:** Amigdalectomía<sup>(1,2)</sup>, paracentesis<sup>(5)</sup>, laringoscopias<sup>(5)</sup>, otras exploraciones<sup>(5)</sup>.

**Urología:** Exploraciones<sup>(6,7)</sup>, cirugía urológica<sup>(1,2)</sup>.

**Dermatología:** Quemaduras leves<sup>(6)</sup>.

**Traumatología:** Cirugía<sup>(1,2)</sup>, anestesia tópica<sup>(6)</sup>.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las xilididas. En anestesia por infiltración de los segmentos distales (nariz, orejas, dedos y pene) no deben administrarse soluciones con epinefrina. La inyección intraneural puede causar neuropatías y debe ser evitada.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Véase instructivo.

Los números entre paréntesis se refieren a las presentaciones enumeradas abajo.

### **PRESENTACIONES:**

1. Solución inyectable al 2% sin epinefrina: Frasco ampula con 50 ml. Clave C.B.S.S.: 262 (2%), y ampolletas de polietileno con 5 ml.
2. Solución inyectable al 2% con epinefrina 1:200,000: Frasco ampula con 50 ml. Clave C.B.S.S.: 265 (2%).
3. Cartuchos dentales al 2%, con epinefrina 1:100,000: Caja de plástico con 50 cartuchos de 1.8 ml. Clave C.B.S.S.: 267.
4. Spray D al 10 % (con sabor): Frasco rociador con bomba con 110 g.
5. Spray al 10 %: Frasco rociador con bomba con 110 g. Clave C.B.S.S.: 264.
6. Urguento al 5%: Tubo con 35 g.
7. Gel al 2 %: Jeringa con 10 ml.

# SALES DE POTASIO

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

*El potasio* es un ion esencial del cuerpo, tiene importancia fundamental como el catión predominante en el líquido intracelular y está asociado intimamente con un número de procesos fisiológicos esenciales incluyendo el mantenimiento de la tonicidad intracelular, la transmisión de impulsos nerviosos, la contracción de los músculos cardiaco, esquelético y liso, y el mantenimiento de la fundación renal normal. La depleción de potasio puede ocurrir cuando el porcentaje de potasio perdido por excreción renal y/o las pérdidas a través del tracto gastrointestinal exceden al porcentaje de potasio ingerido. Tal depleción generalmente es una consecuencia de una terapia prolongada con diuréticos orales, hiperaldosteronismo primario o secundario, cetoacidosis diabética, diarrea severa o remplazo inadecuado de potasio en pacientes sometidos a una prolongada nutrición parenteral. La hipocalemia se manifiesta porque puede producir debilidad, fatiga, trastornos del ritmo cardiaco (focos ectópicos primarios), ondas U prominentes en el E.C.G. y , en casos severos, parálisis flácida y/o incapacidad para concentrar la orina. La depleción de potasio asociada con alcalosis metabólica se puede manejar corrigiendo la causa fundamental de la deficiencia, administrando suplementos de potasio mediante el suministro de alimentos de alto contenido de potasio o soluciones o tabletas de potasio.

## **INDICACIONES TERAPEUTICAS**

Esta indicado para uso terapéutico en pacientes con hipocaliemia, con o sin alcalosis metabólica, con intoxicación digitalica y en pacientes con hipocaliemia familiar con parálisis periódica.

Si la hipocaliemia es el resultado de tratamiento diurético debe considerarse el uso de dosis bajas de diurético, sin el riesgo de provocar hipocaliemia.

Este producto debe ser usado para la prevención de la hipocaliemia en pacientes que tienen un riesgo particular de desarrollarla, por ejemplo pacientes digitalizados o pacientes con arritmias cardiacas significativas.

Debido a los reportes de sangrado intestinal y úlcera gástrica con las preparaciones de liberación lenta de cloruro de potasio, estas drogas deberían estar reservadas para aquellos pacientes quienes no pueden tolerar o rechazan la toma de preparaciones de potasio líquidas o efervescentes o para pacientes en quienes exista un problema de cooperación con estas preparaciones.

## **CONTRAINDICACIONES**

Los suplementos de potasio están contraindicados en pacientes con hipercaliemia, ya que un incremento adicional de la concentración sérica de potasio en tales pacientes puede producir las siguientes alteraciones: insuficiencia renal crónica, acidosis sistémica como una acidosis diabética, deshidratación aguda, lesión tisular extensa como en las quemaduras severas, insuficiencia adrenal o la administración de un diurético ahorrador de potasio.

Todas las formas sólidas de dosificación de suplemento de cloruro de potasio están contraindicadas en pacientes en quienes exista alguna causa que detiene o retrasa el tránsito de la tableta a través del tracto gastrointestinal (por ejemplo gastroparesia diabética; el uso de agentes con propiedades anticolinérgicas a dosis suficientes capaces de provocar su efecto). En estos ejemplos los suplementos de potasio deberán ser administrados en una preparación líquida.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION**

**La ingesta usual** de potasio del adulto promedio es de 50 a 100 mEq por día. Una depleción de potasio suficiente para causar hipocaliemia generalmente requiere de una pérdida de 200 o más mEq de potasio del almacenamiento total corporal.

La dosificación deberá ser ajustada de acuerdo a las necesidades del paciente. Para la prevención de la hipocaliemia, la dosis usualmente está dentro del rango de 20 mEq por día.

Para el tratamiento de depleción del potasio, dosis de 40 a 100 mEq por día o más son usadas. Si es prescrita más de una tableta de K-DUR® (20 mEq) por día la dosificación total diaria deberá ser repartida en dos o más tomas separadas.

Las tabletas deberán ser tomadas con los alimentos y con un vaso de agua u otro líquido. Este producto no deberá ser tomado con el estomago vacío.

Los pacientes que tienen dificultad para deglutir las tabletas pueden seguir alguna de las siguientes alternativas.

Partir la tableta a la mitad y tomar cada mitad separadamente con un vaso de agua.

Preparar una suspensión acuosa como sigue: coloque la tableta en la mitad de un vaso de agua (120 ml). Espere de dos a tres minutos para que la tableta se desintegre. Beba el contenido inmediatamente. Tome finalmente una pequeña cantidad de agua adicional. Si se observa algún sobrante de la dilución no la ingiera y deséchela.

No es recomendable el empleo de otros líquidos para efectuar la dilución de las tabletas de K-DUR®.

# PROPAFENONA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La farmacocinética de la propafenona fue investigada en voluntarios sanos y en pacientes, después de la administración oral y también endovenosa de diferentes dosis. La biodisponibilidad absoluta y relativa de las tabletas de NORFENON 150 mg y 300 mg fue comparada con 70 mg de NORFENON endovenosos y 300 mg de una solución oral de propafenona. Adicionalmente se estudió la proporcionalidad de la dosis de propafenona con dosis orales únicas y con dosis repetidas.

La determinación de los niveles plasmáticos de propafenona se llevó a cabo mediante el método HPLC, cuyo nivel de detección es inferior a 10 ng/ml.

**Absorción y biodisponibilidad:** NORFENON es absorbido casi completamente tras su administración oral. Las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) son alcanzadas a las 2-3 horas después de la toma de las tabletas laqueadas de NORFENON.

Como sucede con otros medicamentos, la propafenona está sujeta a un ostensible "First-Pass" metabólico que lleva a una biodisponibilidad dosisdependiente: Tras la administración única de una tableta laqueada de NORFENON con 150 mg de clorhidrato de propafenona se obtuvo un nivel medio de 19 ng/ml y con una tableta laqueada de NORFENON conteniendo 300 mg de clorhidrato de propafenona se alcanzaron 119 ng/ml.

Al aumentar la dosis, la concentración plasmática y la biodisponibilidad aumentan desproporcionadamente debido a una saturación del "First-Pass" metabólico en el hígado.

Durante el tratamiento continuado con NORFENON tabletas laqueadas de 150 mg y 300 mg las concentraciones plasmáticas alcanzan el "Steady-State" al tercer o cuarto día alcanzando una biodisponibilidad de casi el 100%.

NORFENON es rápidamente distribuido en el organismo, su unión a las proteínas plasmáticas, dentro de los rasgos de concentración terapéutica es de más del 95%.

**Metabolismo y eliminación:** NORFENON se metaboliza por completo en el hígado. La vía metabólica principal es la oxidación así como la formación de conjugados con ácido glucurónico y sulfúrico, farmacológicamente inactivos.

En consecuencia, NORFENON es eliminado casi exclusivamente en forma metabolizada, por la bilis y las heces (57% de la dosis), así como por vía renal (18-38% de la dosis). La eliminación es en gran parte completa, dos días después de finalizado el tratamiento. En caso de insuficiencia renal, por consiguiente, no es de esperarse una distinción de la eliminación.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento y prevención de extrasistoles ventriculares y supraventriculares incluyendo el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

**Clasificación y propiedades antiarrítmicas:** NORFENON (propafenona), tiene un claro efecto anestésico local y estabilizador de membrana en la célula miocárdica y según la clasificación de Dukes y Vaughan Williams pertenece al grupo IC de los antiarrítmicos.



### **Electrofisiología celular:**

- \* Disminuye la velocidad de ascenso del potencial de acción.
- \* Prolonga el periodo refractario efectivo.
- \* Eleva el umbral de excitación.

### **Electrofisiología clínica:**

- Disminuye la velocidad de conducción de las aurículas, nódulo A.V. y particularmente en el sistema de His-Purkinje.
- La conducción por vías accesorias, como el síndrome de W.P.W., es inhibida en dirección retrógrada, mas raramente en dirección anterógrada.
- Reduce la excitabilidad espontánea y la excitabilidad eléctrica.
- Suprime el automatismo ectópico.
- Homogeneiza la velocidad de conducción y la refractariedad. Eleva el umbral de fibrilación.

**Sitios de acción:** Actúa en aurículas, ventrículos y en el sistema específico de formación y conducción de los estímulos.

**Etiología de las arritmias:** Ejerce su efecto en trastornos del ritmo de origen isquémico, inflamatorio, degenerativo y tóxico.

## **CONTRAINDICACIONES**

Insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico (excepto cuando su causa sea la arritmia), bradicardia severa. Trastornos preexistentes de alto grado de la conducción sinoauricular, auriculoventricular e intraventricular. Síndrome del nódulo sinusal (síndrome bradicárdico-taquicárdico). Trastornos manifiestos del metabolismo electrolítico; enfermedades pulmonares obstructivas graves; hipotensión marcada.

Durante los tres primeros meses del embarazo y en el periodo de lactancia. Hipersensibilidad a la sustancia.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Oral e Intravenosa. En inyección intravenosa se recomienda una dosis de 1-2 mg/kg de peso. La administración deberá hacerse lentamente en un lapso de 3 a 5 minutos.

Por lo general, el efecto empieza durante la inyección o de 1 a 3 minutos después de la misma. El efecto máximo se establece poco después y dura hasta 4 horas. En caso de requerirse de una segunda aplicación, deberán dejarse transcurrir de 90 a 120 minutos. E venoclisis se administra una dosis de 560 mg por día en solución glucosada al 5%. Esto equivale, en un adulto de 70 kg de peso, a una dosis de 8 mg/kg24 h o una ampolleta cada 3 horas.

En venoclisis a corto plazo, de 1 a 3 horas (en casos de arritmias graves) se administra a una dosis de 0.5 a 1 mg por minuto en solución glucosada al 5%.

No se debe mezclar con solución fisiológica de cloruro de sodio porque existe el riesgo de que se precipite NORFENON. Una vez yugulado el cuadro agudo, administrar NORFENON por vía oral.

Durante la primera semana se recomienda una dosis de 600 mg(día (1 tableta de NORFENON 150, cuatro veces al día o 2 tabletas de NORFENON 300, dos veces al día).

Eventualmente es necesario elevar la dosis diaria a 900 mg (1 tableta de NORFENON 300, tres veces al día). Esta dosis diaria sólo debe ser sobrepasada en casos excepcionales y bajo estricto control electrocardiográfico.

Salvo otra prescripción, estos datos son válidos para pacientes con un peso corporal de aproximadamente 70 kg. En pacientes con menos peso deben reducirse correspondientemente las dosis diarias.

En pacientes de edad avanzada o con daño miocárdico severo NORFENON, igual que otros antiarrítmicos en la fase inicial de ajuste, debe ser administrado en dosis paulatinamente crecientes. Debido a su sabor amargo y al efecto anestésico superficial de la sustancia activa, las tabletas deben tomarse, sin chupar ni masticar, con un poco de líquido después de las comidas.

**(ANTIARRÍTMICOS)**  
**PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Si el paciente esta monitorizado y recibe tratamiento antiarrítmico vigilar su administración intravenosa.
- 2.- Vigilar alteración en ritmo y frecuencia y reportar los cambios si necesita modificación del fármaco.
- 3.- Vigilar la depresión cardiaca como prolongación del intervalo qr y empeoramiento de la arritmia.
- 4.- Tomar la presión arterial en la administración del fármaco por susceptibilidad e hipertensión y colapso cardiovascular.
- 5.- Verificar y controlar la frecuencia cardiaca.
- 6.- Tener conocimientos para suspender el tratamiento y administrar medicamento de emergencia.
- 7.- Corroborar si es para el paciente indicado dosis, hora y medicamento correcto.

# **ANTIBIOTICOS**

# AMIKACINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Administración I.M.:** BICLIN es rápidamente absorbido y bien tolerado localmente después de su administración intramuscular. En voluntarios adultos sanos, las concentraciones séricas máximas promedio aproximadas de 12, 16 y 21 mcg/ml son obtenidas 1 hora después de la administración I.M. de 250 mg (3.7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) y 500 mg (7.5 mg/kg), en una sola dosis, respectivamente. A las 10 horas, los niveles séricos aproximados son 0.3, 1.2 y 2.1 mcg/ml, respectivamente.

No existe evidencia de acumulación con dosis repetidas durante 10 días cuando se administra a las dosis recomendadas.

Con una función renal normal, cerca del 91.9% de una dosis I.M. se excretó sin cambios en la orina en las primeras 8 horas y 98.2% antes de 24 horas. Las concentraciones urinarias medias en 6 horas son de 563 mcg/ml después de una dosis de 250 mg, 697 mcg/ml después de una dosis de 375 mg y 832 mcg/ml después de una dosis de 500 mg.

Estudios en recién nacidos de diferentes pesos (menos de 1.5, 1.5 a 2.0 y mayores de 2.0 kg) que recibieron dosis de 7.5 mg/kg I.M. revelaron que, al igual que otros aminoglucósidos, los valores de vida media en el suero se correlacionaron en forma inversa con la edad post-natal y la depuración renal de amikacina.

El volumen de distribución indica que la amikacina, al igual que otros aminoglucósidos, permanece primordialmente en el espacio extracelular de los neonatos. Las dosis repetidas cada 12 horas en todos los grupos anteriores no demostraron acumulación del medicamento después de 5 días.

**Administración I.V.:** Una dosis única de 500 mg (7.5 mg/kg) administrada a adultos normales mediante venoclisis durante un periodo de 30 minutos produjo concentraciones séricas máximas de 38 mcg/ml al terminar la infusión y niveles de 24 mcg/ml, 18 mcg/ml y 0.75 mcg/ml a los 30 minutos, una hora y 10 horas después de la infusión, respectivamente. De la dosis administrada, 84% fue excretada en la orina a las 9 horas y cerca del 94% antes de 24 horas. Las infusiones repetidas de 7.5 mg/kg cada 12 horas en adultos normales fueron bien toleradas y no causaron acumulación del medicamento.

La administración intravenosa de 15 mg/kg, como dosis única, durante 30 minutos en adultos voluntarios con funcionamiento renal normal, resultó en concentraciones séricas pico de 77 mcg/ml y niveles de 47 mcg/ml y 1 mcg/ml a la hora y a las 12 horas, respectivamente. Se ha observado una concentración sérica pico de 55 mcg/ml después de una infusión de 30 minutos de 15 mcg/ml en pacientes ancianos (depuración media de creatinina de 64 ml/min) con concentraciones séricas de 5.4 mcg/ml a las 12 horas y 1.3 mcg/ml a las 24 horas posteriores a la infusión. En estudios con dosis múltiples, no se observó acumulación en pacientes con función renal normal que recibieron dosis de 15 a 20 mg/kg una vez al día.

**Generalidades:** Los estudios farmacocinéticos revelan que en adultos normales la vida media sérica promedio es ligeramente mayor de 2 horas con volumen de distribución aparente total promedio de 24 litros (28% del peso corporal). Mediante la técnica de ultrafiltración, se reporta un rango de fijación a proteínas séricas de 0 a 11%. La velocidad de depuración sérica es de aproximadamente 100 ml/min y la velocidad de depuración renal es de 94 ml/min en sujetos con función renal normal.

La amikacina es excretada principalmente por filtración glomerular, los pacientes con función renal alterada o presión de la filtración glomerular disminuida excretan el medicamento mucho más lentamente prolongando la vida media sérica. Por tanto, debe vigilarse la función renal cuidadosamente y ajustar la dosis de manera adecuada. (Ver esquema de dosis sugeridas en Dosis y vía de administración).

Después de la administración a la dosis recomendada se detectan concentraciones terapéuticas en tejidos óseos, cardíacos, pulmonares y en la vesícula biliar, además de concentraciones importantes en la orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y líquidos intersticial, pleural y sinovial.

Las concentraciones en L.C.R. en lactantes normales son aproximadamente 10-20% de las concentraciones séricas y éstas pueden alcanzar hasta 50% cuando las meninges están inflamadas. BICLIN ha demostrado atravesar la barrera placentaria y producir concentraciones importantes en líquido amniótico. La concentración sérica máxima fetal es de 16% de la concentración sérica pico materna, además la vida media sérica materna y fetal es de cerca de 2 y 3.7 horas, respectivamente.

### **Microbiología:**

**Gramnegativos:** La amikacina es activa *in vitro* contra *Pseudomonas sp*, *E. Coli*, *Proteus sp* (indol positivos o negativos), *Providencia sp*, *Klebsiella*, *Enterobacter-Serratia sp*, *Acinetovacter* (antes *Mima-Herellea*) y *Citrobacter freundii*.

Cuando los microorganismos anteriores son resistentes a otros aminoglucósidos, incluyendo la gentamicina, tobramicina y kanamicina, pueden ser susceptibles a la amikacina *in vitro*.

Estudios *in vitro* demuestran que BICLIN combinado con un antibiótico betalactámico actúa sinérgicamente contra muchos gramnegativos con importancia clínica. La supresión persistente del crecimiento bacteriano de diversos gramnegativos, después de su exposición *in vitro* (efecto postantibiótico) puede ocurrir con BICLIN.

La amikacina resiste la degradación por la mayoría de las enzimas inactivadoras de los aminoglucósidos que se sabe afectan a la gentamicina, tobramicina y kanamicina.

**Grampositivos:** La amikacina es activa *in vitro* contra *Staphylococcus* productores o no de penicilinas, incluyendo cepas resistentes a la meticilina. Sin embargo, se ha demostrado que en general los aminoglucósidos tienen



menor actividad contra otros grampositivos: *Streptococcus pyogenes*, enterococos y *Streptococcus pneumoniae*.

**Pruebas de sensidisco:** Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros de inhibición dan los estimados más precisos de la sensibilidad de los antibióticos. Se ha recomendado un procedimiento que emplea discos para pruebas de sensibilidad a la amikacina. La interpretación implica la correlación de los diámetros obtenidos en el disco con valores de C.M.I. para la amikacina. Cuando se analiza el agente etiológico por el método de Kirby Bauer de susceptibilidad en disco, un disco con 30 mcg de amikacina debe dar una zona de 17 mm o más para que indique sensibilidad. Los diámetros de 14 mm o menos indican resistencia. Los diámetros de 15 a 16 mm indican sensibilidad intermedia. Con este procedimiento, un resultado de laboratorio que indique "sensibilidad" señala que el agente infectante probablemente responda al tratamiento. Un resultado "resistente" indica que el microorganismo probablemente no responda al tratamiento. Un resultado de "sensibilidad intermedia" sugiere que el microorganismo pudiera ser susceptible si la infección se localizara en tejidos o líquidos (por ejemplo, orina) en la cual se obtendrán altas concentraciones del medicamento.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BICLIN está indicado en el tratamiento a corto plazo de infecciones graves por gérmenes gramnegativos susceptibles incluyendo *Pseudomonas sp*, *Escherichia coli*, *Proteus sp* (indolpositivo o indolnegativo), *Providencia sp*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp* y *Acinetobacter (Mima Herellea) sp*.

Estudios clínicos han demostrado que BICLIN es efectivo en septicemia y bacteriemia (incluyendo sepsis neonatal); en infecciones serias del tracto respiratorio, huesos y articulaciones, sistema nervioso central (incluyendo meningitis), piel y tejidos blandos; infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis; infecciones en quemaduras y postoperatorias (incluyendo cirugía vascular). Los estudios clínicos han demostrado que BICLIN también es efectivo en infecciones graves y recurrentes complicadas de vías urinarias debidas a estos microorganismos. Los aminoglucósidos, incluyendo BICLIN, no están indicados en infecciones de vías urinarias no complicadas o iniciales a menos que el microorganismo sea resistente a antibióticos que tengan el menor potencial tóxico. Cuando la amikacina esté indicada en infecciones urinarias no complicadas, puede prescribirse una dosis reducida (ver Dosis y vía de administración).

Se deberán realizar estudios bacteriológicos para identificar al microorganismo causal y su sensibilidad a la amikacina. BICLIN puede ser considerado en la terapia inicial en infecciones que se sospechen por microorganismos gramnegativos y se puede iniciar el tratamiento antes de la obtención de los resultados de los antibiogramas. Los estudios clínicos han demostrado que BICLIN es efectivo en infecciones causadas por cepas de gramnegativos resistentes a gentamicina o tobramicina, particularmente *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* o *Pseudomonas aeruginosa*.

La decisión de continuar el tratamiento con el medicamento deberá estar basada en resultados de las pruebas de sensibilidad, la severidad de la infección, la respuesta del paciente y las importantes consideraciones adicionales incluidas en Advertencias.

BICLIN ha demostrado su efectividad en infecciones por estafilococos y puede ser considerado como el tratamiento inicial bajo circunstancias precisas en el tratamiento de infección conocida o sospechosa por estafilococo.

Ejemplo: infecciones severas donde el microorganismo causal puede ser una bacteria gramnegativa o un estafilococo, infecciones causadas por cepas sensibles de estafilococo en pacientes alérgicos a otros antibióticos o en infecciones mixtas causadas por gérmenes gramnegativos y estafilococo.

Puede estar indicado en infecciones severas específicas como sepsis neonatal, como terapia asociada con una penicilina, ya que existe la posibilidad de infecciones por microorganismos grampositivos como estreptococo o neumococo.

## **CONTRAINDICACIONES**

Un antecedente de hipersensibilidad a la amikacina es una contraindicación para su uso. Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones tóxicas severas a otros aminoglucósidos pueden contraindicar su uso, ya que puede ocurrir sensibilidad cruzada de estos pacientes a los antibióticos de este tipo.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

vía Se deberá obtener el peso del paciente antes del tratamiento para calcular la dosis correcta. BICLIN puede administrarse tanto por intramuscular o intravenosa.

El estado de la función renal deberá ser evaluado por determinaciones en la concentración de creatinina sérica o por el cálculo de la depuración de creatinina endógena. La determinación del nitrógeno ureico es mucho menos confiable para este propósito. La evaluación de la función renal deberá realizarse periódicamente durante la terapia.

Cuando sea posible, deberán realizarse determinaciones de amikacina en suero para asegurar niveles adecuados y no excesivos. Es deseable determinar tanto las concentraciones sérica pico como las terminales durante el tratamiento. Las concentraciones pico excesiva o prolongadas, así como las concentraciones terminales mayores de 10 mcg/ml deberán ser evitadas. Deberá ajustarse la dosis como se indica.

**Administración intramuscular e intravenosa para pacientes con función renal normal:** La dosis recomendada para adultos, niños y preescolares con función renal normal es de 15 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 dosis administradas en intervalos iguales: 7.5 mg/kg cada 12 horas o 5 mg/kg cada 8 horas. El tratamiento de pacientes con peso excesivo no deberá exceder de 1.5 g al día.

Cuando la amikacina está indicada en recién nacidos (ver Advertencias) se recomienda administrar inicialmente una dosis de carga de 10 mg/kg seguida de 7.5 mg/kg cada 12 horas. En prematuros la dosis recomendada es 7.5 mg/kg cada 12 horas. Lactantes mayores de 2 semanas y niños deben recibir 7.5 mg/kg cada 12 horas o 5 mg/kg cada 8 horas. Alternativamente, en pacientes con función renal reflejada por una depuración de creatinina  $\geq 50$  ml/min, puede considerarse la administración intravenosa una vez al día de 15 mg/kg/día en adultos, o 20 mg/kg/día en niños (de 4 semanas de edad o mayores) en casos de bacteriemia, septicemia, infecciones del tracto respiratorio, infecciones urinarias complicadas, infecciones intraabdominales y en forma empírica en neutropenia febril. La información del uso una vez al día en pacientes con otra patología orgánica sistémica es limitada.

Debe tenerse cuidado al calcular la dosis con exactitud y la solución reconstituida 50 mg/ml debe posteriormente diluirse cuando sea necesario para permitir la administración de dosis exactas en los prematuros más pequeños.

Siempre que sea posible deben medirse los niveles séricos de amikacina para ajustar la dosificación y mantener las concentraciones de amikacina dentro del rango terapéutico. La duración usual del tratamiento es de 7 a 10 días. La dosis diaria total por las diferentes vías de administración no deberá exceder de 15-20 mg/kg/día. En infecciones complicadas y difíciles, donde el tratamiento se prolonga más de 10 días, el uso de BICLIN deberá ser reevaluado y si se continúa, deberán evaluarse las funciones renal, auditiva y vestibular, así como determinarse los niveles de amikacina en suero.

Cuando se indica BICLIN en infecciones no complicadas del tracto urinario, una dosis total diaria de 500 mg ya sea en dosis única o dividida en 2 administraciones es suficiente (250 mg b.i.d.)

A la dosis recomendada, las infecciones no complicadas debido a gérmenes sensibles a BICLIN deben responder en un periodo de 24 a 48 horas. Si la respuesta clínica definitiva no se presenta en un periodo de 3 a 5 días, deberá repetirse el patrón de sensibilidad al antibiótico por el microorganismo infectante y considerar la suspensión del tratamiento. La falta de respuesta al tratamiento del proceso infeccioso puede deberse a la resistencia del microorganismo o a la presencia de un foco séptico que requiera drenaje quirúrgico.

#### **Administración en pacientes con insuficiencia renal:**

**Nota:** En pacientes con alteración renal reflejada por depuración de creatinina < 50 ml/min, la administración de la dosis diaria total en una sola aplicación no es deseable en vista de que esos pacientes tendrán mayor exposición a concentraciones terminales elevadas.

En pacientes con función renal alterada que reciben usualmente esquemas de dosificación dos o tres veces al día, siempre que sea posible, deberán vigilarse las concentraciones séricas de amikacina. En pacientes con función renal alterada deberá ajustarse la dosis ya sea por administración de la dosis normal a intervalos prolongados o por administración de la dosis reducida a intervalos fijos. Ambos métodos están basados en la depuración de creatinina del paciente o correlación con la vida media de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida.

Estos esquemas de dosificación deben ser usados conjuntamente con una observación cuidadosa tanto clínica como de laboratorio y deberá modificarse cuando sea necesario, incluyendo modificaciones a pacientes con diálisis.

**Dosificación normal a tiempos prolongados:** Si no es posible determinar la depuración de creatinina y la condición del paciente es estable, un intervalo en horas de la administración del medicamento en base a una dosis normal puede ser calculada multiplicando la creatinina sérica por 9, por ejemplo, si la

concentración de creatinina sérica es de 2 mg/100 ml la dosis única recomendada (7.5 mg/kg), deberá administrarse cada 18 horas.

**Dosificación reducida a intervalos fijos:** Cuando la función renal está dañada y es deseable administrar BICLIN a intervalos fijos, la dosis deberá reducirse. En estos pacientes las concentraciones séricas de BICLIN deberán medirse para asegurar la adecuada administración de BICLIN y evitar concentraciones excesivas. Si no es posible hacer determinaciones séricas y la condición del paciente es estable, los valores de creatinina sérica y la depuración de creatinina son el parámetro más confiable del grado de insuficiencia renal para usarlo como guía de dosificación.

Primero, iniciar el tratamiento administrando una dosis normal (7.5 mg/kg) como dosis de carga; esta dosis inicial de carga es la misma que la normalmente recomendada para otros pacientes que tienen función renal normal descritos anteriormente.

Para determinar el tamaño de las dosis de mantenimiento administradas cada 12 horas, la dosis inicial deberá ser reducida en proporción a la reducción de la depuración de creatinina del paciente:

Dosis de mantenimiento c/12 horas =

$$\frac{\text{DC* observada en ml/min} \times \text{dosis de carga en mg}}{\text{DC normal en ml/min}}$$

\* Depuración de creatinina.

Otra guía alternativa a la anterior determina la dosificación reducida a intervalos de 12 horas (para pacientes que tienen creatinina sérica conocida) y consiste en dividir la dosis normalmente recomendada por la creatinina sérica del paciente. Los esquemas de dosificación anteriores no son recomendaciones rígidas, pero son una aportación como guía para dosificar BICLIN cuando no es factible determinar los niveles de creatinina.

**Administración intravenosa:** Preparación de soluciones. La solución para uso intravenoso se prepara agregando el contenido de la dosis deseada a 100

ml o 200 ml de una solución diluyente estéril como solución salina normal o dextrosa al 5% en agua o en cualquier otra solución compatible.

La solución es administrada a pacientes adultos en un periodo de 30 a 60 minutos. La dosis diaria total no debe exceder de 15-20 mg/kg/día.

En pacientes pediátricos la cantidad de líquido utilizado dependerá de la cantidad tolerada por el paciente.

Esta puede ser una cantidad suficiente para pasar la amikacina en un periodo de 30-60 minutos.

Los lactantes deberán recibir la venoclisis en un periodo de 1 a 2 horas. La amikacina no deberá mezclarse físicamente con otros medicamentos, pero puede ser administrada en forma separada de acuerdo con la dosis y vía de administración recomendadas.

**Estabilidad en líquidos I.V.:** BICLIN es estable por 24 horas a la temperatura del medio ambiente, a concentración de 0.25 y 5 mg/ml en las siguientes soluciones:

Dextrosa al 5%.

Dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.2%.

Dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.45%.

Cloruro de sodio al 0.9%.

Solución de Ringer lactada.

Nermosol-r con dextrosa al 5%.

En las soluciones anteriores con BICLIN a concentraciones de 0.25 y 5 mg/ml, y almacenadas por 60 días a 4°C y después colocadas a una temperatura de 25°C han sido útiles hasta 24 horas después.

A las mismas concentraciones las soluciones congeladas y almacenadas por 30 días a 15°C, y posteriormente descongeladas y colocadas a 25°C han sido útiles hasta 24 horas después. Los medicamentos parentales deberán inspeccionarse visualmente en busca de partículas suspendidas y alteración de la coloración, antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

No se recomienda premezclarlo con otros medicamentos, por lo tanto se recomienda su administración separadamente.

Debido a la potencial toxicidad de los aminoglucósidos, “las recomendaciones de dosis fijas” que no están basadas en peso corporal no son recomendables. Por lo tanto, es esencial calcular la dosis para fijar las necesidades para cada paciente.



# VANCOMICINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Farmacocinética: La vancomicina se absorbe por vía oral.

Se administra por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas. La inyección intramuscular es dolorosa.

En los pacientes con función renal normal, la venoclisis de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) en el transcurso de 60 minutos, produce concentraciones plasmáticas de unos 63 mg/litro inmediatamente después de completar la venoclisis, concentraciones plasmáticas medias de unos 23 mg/litro 2 horas después de la venoclisis y concentraciones plasmáticas medias de unos 8 mg/litro a las 11 horas de haber terminado la venoclisis.

La venoclisis de dosis múltiples de 500 mg durante 30 minutos, produce concentraciones plasmáticas medias de unos 49 mg/litro al completar la venoclisis, concentraciones plasmáticas medias de unos 19 mg/litro 2 horas después de venoclisis. Las concentraciones plasmáticas durante la venoclisis de dosis múltiples, son similares a las logradas después de una dosis única.

El promedio del tiempo de eliminación de la vancomicina del plasma sanguíneo es de 4 a 6 horas en los pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 75% de una dosis administrada de vancomicina se excreta en la orina por filtración glomerular.

La depuración plasmática media es de unos 0.058 litros/kg/hora y la depuración renal media es de unos 0.048 litros/kg/hora. La difusión renal demora la excreción de la vancomicina. En los pacientes anéfricos, el promedio de la vida media de eliminación es de 7.5 días. El coeficiente de distribución oscila entre 0.3 y 0.43 litros/kg. No hay metabolismo aparente del medicamento.

Aproximadamente el 60% de una dosis intraperitoneal de vancomicina administrada durante la diálisis peritoneal se absorbe sistemáticamente en 6 horas. Se logran concentraciones séricas de unos 10 mg/litro por inyección intraperitoneal de 30 mg/kg de vancomicina. Aunque la vancomicina no se elimina efectivamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal, ha habido reportes de depuración de vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración. La depuración renal y sistemática total de vancomicina puede estar disminuida en las personas de edad.

La fijación de la vancomicina con la proteína seria humana es aproximadamente de 55%, media por ultra filtración a concentraciones séricas de vancomicina de 10 a 100 mg/litro.

Después de la administración intravenosa de clorhidrato de vancomicina, se hallan concentraciones inhibitorias en los líquidos pleural, pericárdico, ascítico y sinovial, en la orina, en el líquido de diálisis peritoneal y en el tejido del apéndice auricular. El clorhidrato de vancomicina no pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges normales, pero pasa si las meninges están inflamadas.

Farmacodinamia: La acción bacteriana de la vancomicina se debe principalmente a la inhibición de la biosíntesis de la pared celular. Además, la vancomicina afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y también inhibe la síntesis del ácido ribonucleico. No hay resistencia cruzada entre la vancomicina y otros antibióticos.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

El clorhidrato de vancomicina está indicado para el tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la metilicina (resistentes al betalactam).

También está indicado en los pacientes alérgicos a la penicilina o en aquellos que no pueden recibir otros medicamentos o que han dejado de responder a los mismos, incluso las penicilinas o cefalosporinas, así como en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros medicamentos antimicrobianos.

El clorhidrato de vancomicina está indicado para el tratamiento inicial cuando se sospecha que la infección se debe a estafilococos resistentes a la metilicina. Sin embargo, tan pronto se disponga de los resultados de las pruebas de susceptibilidad, el tratamiento debe ajustarse de acuerdo con dichos resultados.

El clorhidrato de vancomicina es eficaz en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica. Su eficiencia ha sido documentada en otras infecciones debidas a estafilococos, incluso septicemia, infecciones óseas, infecciones de las vías respiratorias inferiores e infecciones cutáneas y de las estructuras cutáneas. Cuando las infecciones estafilocócicas son purulentas y están localizadas, los antibióticos se usan como coadyuvantes de las medidas quirúrgicas apropiadas.

El clorhidrato de vancomicina es eficaz solo o en combinación con un amino glucósido en el tratamiento de la endocarditis causada por *S. Viridans* o *S. bovis*. En la endocarditis causada por entero cocos (o. Ej. *E. Faecalis*), el clorhidrato de vancomicina es eficaz únicamente en combinación con un amino glucósido.

El clorhidrato de vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difterioide. El clorhidrato de vancomicina se usa en combinación con rifampicina, un amino glucósido, o ambos, en la endocarditis de válvula protética de comienzo precoz causada por *S. epidermitis* o difteroides.

Deben obtenerse muestras para cultivos bacteriológicos para aislar e identificar los microorganismos causantes y para determinar su susceptibilidad al clorhidrato de vancomicina.

La forma parenteral del clorhidrato de vancomicina puede administrarse por vía oral en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa relacionada con el uso de antibióticos, producida por *C. Difficile*. La administración parenteral del clorhidrato de vancomicina sola es de beneficio no comprobado en este proceso.

El clorhidrato de vancomicina no es eficaz por vía oral contra otros tipos de infecciones.

Aunque no se han realizado estudios controlados de eficacia clínica. La American Heart Association (Asociación Norteamericana de Cardiología) y la American Dental Association (Asociación Dental Norteamericana) han sugerido usar vancomicina en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina que presentan cardiopatía congénita o reumática u otras cardiopatías valvulares adquiridas, cuando dichos pacientes se someten a procedimientos odontológicos o procedimientos quirúrgicos del aparato respiratorio superior.

NOTA: Al seleccionar antibióticos para la prevención de la endocarditis bacteriana, el médico o dentista debe leer completa la declaración conjunta de la American Heart Association (Asociación Norteamericana de Cardiología) y de la American Dental Association (Asociación Dental Norteamericana).

# CONTRAINDICACIONES

El clorhidrato de vancomicina está contraindicado en los pacientes que se sabe son hipertensibles a este antibiótico.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### INTRAVENOSA.

Los efectos relacionados con la infusión están relacionados tanto con la concentración como con la velocidad de administración de vancomicina. Se recomiendan concentraciones no mayores de mg/ml y velocidades que excedan los mg/minuto en adultos (véase también las recomendaciones específicas para las distintas edades). En pacientes seleccionados que requieran restricción de líquidos, se puede usar una concentración de mg/ml; el uso de concentraciones tan elevadas puede aumentar el riesgo de efectos relacionados con la infusión. Sin embargo, puede ocurrir efectos relacionados con la infusión a cualquier velocidad o concentración.

Pacientes con función renal normal:

**Adultos:** La dosis intravenosa diaria habitual es de 2 g, divididos en dosis de 500 mg cada 6 horas o de 1 g cada 12 horas. Cada dosis debe administrarse a no más de 10 mg/ minuto o por lo menos en el transcurso de 60 minutos.

Escójase el periodo que sea más largo. Otros factores relacionados con el paciente, como edad u obesidad, pueden requerir la modificación de la dosis usual diaria.

**Niños:** La dosis intravenosa diaria usual de clorhidrato de vancomicina es de 10 mg/kg por dosis, administrada cada 6 horas. Cada dosis debe administrarse por lo menos en el transcurso de 60 minutos.-

**Lactantes o neonatos:** En los neonatos y lactantes menores la dosis total diaria intravenosa puede ser más baja. Se recomienda una dosis inicial de 15 mg/kg, seguida por 10 mg/kg cada 12 horas en la primera semana de vida y cada 8 horas de ahí en adelante, hasta el mes de edad. Cada dosis debe administrarse en el transcurso de 60 minutos. En estos pacientes es justificable determinar con frecuencia las concentraciones séricas de clorhidrato de vancomicina.

**Pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada:** Es necesario hacer ajustes en la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los prematuros y en las personas de edad avanzada, tal vez sea necesario reducir la dosis en un grado mayor que el que se esperaba debido a la disminución de la función renal. La determinación de las concentraciones séricas de vancomicina puede ser útil para llevar el tratamiento al máximo, especialmente en los pacientes gravemente enfermos con cambios en la función renal.

Las determinaciones de las concentraciones séricas de vancomicina pueden llevarse a cabo por ensayo microbiológico, radioinmunoensayo, de polarización de fluorescencia, inmunoensayo de fluorescencia o cromatografía líquida de alta presión.

En la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal, el cálculo de la dosis puede hacerse empleando el siguiente cuadro si la depuración de creatinina puede medirse o calcularse con exactitud. La dosis diaria de clorhidrato de vancomicina en mg es unas 15 veces la filtración glomerular en ml/min (véase el cuadro a continuación)

Cuadro posológico para la vancomicina en pacientes con insuficiencia renal  
(Adaptado de Moellering y col.<sup>5</sup>)

Depuración de creatinina ml/min	Dosis de vancomicina Mg/24 horas

100	1,5448
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dosis inicial no debe ser menor de 15 mg/kg aun en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

El cuadro no es válido para los pacientes funcionalmente anéfricos. A tales pacientes se les debe administrar una dosis inicial de 15 mg/kg de peso corporal para lograr con prontitud concentraciones séricas terapéuticas. La dosis que se requiere para mantener concentraciones estables es de 1.9v mg/kg/24 horas. En los pacientes con marcada insuficiencia renal puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento individuales de 250 a 1,000 mg, en una dosis cada varios días en vez diariamente. En los casos de anuria se ha recomendado administrar una dosis de 1,000 mg cada 7 a 10 días.

Cuando sólo se sabe la concentración de creatinina sérica, puede emplearse la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) para calcular la depuración de creatinina. Las depuraciones de creatinina calculadas (ml/min) son tan solo estimados. La depuración de creatinina debe medirse con prontitud.

**Hombres:  $\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})$**

---

**$72 \times \text{concentración de creatinina sérica (mg/dl)}$**

**Mujeres: 1.85 x el valor de arriba.**

La creatinina sérica debe representar un estado estable de función renal o si no el valor estimado de depuración de creatinina no es valido. Tal depuración calculada es una estimación excesiva de la depuración renal en pacientes con procesos: (1) caracterizados por función renal disminuida, como choque, insuficiencia cardiaca grave u oliguria; (2) en los cuales no hay una relación normal entre la masa muscular y el peso corporal total, como pacientes obesos o pacientes con hepatopatía, edema o ascitis; y (3) pacientes debilitados, mal nutridos o inactivos.

Todavía no se ha determinado la inocuidad y eficacia de la administración de vancomicina por intratecal (intralumbar o intraventricular).

El método de administración recomendado es de infusión intermitente.

Preparación y estabilidad: Al momento de su empleo, agréguese 10 ml de agua estéril para inyección al frasco que contiene 500 mg o 20 ml de agua estéril para inyección al frasco de 1 g de polvo seco y estéril de vancomicina. Los frascos reconstruidos de esta manera tienen una solución de 50 mg/ml. Debe diluirse aún más antes de usarla.

Después de reconstruidos, los frascos se pueden conservar en el refrigerador durante 14 días sin pérdida significativa de su potencia. La solución reconstruida que contiene 500 mg de vancomicina debe diluirse con cuando menos 100 ml de diluyente. La solución reconstruida que contiene 1 g de vancomicina debe diluirse cuando menos con 200 ml de diluyente. La dosis deseada, diluida de esta manera, debe administrarse por lo menos durante 60 minutos.

Compatibilidad con otros medicamentos y soluciones intravenosa: Las soluciones diluidas con solución de dextrosa al 5% o con solución de cloruro de sodio al 0.9% se pueden conservar en el refrigerador durante 14 días sin pérdida significativa de su potencia. Las soluciones diluidas con los siguientes líquidos para infusión pueden conservarse en el refrigerador durante 96 horas.

- Solución de dextrosa al 5%.



- Solución de dextrosa al 5% solución de cloruro de sodio al 0.9%.
- Solución de Ringer con lactato.
- Solución de Ringer con lactato o solución de dextrosa al 5%.
- Normosol<sup>MR</sup> y dextrosa al 5%.
- Solución de cloruro de sodio al 0.9%.
- Isolyte<sup>MR</sup> E.

- **Solución de Ringer con acetato.**

La solución de vancomicina tiene pH bajo y puede causar inestabilidad química o física cuando se mezcla con otros compuestos.

Los medicamentos parenterales deben examinarse visualmente en cuanto a la presencia de partículas de materia y decoloración antes de usarlos, siempre que la solución o el recipiente lo permitan.

Para administración oral: El clorhidrato de vancomicina por vía oral se usa para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos, ocasionada por *C. Difficile* y para la enterocolitis estafilocócica.

El clorhidrato de vancomicina no es eficaz por vía oral contra otro tipo de infecciones. La dosis diaria total habitual para adultos es de 500 mg a 2 g administrados en 3 o 4 dosis fraccionadas durante 7 a 10 días. La dosis diaria total en niños es de 40 mg/kg de peso corporal en 3 o 4 dosis fraccionadas durante 7 a 10 días. La dosis diaria total no deberá exceder los 2 g. La dosis apropiada puede ser diluida en 1 onza de agua y darse a beber al paciente. Se pueden agregar jarabes saborizantes comunes a la solución para mejorar el sabor para la administración oral. La solución diluida puede ser administrada a través de una sonda nasogástrica.

# CEFTRIAXONA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

ROCEPHIN® (la ceftriaxona), es un antibiótico cefalosporínico de amplio espectro y acción prolongada, de uso parenteral, actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Incluye en su espectro bacterias tanto grampositivas como gramnegativas y es altamente estable frente a betalactamasa. Sus propiedades farmacocinéticas (unión a proteínas y vida media de eliminación) le confieren la particularidad de poderse administrar una sola vez al día, brindando una óptima ecuación costo/beneficio en sus indicaciones.

**Absorción:** La concentración plasmática máxima tras una única dosis. I.M. de 1.0g es de unos 81 mg/l y se alcanza al cabo de 2-3 horas de la administración. Tras la administración I.M. el -área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo es equivalente al obtenido tras la administración I.V. de una dosis equivalente, lo cual indica una biodisponibilidad del 100% para la ceftriaxona por vía I.M.

**Distribución:** El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 l.

La ceftriaxona ha demostrado una excelente penetración en los tejidos y en los líquidos corporales con dosis de 1-2 g. En más de 60 tejidos o líquidos corporales (p.ej. pulmón, corazón, hígado y vías biliares, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, secreción prostática y líquido sinovial) se detectan durante más de 24 horas concentraciones muy superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de los gérmenes patógenos.

Administrada por vía I.V. la ceftriaxona se difunde rápidamente por el líquido intersticial, donde alcanza concentraciones bactericidas frente a las bacterias sensibles durante 24 horas.

Concentración tras 1g de ROCEPHIN® (mg/l).

Concentraciones séricas.

Concentraciones en líquido intersticial (modelo de la ampolla cutánea).

Fijación a proteínas.

La ceftriaxona se une a la albúmina de forma reversible. Esta unión a proteínas es inversamente proporcional a la concentración; así se pasa de una fijación del 95% con concentraciones plasmáticas < de 100 mg/l a una fijación del 85% con concentración de 300 mg/l. Debido a su menor contenido de albúmina, la proporción de ceftriaxona libre es mayor en el líquido intersticial que en el plasma.

**Penetración en tejidos especiales:** La ceftriaxona atraviesa las meninges inflamadas de los recién nacidos, los lactantes y los niños: se obtienen concentraciones superiores a 1.4 mg/l en el LCR a las 24 horas de una inyección I.V. de ROCEPHIN® en dosis de 50 mg/kg (recién nacidos) y 100 mg/kg (lactantes). La concentración máxima en el LCR se alcanza al cabo de 4 horas de inyección I.V. con un valor medio de 18 mg/l.

La concentración media en el LCR es de 17% de la concentración plasmática en los pacientes con meningitis bacteriana, y de un 4% en los pacientes con meningitis aséptica.

En los adultos con meningitis, la administración de 50 mg/kg da lugar al cabo de 2 a 24 horas, a concentraciones en el LCR varias veces superiores a la concentración mínima inhibitoria para las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis.

La ceftriaxona atraviesa también la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

**Metabolismo:** La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente; únicamente la flora intestinal transforma este fármaco en metabolitos inactivos.

**Eliminación:** El aclaramiento plasmático total es de 10-22 ml/min. El aclaramiento renal es de 5-12 ml/min. La ceftriaxona se excreta de forma inalterada, en un 50-60% por la orina y en un 40-50% por la bilis. La semivida de eliminación es en los adultos de unas 8 horas.

**Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:** En los recién nacidos se recoge en la orina aproximadamente un 70% de la dosis. En los recién nacidos de menos de 8 días y en los ancianos de más de 75 años la semivida media de eliminación suele ser unas dos veces mayor que en los adultos jóvenes.

En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas se altera, y la semivida de eliminación aumenta muy poco debido a un proceso de compensación. Si solamente está afectada la función renal, la eliminación biliar de la ceftriaxona aumenta; si solamente está afectada la función hepática, la eliminación renal aumenta. Su vida media es de 8 horas (en niños < 1 semana y en ancianos > 75 años aumenta aproximadamente al doble).

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ROCEPHIN® es un antibiótico betalactámico de amplio espectro y acción prolongada. Indicado en el tratamiento de:

- Sepsis.
- Meningitis.
- Borreliosis de Lyme diseminada (fase precoz y tardía de la enfermedad).
- Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones gastrointestinales o de las vías biliares).
- Infecciones de los huesos, las articulaciones, los tejidos blandos o la piel, heridas infectadas.
- Infecciones en pacientes con disminución de los mecanismos de defensa.
- Infecciones urinarias y renales.
- Infecciones respiratorias (sobre todo neumonías) e infecciones ORL.
- Infecciones genitales, incluida la gonorrea.
- Profilaxis perioperatoria de las infecciones.

**Microbiología:** ROCEPHIN® es generalmente activo contra las siguientes bacterias:

**Aerobios grampositivos:** *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pyogenes* [B-hemolítico, grupo A], *Streptococcus agalactiae* B-hemolítico, grupo B), estreptococos B-hemolíticos (otros grupos), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Nota:** Los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. Por lo general *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

**Aerobios gramnegativos:** *Acinetobacter wolffi*, *Acinetobacter anitratus* (sobre todo *A. Baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, bacterias del tipo *Alcaligenes*, *Borrelia burgdorferi*, material *Capnocytophaga*, *Citrobacter diversus* (incluido *C. Amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*

*Enterobacter cloacae*\*, otras especies del material *Enterobacter*\*, *Haemophilus ducreyi*, *Hemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hemophilus infuenzae*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (antiguamente *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, otras especies del material *Moraxella*, *Morgaxella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Niesseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabili*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*, material *Pseudomonas*, *Providencia rettgeri*, otras especies del material *Providencia*, *Salmonella typhi*, especies no tifoideas del material *Salmonella*, *Serratia marcescens*, otras especies del material *Serrratia*, material *Shigella*, material *Vibrio*, *Yersinia enterocolitica*, otras especies del material *Yersinia*.

\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido fundamentalmente a la producción de una *B*-lactamasa codificada cromosómicamente.

\*\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido a la producción de una *B*-lactamasa de amplio espectro mediada por plásmidos.

**Nota:** Muchas de las cepas de los microorganismos mencionados, que son multirresistentes a otros antibióticos (p. Ej. Aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas clásicas y aminoglucósidos), son sensibles a la ceftriaxona.

*Treponema pallidum* es sensible *in vitro* y en los experimentos con animales.

Las investigaciones clínicas indican que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con ceftriaxona. Con unas pocas excepciones, los aislamientos clínicos de *P. Aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

**Nota:** Muchas cepas de bacterias aerobias que son resistentes a otros antibióticos (penicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, aminoglucósidos) son sensibles a la ceftriaxona.

**Bacterias anaerobias:** Material *Bacteriodes* (especies sensibles a la bilis)\*, material *Clostridium* (excepto *C. Difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, otras especies del material *Fusobacterium*, *Gaffkya anaeróbica* (antiguamente *Peptococcus*), material *Peptostreptococcus*. *Clostridium difficile* es resistente.

\* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido a la producción de *B*-lactamasa.

**Nota:** Muchas cepas de *Bacteroides* productoras de *B*-lactamasas (sobre todo *B. Fragilis*) son resistentes.

La sensibilidad a la ceftriaxona puede determinarse mediante la prueba de difusión en disco o pruebas de dilución en agar o en caldo, con técnicas estandarizadas de determinación de la sensibilidad, como las recomendadas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). El NCCLS ha publicado los siguientes valores límite para la ceftriaxona.

	Sensible	Moderadamente sensible	Resistente
Prueba de dilución Concentraciones inhibitorias en mg/l	< 8	16-32	> 64
Prueba de difusión (disco con 30 mcg de ceftriaxona) diámetro de la zona de inhibición en mm.	> 21	20-14	< 13

En todos los microorganismos debe ensayarse el disco con ceftriaxona, ya que las pruebas *in vitro* han demostrado que puede ser activo frente a algunas cepas resistentes a discos con otras cefalosporinas.

En los laboratorios que no utilicen habitualmente las recomendaciones del NCCLS, pueden seguirse otras normas alternativas de valoración de la sensibilidad bien estandarizadas (p. ej. DIN, ICS, etc.).

## CONTRAINDICACIONES

ROCEPHIN® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas. Conviene tener presente la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas en pacientes alérgicos a la penicilina.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

ROCEPHIN® se administra una vez cada 24 horas.

Perfil del paciente o indicaciones especiales	Dosificación por día	
	Habitual	Máxima
Recién nacidos a 2 semanas > 2 semanas a 12 años > 12 años o > 50 kg. adultos y ancianos	20-50 mg/kg 20-80 mg/kg	50 mg/kg 80 mg/kg
<b>Insuficiencia renal:</b> <b>Depuración de creatinina:</b>		
> 10 ml/minuto	1-2 g	4 g.
< 10 ml/minuto*	1-2 g	2 g.
Meningitis en niños	Inicial 100 mg/kg y reducir según la sensibilidad del germen.	4 g.
Profilaxis quirúrgica	<b>1-2 g, 30-90 minutos antes de la cirugía.</b>	



Gonorrea	500 mg I.M. en una sola administración.
----------	---

\* Sólo cuando coexista insuficiencia hepática o haya duda al respecto.

La duración del tratamiento es variable dependiendo de la respuesta. Hay presentación especial para cada vía de administración: I.M. e I.V.

**Modo de empleo:**

**I.M.:** Disolver 500 mg o 1 g en 2 ml o 3.5 ml, respectivamente, de solución de lidocaina al 1%. Conviene no aplicar más de 2 g en cada glúteo al día. La solución de lidocaina nunca debe administrarse I.V.

**I.V. directa:** Disolver 500 mg o 1 g en 5 ml o 10 ml, respectivamente, de solución inyectable y aplicarlo lentamente en la vena (2-4 minutos).

**I.V. por infusión:** Disolver 500 mg o 1 g en aproximadamente 40 ml de cualquiera de las siguiente soluciones libres de calcio: cloruro de sodio al 0.45 o 0.9%, con o sin dextrosa al 5%, glucosada al 2.5, 5 ó 10%.

La infusión se pasará de 5 a 15 minutos. Dosis mayores a 2g en adultos y de 50 mg/kg en niños, deben administrarse por infusión I.V. en las soluciones mencionadas y transfundirse en no menos de 30 minutos.

La solución se mantiene estable por lo menos 24 horas a temperatura ambiente y por 72 horas a +5°C; sin embargo, se recomienda que, una vez preparada, la solución sea usada tan pronto sea posible.

# NORFLOXACINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

NOROXIN es absorbido rápidamente después de su administración por vía oral. En voluntario sanos se absorbe por lo menos 30-40% de la dosis administrada por vía oral, lo cual produce una concentración sérica de 1.5 mcg/ml alrededor de una hora después de administrar una dosis de 400 mg. La semivida plasmática de NOROXIN es, en promedio, de tres a cuatro horas y es independiente de la dosis administrada.

Las siguientes son las concentraciones medias de norfloxacin en diversos líquidos y tejidos del organismo una a cuatro horas después de administrar la segunda de dos dosis de 400 mg (excepto en los casos que se indican):

Parénquima renal	7.3 mcg/g
Próstata	2.5 mcg/g
Semen	2.7 mcg/ml
Testículo	1.6 mcg/g
Utero/cuello	3.0 mcg/g
Vagina	4.3 mcg/g
Trompa de Falopio	1.9 mcg/g
Vesícula biliar	1.8 MCG/G (4-6 horas después de una sola dosis de 400 mg)
Bilis	6.9 mcg/ml (después de dos dosis de 200 mg)

La norfloxacin se elimina por transformación metabólica, excreción biliar y excreción renal. A las 12, 24 y 48 horas de administrar una sola dosis de 400 mg de NOROXIN, se encontraron en las heces actividades antimicrobianas

medias equivalentes, respectivamente, a 278, 773 y 82 mcg de norfloxacina por g de heces.

La excreción renal se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular neta, como demuestra el alto índice de depuración renal (aproximadamente 275 ml/min). En voluntarios sanos, después de una sola dosis de 400 mg las concentraciones urinarias llegan a 200 mcg/ml o más y se mantienen más altas de 30 mcg/ml durante 12 horas por lo menos. En las primeras 24 horas se recupera de la orina 33 a 48% de la dosis administrada.

En voluntarios sanos de edad avanzada (de 65 a 75 años y con función renal normal para su edad), la norfloxacina se elimina más lentamente debido a la ligera disminución de la función renal. La absorción del medicamento no se modifica, pero su semivida efectiva en esas personas es de 4 horas.

En pacientes con depuración de la creatinina mayor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la eliminación de la norfloxacina después de una dosis única de 400 mg es semejante a la de sujetos sanos. mientras que con una depuración de la creatinina menor que ésta, la eliminación renal de la norfloxacina disminuye considerablemente y su semivida efectiva en el suero es de 8 horas aproximadamente. Su absorción no parece ser afectada por la disminución de la función renal.

La norfloxacina se encuentra en la orina como tal y en forma de seis metabolitos activos de menor potencia antimicrobiana. El compuesto original constituye más de 70% del total excretado. La potencia bactericida de NOROXIN no es afectada por el pH de la orina.

La proporción de norfloxacina que se une a las proteínas plasmáticas es menor del 15%.

# INDICACIONES TERAPÉUTICAS

NOROXIN<sup>®</sup> es un agente bactericida de amplio espectro indicado para:

## El tratamiento de:

- Infecciones de las vías urinarias superiores o inferiores, ya sean complicadas o no complicadas, agudas o crónicas. Estas infecciones incluyen cistitis, pielitis, cistopielitis, pielonefritis, prostatitis crónica, epididimitis, y las asociadas con operaciones urológicas, vejiga neurógena o nefrolitiasis, causadas por bacterias sensibles a NOROXIN<sup>®</sup>.
- Gastroenteritis bacteriana aguda causada por gérmenes sensibles a su acción.
- Uretritis, faringitis, proctitis o cervicitis causadas por gonococos productores o no productores de penicilinasa.
- Fiebre tifoidea.

Se han tratado con éxito con las dosis usuales de NOROXIN<sup>®</sup> infecciones causadas por gérmenes multirresistentes.

## La profilaxis de:

- \* Infecciones en pacientes con neutropenia intensa. (En los ensayos clínicos se definió como "neutropenia intensa" un número de neutrófilos  $\leq 100/\text{mm}^3$  durante una semana o más). NOROXIN<sup>®</sup> suprime la flora intestinal aerobia endógena que puede causar infecciones en pacientes con neutropenia (por ejemplo, pacientes leucémicos que están recibiendo quimioterapia).
- \* Gastroenteritis bacteriana.

NOROXIN<sup>®</sup> (norfloxacina, MSD) es un agente antibacteriano derivado del ácido quinolincarboxílico, que se administra por vía oral.

**Microbiología:** NOROXIN™ tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias patógenas aerobias, tanto grampositivas como gramnegativas. El átomo de flúor en posición 6 aumenta su potencia contra las gramnegativas, y el radical piperacina en posición 7 le confiere actividad contra *Pseudomonas*.

NOROXIN™ es bactericida porque inhibe la síntesis bacteriana de ácido desoxirribonucleico (ADN). A nivel molecular se le han atribuido tres efectos específicos en células de *Escherichia coli*:

1. Inhibición de la reacción de superenrollado del ADN, que depende del trifosfato de adenosina y es catalizada por la ADN-girasa.
2. Inhibición de la relajación del ADN superenrollado.
3. Inducción del rompimiento del ADN de doble filamento.

La resistencia bacteriana a la norfloxacina por mutación espontánea es rara (frecuencia de  $10^{-9}$  a  $10^{-12}$ ). Durante el tratamiento con norfloxacina, las bacterias patógenas han desarrollado resistencia a ella en menos de 1% de los pacientes tratados. Las bacterias con mayor desarrollo de resistencias son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp.*, enterococos y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Debido a su estructura específica, NOROXIN™ es generalmente activo contra gérmenes resistentes a otros ácidos orgánicos, como nalidixico, oxolinico, pipemídico, cinoxacina y flumequina. Las bacterias resistentes a la norfloxacina *in vitro* también son resistentes a esos ácidos orgánicos, y los estudios preliminares sugieren que generalmente también lo son a pefloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina y enoxacina. No hay resistencia cruzada entre la norfloxacina y otros antibacterianos estructuralmente no relacionados con ella, como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, aminociclitoles, sulfonamidas, 2,4-diaminopirimidinas, o combinaciones de ellos (por ejemplo, cotrimoxazol).

El análisis de la experiencia clínica global con NOROXIN™ revela una gran correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* y su eficacia bacteriológica y clínica en seres humanos.

NOROXIN™ es activo *in vitro* contra las siguientes bacterias

## **Bacterias encontradas en infecciones del aparato urinario:**

### **Enterobacteriáceas:**

#### **Citrobacter sp**

*Citrobacter diversus*

#### **Citrobacter freundii**

*Edwardsiella tarda*

*Enterobacter sp*

#### **Enterobacter aerogenes**

*Enterobacter agglomerans*

*Enterovacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Afnia alvei*

*Klebsiella sp*

#### **Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae*

#### **Morganella morganii**

*Proteus sp* (indolpositivos)

*Proteus mirabilis*

#### **Proteus vulgaris**

*Providencia sp*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Serratia sp*

*Serratia marcescens*

### **Pseudomonadáceas:**

*Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas cepacia*

*Pseudomonas fluorescens*

*Pseudomonas stutzeri*

### **Otras:**

*Flavobacterium sp*

### **Cocos grampositivos:**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus sp*

*Staphylococcus coagulasa-negativos*

*Staphylococcus aureus*

**(incluyendo las cepas productoras de penicilinas y la mayoría de las resistentes a la meticilinas)**

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus* grupo G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus* grupo *viridans*

**Bacterias asociadas con gastroenteritis aguda:**

*Aeromonas hydrophila*

*Shigella* sp.

*Shigella boydii*

*Campylobacter fetus* sub. *Jejuni*

*Shigella dysenteriae*

*Escherichia coli* enterotoxigénica

*Shigella flexneri*

*Plesiomonas shigelloides*

*Shigella sonnei*

*Salmonella* sp

*Vibrio cholerae*

*Salmonella typhi*

*Vibrio*

*Parahaemolyticus*

*Yersinia*

*Enterocolitica*

Además NOROXIN<sup>®</sup> es activo contra *Bacillus cereus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus ducreyi*.

NOROXIN<sup>®</sup> no es activo contra gérmenes anaerobios como *Actinomyces sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Bacteroides sp.* y *Clostridium sp.* distintos del *C. perfringens*.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o a cualquier otro antibacteriano quinolínico.



## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

NOROXIN® debe tomarse con un vaso con agua al menos una hora antes o dos horas después de ingerir alimentos o leche.

Se debe determinar la sensibilidad a NOROXIN® del germen causante de la infección, pero se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de esa prueba.

Diagnóstico	Tratamiento	
	Dosificación	Duración
<b>Infecciones del aparato urinario.</b>	<b>400 mg dos veces al día.</b>	<b>7-10 días</b>
<b>Cistitis aguda no complicada.</b>	<b>400 mg dos veces al día.</b>	<b>3-7 días</b>
<b>Infección crónica recurrente del aparato urinario.*</b>	<b>400 mg dos veces al día.</b>	<b>Hasta 12 semanas **</b>
<b>Gastroenteritis bacteriana aguda.</b>	<b>400 mg dos veces al día.</b>	<b>5 días</b>
<b>Uretritis, faringitis, proctitis o cervicitis gonocócica aguda.</b>	<b>800 mg</b>	<b>Dosis única</b>
<b>Fiebre tifoidea.</b>	<b>400 mg tres veces al día.</b>	<b>14 días</b>

\* Si se logra controlar adecuadamente la infección en las cuatro primeras semanas de tratamiento, se puede reducir la dosificación a 400 mg al día.

\*\* En la prostatitis crónica ha resultado muy eficaz el tratamiento durante cuatro semanas.

#### Profilaxis

Enfermedad	Dosificación	Duración
Infecciones en neutropenia intensa.	400 mg tres veces al día.	Duración de la neutropenia intensa.*
Gastroenteritis bacteriana.	400 mg una vez al día.	Desde 24 horas antes hasta 48 horas después de estar en riesgo de contraer la infección.

\* Hasta ahora, no hay datos para recomendar este tratamiento profiláctico durante más de ocho semanas.

Deterioro renal: NOROXIN<sup>®</sup> es adecuado para el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con depuración de la creatinina menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pero que no requerían hemodiálisis, la semivida plasmática de la norfloxacin fue de 8 horas aproximadamente.

Los estudios clínicos mostraron que no había ninguna diferencia en el promedio de semivida de la norfloxacin entre los pacientes que tenían una depuración de la creatinina menor de 10 o de 10 a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Por lo tanto, la dosificación recomendada para esos pacientes es de una tableta de 400 mg una vez al día. A esta dosificación, las concentraciones de norfloxacin en los tejidos y líquidos apropiados del organismo son mayores que las concentraciones inhibitoras mínimas para la mayoría de los gérmenes patógenos sensibles a ella.

No hay datos suficientes para determinar la dosificación recomendable para tratar la gonorrea en pacientes con depuración de la creatinina de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o menos.

NOROXIN<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con fiebre tifoidea y depuración de la creatinina menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

# RIFAMPICINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

La **rifampicina** se absorbe bien del tractogastrointestinal y se distribuye ampliamente a todo el organismo. Las concentraciones pico se alcanzan en 2 a 4 horas.

La eliminación de la rifampicina se realiza principalmente por vía biliar/fecal (60 a 65%) el resto se excreta por la orina.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**Tuberculosis:** En todas sus formas, incluyendo casos recientes, crónicos y resistentes. La rifampicina siempre debe asociarse a por lo menos un fármaco antituberculoso.

**Lepra:** En el tratamiento de la lepra multibacilar y paucibacilar para provocar la conversión del estado infeccioso a un estado no infeccioso. La rifampicina siempre debe asociarse a por lo menos a un fármaco antileproso.

Portadores asintómicos de N. Meningitis:

Para eliminar los meningococos de la nasofaringe. Sin embargo la rifampicina no está indicada para el tratamiento de la infección meningocócica debido a la posibilidad de rápido desarrollo de gérmenes resistentes.

Portadores asintómicos de H. Influenzae: La rifampicina está indicada tanto en los portadores asintómicos de H. Influenzae como en la quimioprofilaxis de niños menores de 4 años que hayan estado expuestos al contagio con este germen.

**Brucelosis:** La rifampicina puede ser utilizada en el tratamiento de la brucelosis.

En tales circunstancias debe asociarse a doxiciclina.

Infecciones estafilocócicas severas y meticilino resistentes: La rifampicina puede emplearse en infecciones estafilocócicas graves y en meticilinorresistentes, siempre asociada a otro antibiótico apropiado.

**Otras infecciones:** Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la rifampicina como: estafilococos; estreptococos; N. Gonorrhoeae, Proteus spp., H. Influenzae; E. Coli; Legionela sp.

Para prevenir la aparición de organismos resistentes, la rifampicina deberá ser administrada siempre con otro agente antibacteriano hacia el cual el microorganismo sea susceptible.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a las rifamicinas.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:**

**Debe administrarse en ayunas.** al menos 30 minutos antes o 2 horas después de comer.

### **Adultos:**

**Tuberculosis:** Para el tratamiento de la tuberculosis, la rifampicina siempre debe ser administrada a razón de 10mg/kg diarios, sin exceder 600 mg/día, junto con mínimo un fármaco tuberculostático/tuberculicida más.

### **Quimioterapia de corto plazo**

**Fase inicial (2 meses):** Administrar isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina o etambutol diariamente o dos o tres veces por semana, bajo terapia de observación directa. En poblaciones con baja probabilidad conocida de resistencia a la isoniacida, un régimen inicial con menos de cuatro fármacos puede ser aceptable. Deberá consultarse a un médico experto en tuberculosis en caso de que el paciente permanezca sintomático o con esputo o cultivo positivo después de este periodo.

**Fase de continuación (4 meses o más):** Para organismos susceptibles, administrar isoniacida y rifampicina diariamente o 2 a 3 veces por semana bajo observación directa. Deberá consultarse a un médico experto en tuberculosis para el tratamiento de organismos resistentes a los fármacos administrados.

En general, la terapia contra tuberculosis debe tener una duración de 6 meses hasta que por lo menos hayan transcurrido 3 meses de conversión a cultivo negativo.

**Terapia a largo plazo:** Pacientes con organismos resistentes a los fármacos o con tuberculosis extrapulmonar pueden necesitar tratamientos más largos con otros esquemas de administración.

**Tuberculosis con infección por HIV:** El tratamiento debe tener una duración total de 9 meses o por lo menos 6 meses después de la conversión del cultivo.

**Lepra:** La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día en una sola toma. En la práctica se recomienda administrar 450 mg/ día a pacientes que pesan menos de 50 kg. y 600 mg/día a los que pesan 50 kg. o más. La rifampicina siempre debe asociarse a por lo menos un fármaco específico contra la lepra.

#### **Niños:**

**Tuberculosis:** Para el tratamiento de la tuberculosis, la rifampicina siempre debe ser administrada a razón de 10 a 20 mg/kg diarios, sin exceder 600 mg/día, junto con por lo menos otro fármaco tuberculostático/tuberculocida.

**Infecciones por estafilococos meticilinorresistentes:** 600-1.200 mg/día dividido en 2 a 4 dosis. La rifampicina debe asociarse siempre a por lo menos un antibiótico adecuado al germen específico.

Infecciones estafilocócicas severas: 600-1,200 mg/ día administrados cada 12 horas, por lo menos con otro antibiótico adecuado.

**Brucelosis:** 900 mg/día administrados diariamente al mediodía. La rifampicina siempre se debe asociar con doxiciclina (200 mg/día administrada con la cena), durante 45 días.

#### **Portadores de meningococos**

**Adultos:** Se recomienda administrar 600 mg/12 horas durante 2 días o 600 mg/día en una sola toma diaria durante 4 días consecutivos.

**Niños:** Mayores de 1 mes: 10 mg/kg/12 horas, durante 2 días o 1\*vez/día durante 4 días consecutivos.

Menores de 1 mes: 5 mg/kg/12 horas, durante 2 días o 1 vez/día durante 4 días consecutivos.

**Portadores de H. Influenzae:** Para los cohabitantes del mismo núcleo familiar expuestos a H. Influenzae y que estén en contacto con niños de 4 años de edad o menos, se recomienda que todos los miembros (incluyendo el niño), reciban rifampicina a razón de 20 mg/kg/día en una sola toma (dosis diaria máxima 600 mg), durante 4 días.

**Neonatos (1 mes):** 10 mg/kg/día durante 4 días

**Otras infecciones:** En el caso de otras infecciones causadas por gérmenes sensibles, administrar 600 a 1,200 mg/día divididos en 2 o 4 tomas según la gravedad de la infección. En casos de gonorrea puede utilizarse también la dosis única de 14,200 mg/día. Con el fin de prevenir la aparición de cepas mutantes resistentes, la rifampicina debe administrarse siempre con otro agente antibacteriano adecuado a la sensibilidad del o de los gérmenes presentes.



# CEFALOTINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

**Farmacocinética:** La cefalotina sódica es un antibiótico de amplio espectro para administración por vía parenteral. Después de la administración intramuscular de una dosis de 500 mg a voluntarios normales, el promedio de la concentración antibiótica máxima en el suero sanguíneo fue de 10 mcg/ml a la media hora; con una dosis de 1g, el promedio fue de unos 20 mcg/ml. Después de la administración de una dosis única de 1 g de cefalotina por vía intravenosa, las concentraciones sanguíneas han sido aproximadamente 30 mcg/ml a los 15 minutos.

Dichas concentraciones han variado de 3 a 12 mcg/ml a la hora de haber administrado el antibiótico y han disminuido a las 4 horas a aproximadamente 1 mcg/ml. Con la venoclisis continua, a razón de 500 mg/hora, se han obtenido concentraciones de 14 a 20 mcg/ml de suero sanguíneo. Las dosis de 2 g administradas por vía intravenosa en el curso de 30 minutos han producido concentraciones séricas de 80 a 100 mcg/ml a la media hora de haber administrado la venoclisis; las concentraciones variaron de 10 a 40 mcg/ml a la hora y de 3 a 6 mcg/ml a las 2 horas y después de 5 horas no eran medibles. Los riñones excretan del 60 a 70% de una dosis intramuscular durante las 6 primeras horas, lo cual redundo en altas concentraciones urinarias, como por ejemplo 800 mcg por ml de orina después de 500 mg y de 2,500 mcg/ml después de administrar 1 g. El probenecid retarda la excreción por los rúbulos renales y aumenta casi al doble las concentraciones máximas del antibiótico en el suero sanguíneo.

Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo hay variado de 0.4 a 1.4 mcg/ml en un niño y de 0.15 a 5 mcg/ml en adultos con procesos inflamatorios de las meninges. El antibiótico para fácilmente a otros líquidos del organismo, p. ej. Líquidos pleural, sinovial y ascítico. Los exámenes del líquido amniótico y de la sangre del cordón umbilical muestran que la cefalotina para rápido a través de la placenta.

Después de dosis intramusculares únicas de 1g de cefalotina, las concentraciones maternas máximas se alcanzaron entre 31 y 45 minutos después de la inyección. Las concentraciones máximas en los lactantes ocurrieron aproximadamente 15 minutos después. Todas las concentraciones plasmáticas en los lactantes estuvieron muy por debajo de las de las madres.

Las concentraciones obtenidas en el humor acuoso han sido un promedio de 0.5 mcg/ml a los 30 minutos de haber administrado una dosis única de 1g pro vía intravenosa. Se han hallado cantidades de dicho antibiótico en la bilis.

**Farmacodinamia:** La acción bactericida *in vitro* de la cefalotina se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular.

**Microbiología:** Si bien los estudios *in vitro* han demostrado la susceptibilidad a la cefalotina de la mayor parte de las cepas de los microorganismos mencionados a continuación, se desconoce la eficacia clínica para infecciones distintas de las incluidas en la sección sobre Indicaciones terapéuticas.

**Aerobios grampositivos:**

*Staphylococcus aureus*, incluyendo cepas productoras de betalactamasa.

*Staphylococcus epidermidis*, incluyendo cepas productoras de betalactamasa.

*Streptococcus pneumoniae*.

*Streptococcus pyogenes*.

**Aerobios gramnegativos:**

*Escherichia coli*.

*Haemophilus influenzae*.

Especies de *Klebsiella*.

*Proteus mirabilis*.

Especies de *Salmonella*.

Especies de *Shigella*.

Los estafilococos resistentes a la meticilina y a mayoría de las cepas de enterococos (*Enterococcus faecalis* [antes *Streptococcus faecalis*] y *Enterococcus faecium*) son resistentes a la cefalotina y a otras cefalosporinas. La cefalotina no es activa contra la mayoría de las cepas de especies de *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y *Providencia rettgeri*. No tiene actividad contra especies de *Serratia*, especies de *Pseudomonas* y especies de *Acinetobacter*.

### Pruebas de susceptibilidad:

**Técnicas de difusión:** Los métodos cuantitativos que requieren la medición de zonas de diámetro proporcionan el estimado más preciso de susceptibilidad antibiótica. Uno de estos procedimientos (1) estandarizados que se ha recomendado para uso con discos, es la prueba de susceptibilidad de los microorganismos a la cefalotina que emplea el disco de 30 mcg de cefalotina. La interpretación incluye la correlación de los diámetros obtenidos en la prueba con discos con la concentración inhibitoria mínima (CIM) para cefalotina.

Los reportes del laboratorio que proporcionen los resultados de la prueba estandarizada de susceptibilidad con un disco de 30 mcg de cefalotina se debe interpretar de acuerdo con los siguientes criterios.

Zona de diámetro (mm)	Interpretación
$\geq 18$	Susceptible
15-17	Moderadamente susceptible
$\leq 14$	Resistente

Un reporte de "susceptible" indica que es probable que el patógeno sea inhibido por niveles sanguíneos generalmente alcanzables. Un reporte de "moderadamente susceptible" sugiere que el microorganismo será susceptible si se emplean dosis elevadas o si la infección está limitada a tejidos y líquidos, en los cuales se alcanzan niveles antibióticos altos. Un reporte de "resistente" indica que es poco probable que las concentraciones alcanzables sean inhibitorias y se debe seleccionar otro tratamiento.

Los procedimientos estandarizados requieren el uso de microorganismos de control para el laboratorio. El diseño de 30 mcg de cefalotina debe dar los siguientes diámetros de zona:

Organismo	Zona de diámetro (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	17-22
<i>S. aureus</i> ARCC 25923	29-37

**Técnicas de dilución:** Se emplea un método de dilución estandarizado (2) en caldo, agar o microdilución, o bien su equivalente con polvo de cefalotina.

Los valores de CIM obtenidos se deben interpretar de acuerdo con los siguientes criterios:

<b>CIM (mcg/ml)</b>	<b>Interpretación</b>
≤ 8	Susceptible
16	Moderadamente susceptible
≥ 32	Resistente

Al igual que las técnicas de difusión estandarizadas, los métodos de dilución requieren el uso de microorganismos de control para el laboratorio. El polvo de cefalotina estándar debe proporcionar los siguientes valores de CIM:

<b>Organismo</b>	<b>CIM</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.12-0.5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4-16
<i>S. faecalis</i> ATCC 29212	8-32

## **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

Se deben hacer estudios de cultivos y de susceptibilidad. El tratamiento se puede instituir antes de que se obtengan los resultados de los estudios de susceptibilidad.

Infecciones del aparato respiratorio causadas por *S. pneumoniae*, estafilococos (productores y no productores de penicilinas), *S. pyogenes*, especies de *Klebsiella* y *H. Influenzae*.

Infecciones anaeróbicas (abscesos pulmonares o neumonía) debidas a las especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus* y especies de *Bacteroides* (*B. Fragilis* es relativamente resistente).

Infecciones de la piel y tejido subcutáneo, incluso peritonitis, causadas por estafilococos (productores y no productores de penicilinas), *S. pyogenes*, *E. Coli*, *P. mirabilis* y especies de *Klebsiella*.

Infecciones del aparato genitourinario causadas por *E. Coli*, *P. mirabilis* y especies de *Klebsiella*.

Septicemia, incluso endocarditis causada por *S. pneumoniae*, estafilococos (productores y no productores de penicilinas), *S. pyogenes*, *S. viridans*, *E. Coli*, *P. mirabilis* y especies de *Klebsiella*.

Infecciones gastrointestinales causadas por las especies *Salmonella* y *Shigella*.

Meningitis causada por *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, y estafilococos (productores y no productores de penicilinas)

Nota: Como es el líquido cefalorraquídeo sólo se encuentran concentraciones bajas de cefalotina, no se puede confiar en este medicamento para el tratamiento de la meningitis y no debe recomendarse para ese fin. Sin embargo, la cefalotina ha demostrado ser eficaz en un número de casos de meningitis y su administración puede considerarse en aquellas raras circunstancias en las cuales no se pueden administrar otros antibióticos más eficaces en dicho proceso.

Infecciones de los huesos y las articulaciones causadas por estafilococos (productores y no productores de penicilinas).

La administración de cefalotina como medida profiláctica antes, durante y después de las intervenciones quirúrgicas puede reducir significativamente la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en sitios contaminados o que se pueden contaminar. Dicho uso perioperatorio de la cefalotina también puede ser eficaz en los pacientes operados en los cuales una infección en el sitio operatorio representaría un grave riesgo, p. ej. durante cirugía cardíaca a cielo abierto y artroplastia protésica.

La administración postoperatoria de la cefalotina debe ser discontinuada después de 24 horas a menos que el paciente presente signos de infección, en cuyo caso se deben efectuar cultivos e instituir el tratamiento apropiado (Véase Dosis y vía de administración).

Nota: Si las pruebas de susceptibilidad indican que el microorganismo patógeno es resistente a la cefalotina sódica, debe instituirse la antibioticoterapia apropiada.

Es preciso vigilar estrechamente la función renal del paciente al administrar cefaloporinas y antibióticos aminoglucósidos de manera concomitante, en especial si se van administrar dosis elevadas de los antibióticos.

## **CONTRAINDICACIONES:**

La cefalotina está contraindicada en los pacientes con antecedentes de alergia al grupo de antibióticos cefalosporánicos.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN**

En los adultos, la dosis habitual de cefalotina es de 500 mg a 1g cada 4 a 6 horas. Una dosis de 500 mg cada 6 horas es adecuada en casos de neumonía sin complicaciones, furunculosis con celulitis y en al mayoría de las infecciones del aparato urinario. En las infecciones graves, la dosis de 500 mg puede repetirse cada 4 horas. En el caso de que el paciente no responda como se desee, aumente la dosis a 1g. En las infecciones severas, si es necesario, pueden darse dosis de 2g cada 4 horas. En las infecciones anaerobias, la dosis debe ser de 2g cada 4 horas.

Para uso profiláctico perioperatorio, para prevenir las infecciones postoperatorias en pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos en sitios contaminados o que se pueden contaminar, se recomienda administrar 1 a 2 g por vía intravenosa justo antes de la intervención quirúrgica (aproximadamente media hora a 1 hora antes de la incisión inicial), 1 a 2g durante la intervención quirúrgica (según la duración del procedimiento) y 1 a 2 g cada 6 horas durante 24 horas en el postoperatorio. Un curso más prolongado de tratamiento puede ser aconsejable en ciertos procedimientos quirúrgicos. A los niños se les puede administrar 20 a 30 mg/kg de peso en los momentos ya indicados.

Como la vida media sérica de la cefalotina es de 30 a 50 minutos, es importante que: 1) la dosis preoperatoria se administre justo antes de iniciar el procedimiento quirúrgico a fin de que en el suero y los tejidos se hallen concentraciones adecuadas del antibiótico al momento de efectuar la incisión quirúrgica inicial; y 2) que la cefalotina sea administrada, de ser necesario, a intervalos apropiados durante el procedimiento quirúrgico a fin de que la concentración del antibiótico sea suficiente en el momento en que se espera la mayor exposición a los microorganismos infectantes.

Cuando se observa una disminución de la función renal, puede administrarse una dosis inicial de 1 a 2 g por vía intravenosa. La continuación del régimen posológico depende del grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad del microorganismo patógeno. Las dosis máximas administradas deben basarse en las siguientes recomendaciones

**Dosis de cefalotina sódica en presencia de  
Insuficiencia renal**

Estado de la función renal	Dosis máxima para adultos (mantenimiento)
<b>Insuficiencia leve</b> (depuración de creatinina = 80-50 ml/minuto)	<b>2 g cada 6 horas</b>
<b>Insuficiencia moderada</b> (deputación de creatinina = 50-25 ml/minuto)	<b>1.5 g cada 6 horas</b>
<b>Insuficiencia grave</b> (depuración de creatinina = 25-10 ml/minuto)	<b>1 g cada 6 horas</b>
<b>Insuficiencia marcada</b> (depuración de creatinina = 10-2 ml/minuto)	<b>0.5 g cada 6 horas</b>
<b>Insuficiencia casi total</b> (depuración de creatinina = < 2 ml/minuto)	<b>0.5 g cada 6 horas</b>

Lactantes y niños: La dosis debe ser proporcionalmente menor de acuerdo con la edad y el peso del paciente y la gravedad de la infección. La administración diaria de 100 mg/kg de peso (80 a 160 mg por kg) en dosis fraccionadas ha



sido eficaz para el tratamiento de la mayoría de las infecciones susceptibles a la acción de la cefalotina.

En las infecciones estreptocócicas betahemolíticas, la antibioticoterapia debe continuarse durante 10 días por lo menos. En las infecciones estafilocócicas deben efectuarse los procedimientos quirúrgicos requeridos en todos los casos en los cuales están indicados.

La cefalotina puede ser administrada por vía intravenosa o por inyecciones intramusculares profundas en un músculo grande, como el glúteo o la cara lateral del muslo, a fin de reducir al mínimo el dolor y la induración.

Vía intramuscular: Cada gramo de cefalotina debe diluirse con 4 ml de agua estéril para inyección. Si el contenido del frasco no se disuelve por completo, se puede agregar una cantidad pequeña adicional de diluyente (p. ej. 0.2 ml a 0.4 ml) y calentar un poco el contenido.

Vía intravenosa: La vía intravenosa puede ser preferible para los pacientes con bacteremia, septicemia y otras infecciones graves o sumamente graves cuyas defensas orgánicas están reducidas como resultado de procesos debilitantes, como desnutrición, traumatismo, cirugía, diabetes, insuficiencia cardíaca o cáncer, en particular si existe choque o si es inminente. En el tratamiento de estas infecciones en los pacientes con función renal normal, la dosis intravenosa diaria de cefalotina es de 4 a 12 g. En los procesos como la septicemia, pueden administrarse 6 a 8 g diarios por vía intravenosa durante varios días al comienzo del tratamiento y después reducir las dosis gradualmente según la respuesta clínica y el resultado de los análisis de laboratorio.

Inyección intravenosa intermitente: Se puede inyectar directa y lentamente en la vena 1 g de cefalotina en 10 ml de diluyente en el curso de 3 a 5 minutos o puede inyectarse en el catéter cuando el paciente recibe líquidos intravenosos.

Venoclisis intermitente con un equipo de administración en Y: También puede efectuarse mientras se está administrando otra solución por venoclisis. Sin embargo, mientras se administra la solución que contiene cefalotina, es aconsejable suspender la administración de la otra solución. Cuando se emplea esta técnica, se debe prestar atención al volumen de la solución que contiene cefalotina a fin de administrar la dosis calculada.

Venoclisis continua gota a gota: Uno o 2 g de cefalotina diluidos y bien mezclados por lo menos con 10 ml de agua estéril para inyección, pueden agregarse a un frasco para administración intravenosa que contenga las siguientes soluciones: solución de Ringer con acetato, solución de dextrosa al 5%, solución de dextrosa al 5% en Ringer con lactato, solución de PLASMA-LYTE<sup>®</sup>B en dextrosa al 5%, solución de Ringer o solución de cloruro de sodio al 0.9%. La selección de la solución salina o de dextrosa y la cantidad a emplear dependen del equilibrio de los líquidos y electrolitos.

Vía intraperitoneal: En los procedimientos de diálisis peritoneal, la cefalotina ha sido agregada al líquido de diálisis en concentraciones hasta de 6 mg/100ml, instilándose en el espacio peritoneal durante toda la diálisis (16 a 30 horas). Los procedimientos meticulosos de estudio han demostrado que el 44% de la dosis administrada fue absorbido por la corriente sanguínea.

Según los informes, se han logrado concentraciones de 10 mg/L del medicamento en el suero sanguíneo, sin evidencia alguna de acumulación y sin que se observaran reacciones secundarias adversas locales o generales.

En el tratamiento de los pacientes que presentan peritonitis o cavidades peritoneales contaminadas, se ha empleado la administración intraperitoneal de soluciones que contienen 0.1 a 4% de cefalotina sódica en solución salina. (La dosis total diaria de cefalotina debe incluir la cantidad administrada por vía intraperitoneal).

# AMOXICILINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

AMOXIL\* (vía oral) se absorbe hasta en un 98% de la dosis ingerida por lo que produce muy altas concentraciones en sangre, tejidos y en líquidos orgánicos. Esta absorción es poco influenciada por la ingestión de alimentos.

AMOXIL\* Inyectable por vía intramuscular alcanza altos niveles en sangre a los 30 minutos de su aplicación. Las concentraciones hemáticas en tejidos y líquidos orgánicos después de la administración intravenosa son altas e inmediatas. En su proceso de eliminación, la amoxicilina se incorpora en el circuito entero-hemato-hepático, logrando muy altas concentraciones en bilis, donde se recupera el 6.6% de la dosis administrada.

AMOXIL\* se elimina por filtración glomerular excretándose como amoxicilina activa por la orina. Después de la administración de una dosis por vía oral, se recupera en la orina de las primeras seis horas, el 70-74% de la dosis administrada.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores, infecciones genitourinarias, infecciones entéricas, fiebre tifoidea, meningitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, gonorrea. Recientemente se ha comprobado su eficacia para erradicar al *Helicobacter pylori* en asociación con antisecretores: omeprazol, lansoprazol; o bien ranitidina, metronidazol más sales de bismuto, para las úlceras gástricas o duodenales y gastritis crónica ocasionadas por esta bacteria.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las penicilinas o cefalosporinas y en infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

**Adultos:** Una cápsula de 500 mg o una tableta de 1g cada 8 horas.

**Niños:** Una cucharadita de 250 ó 500 mg (5 ml) cada 8 horas.

Si se prefiere la vía inyectable, administrar una inyección de 250 ó 500 mg cada 8 horas.

**Dosis ponderal:** 20-40 mg/kg/día. La administración de AMOXIL\* debe mantenerse por 48 a 72 horas después de la desaparición de los síntomas y la negativización de los cultivos.

En los casos de sospecha de enfermedad úlcero péptica ocasionada por *Helicobacter pylori* se recomienda AMOXIL\* 500 mg cada ocho horas por dos o cuatro semanas asociado con antisecretores: omeprazol, lansoprazol; o bien ranitidina, metrinidazol más sales de bismuto, para las úlceras gástricas o duodenales y gastritis crónica ocasionadas por esta bacteria.

# MEROPENEM

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El meropenem es un antibiótico para uso parenteral de la familia de los carbapenems, que es estable a la dehidropeptidasa-1 humana. El meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis vital de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de las betalactamasas y su marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PBP), explican la potente acción bactericida del meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Comúnmente las concentraciones bactericidas son iguales a las concentraciones inhibitorias mínimas.

El meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad, las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. Las pruebas *in vitro* demuestran que el meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el meropenem tiene un efecto portantibiótico.

El espectro antibacteriano *in vitro* del meropenem incluye la mayoría de las cepas clínicamente importantes de bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como gramnegativas, como se ilustra a continuación:

**Bacterias aerobias grampositivas:** *Bacillus* spp, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus liquefaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras y no productoras de penicilinas); estafilococos coagulasa-negativos, incluyendo *Staphylococcus saprophyticus*, *Saphylococcus capatis*,

*Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus sylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdenensis*, *Streptococcus pneumoniae* (sensibles y resistentes a la penicilina), *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus* del grupo G, *Streptococcus* del grupo F, *Rhodococcus equi*.

**Bacterias aerobias gramnegativas:** *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas y resistentes a la ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas, resistentes a la penicilina y resistentes a la espectinomicina), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettferi*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasterurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella* spp, incluyendo, *Salmonella enteritidis/typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

**Bacterias anaerobias:** *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Bacteroides-Prevotella-Porphryomonas* spp, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggertii*, *Bacteroides capsillois*,

Bacteroides buccalis, Bacteroides corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Prevotella levii, Porphyromonas asaccharolyticus, Bifidobacterium spp, Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus magnus, Peptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidium, Propionibacterium granulosum.

Se ha determinado que *Xanthomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* y los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem.

En voluntarios sanos, una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis única de MERREM<sup>MR</sup>I.V., resulta en niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 11 ug/ml con la dosis de 250 mg, 23 ug/ml con la dosis de 500 mg y 49 ug/ml con la dosis de 1g.

Sin embargo, no existe una proporcionalidad farmacocinética absoluta con la dosis administrada, en lo que respecta a C<sub>máx</sub> y al área bajo la curva. Además, se ha observado una reducción de la depuración plasmática de 287 a 205 ml/minuto para dosis de 250 mg a 2 g.

En voluntarios sanos, la inyección intravenosa de un bolo de MERREM<sup>MR</sup>I.V. de 5 minutos produce niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 52ug/ml con la dosis de 500 mg y de 112 ug/ml con la dosis de 1g.

Después de una dosis intravenosa de 500 mg, los niveles plasmáticos de meropenem disminuyen a 1 ug/ml o menos, 6 horas después de la administración. Cuando se administran varias dosis cada 8 horas a sujetos con una función renal normal, no se observa acumulación de meropenem.

En sujetos con una función renal normal, la vida media de eliminación del meropenem es de aproximadamente una hora. El meropenem se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 2%.

Alrededor del 70% de la dosis administrada por vía intravenosa se recupera en 12 horas en forma de meropenem intacto en la orina; después de este tiempo, se detecta muy poca excreción urinaria adicional. Se mantienen concentraciones urinarias de meropenem superiores a 10  $\mu\text{g/ml}$  hasta por 5 horas con la dosis de 500 mg. En voluntarios con una función renal normal, no se observó acumulación de meropenem en el plasma ni en la orina con dosis de 500 mg cada 8 horas o de 1 g cada 6 horas.

El metabolito único del meropenem no tiene actividad microbiológica.

El meropenem penetra bien en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana, y alcanza concentraciones superiores a las que se requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias.

Los estudios realizados en niños han demostrado que la farmacocinética de MERREM<sup>MR</sup> I.V. en niños es básicamente similar a la observación en adultos. La vida media de eliminación del meropenem fue de aproximadamente 1.5 a 2.3 horas en niños menores de 2 años y la farmacocinética es lineal para dosis de 10 a 40 mg/kg.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que la depuración plasmática del meropenem se relaciona con la depuración de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia renal.

En los estudios farmacocinéticos realizado en individuos de edad avanzada, se encontró una correlación entre la reducción de la depuración plasmática del meropenem y la disminución de la depuración de creatinina asociada con la edad.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con enfermedad hepática han demostrado que dicha enfermedad no tiene efecto sobre la farmacocinética del meropenem.



## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MERREM<sup>MR</sup>I.V. está indicado para el tratamiento, en adultos y niños, de las siguientes infecciones causadas por una o varias bacterias sensibles al meropenem:

- Neumonía, incluyendo neumonía nosocomial.
- Infecciones de las vías urinarias.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blando.
- Meningitis.
- Septicemia.
- Tratamiento empírico cuando se sospecha de infecciones en pacientes adultos con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con agentes antivirales o antimicóticos.

Se ha demostrado que MERREM<sup>MR</sup>I.V. es eficaz en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas, solo o combinado con otros antimicrobianos.

No existe experiencia en pacientes pediátricos con neutropenia o inmunodeficiencia primaria o secundaria.

## CONTRAINDICACIONES

MERREM<sup>MR</sup>I.V. está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a este producto.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

**Adultos:** La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente.

**La dosis diaria recomendada es la siguiente:** 500 mg por vía I.V. cada 8 horas en el tratamiento de la neumonía, infecciones de las vías urinarias, infecciones ginecológicas como endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica, e infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

1g por vía I.B. cada 8 horas para el tratamiento de la neumonía nosocomial, peritonitis y sospechas de infección en pacientes neutropénicos y septicemia.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 2 g cada 8 horas.

**Insuficiencia renal:** La dosis debe disminuirse en los pacientes cuya depuración de creatinina sea < 51 ml/min, según la tabla que aparece a continuación:

<i>Depuración de creatinina (ml/min)</i>	<i>Dosis (basada en dosis unitarias de 500 mg, 1 g, 2 g)</i>	<i>Frecuencia de administración</i>
26-50	Una dosis unitaria	Cada 12 horas
10-25	Media dosis unitaria	Cada 12 horas

< 10	Media dosis unitaria	Cada 24 horas
------	----------------------	---------------

**Niños:** En niños de más de 3 meses y hasta 12 años, se recomienda la dosis I.V. de 10 a 20 mg/kg cada 8 horas, según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad de los patógenos y el estado del paciente. En niños de más de 50 kg de peso corporal, debe utilizarse la dosis para adultos.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 horas.

No existe experiencia en niños con insuficiencia renal.

**Uso pediátrico:** No se han establecido la eficacia ni la tolerabilidad en bebés de menos de 3 meses; por lo tanto, no se recomienda emplear MERREM<sup>MR</sup>I.V. en pacientes de este grupo de edad. No existe experiencia en niños con insuficiencia hepática o renal.

**Administración:** MERREM<sup>MR</sup>I.V. debe administrarse como un bolo intravenoso en aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa, en aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Cuando se utiliza MERREM<sup>MR</sup>I.V. para inyección intravenosa en bolo, debe reconstituirse con agua inyectable estéril (5 ml por 250 mg de meropenem). Esto resulta en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml.

Cuando se utiliza MERREM<sup>MR</sup>I.V. para infusión intravenosa, puede reconstituirse directamente con agua inyectable estéril o con una solución para infusión compatible y luego diluirse (50-200 ml) con la misma solución para infusión compatible.

MERREM<sup>MR</sup>I.V. es compatible con las siguientes soluciones para infusión:

- Solución de cloruro de sodio al 0.9% para infusión intravenosa.

- Solución de glucosa al 5% o 10% para infusión intravenosa.
  - Solución de glucosa al 5% con bicarbonato de sodio al 0.02% para infusión intravenosa.
  - Solución de cloruro de sodio al 0.9% y glucosa al 5% para infusión intravenosa.
  - Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0.225% para infusión intravenosa.
  - Solución de glucosa al 5% con cloruro de potasio al 0.15% para infusión intravenosa.
  - Solución de manitol al 2.5% y 10% para infusión intravenosa.
- MERREM<sup>MR</sup>I.V. no debe mezclarse con soluciones que contiene otros medicamentos.

Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de MERREM<sup>MR</sup>I.V. para la inyección o infusión intravenosa. Sin embargo, las soluciones reconstituidas de MERREM<sup>MR</sup>I.V. conservan una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (hasta 25°C) o en refrigeración (4°C), como se indica en la siguiente tabla:

Diluyente	Horas de estabilidad	
	Hasta 25°C	4°C
Frascos ampula reconstituidos con agua inyectable para inyección en bolo	8	48
<b>Soluciones (1-20 mg/ml) preparadas con:</b>		
- cloruro de sodios al 0.9%	8	48
- glucosa al 5%	3	14
- glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0.225%	3	14
- glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9%	3	14

- glucosa al 5% y cloruro de potasio al 0.15%	3	14
- manitol al 2.5% o 10% para infusión intravenosa	2	8
- glucosa al 10%	2	8
- glucosa al 5% y bicarbonato de sodio al 0.02% para infusión intravenosa.		

Hecha la mezcla adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Con aguja y jeringa esterilizadas introduzca el solvente en el frasco ampula, agítelo y está listo para su aplicación, en bolo o en dilución para infusión.

Todos los frascos ampula son para una sola administración.

Para la reconstitución y administración, debe emplearse una técnica aséptica convencional.

# DIFLUCAN

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Propiedades farmacodinámicas: El fluconazol, un miembro de una nueva clase de compuestos antimicóticos, los triazoles, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de los esteroides de los hongos.

El fluconazol administrado tanto por vía oral como intravenosa ha mostrado ser activo en una variedad, en modelos animales de infección micótica. Se ha demostrado actividad en contra de micosis oportunistas, como infecciones causadas por *Candida* sp, incluyendo candidiasis sistémica y en animales inmunocomprometidos; contra *Cryptococcus neoformans*, incluyendo las infecciones intracraneales; igualmente, contra *Microsporum* sp y *Trichophyton* sp. También se ha demostrado que el fluconazol es activo en modelos animales de micosis endémicas, incluyendo las causadas por *Blastomyces dermatitidis*; las causadas por *Coccidioides immitis*, incluyendo infecciones intracraneales, así como aquellas producidas por *histoplasma capulatum*, tanto en animales como inmunodeprimidos.

El fluconazol es muy específico para inhibir las enzimas dependientes de citocromo P-450 de los hongos. Se ha demostrado que fluconazol administrado en dosis de 50 mg diarios hasta por 28 días, no afecta las concentraciones de esteroides en las mujeres en edad reproductiva. La administración de 200-400 mg diarios no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos sobre la respuesta al estímulo con A.C.T.H. en varones voluntarios sanos.

Los estudios de interacción con antipirina, indican que fluconazol administrado en dosis únicas o múltiples de 50 mg diarios no modifican su metabolismo.

**Propiedades farmacocinéticas:** Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares después de su administración por vía intravenosa y por vía oral. Administrado por vía oral, fluconazol se absorbe bien y los niveles plasmáticos y la biodisponibilidad sistémica son mayores al 90% de los obtenidos después de su administración intravenosa. Su absorción después de la administración oral no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles séricos correspondientes al estado estable se alcanzan alrededor del día 4-5, cuando se administra diariamente el medicamento una vez al día por varios días.

La administración de una dosis de impregnación (en el día 1) del doble de la dosis diaria habitual permite alcanzar el 2do. Día, niveles plasmáticos que se aproximan al 90% de los niveles del estado estable. El volumen aparente de distribución es muy semejante al contenido total de agua corporal. Su unión a proteínas es bajo (11-12%).

El fluconazol alcanza buena penetración en todos los líquidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos.

En pacientes con meningitis micótica, los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 80% de los correspondientes en plasma.

El fluconazol alcanza concentraciones elevadas, superiores a las concentraciones séricas, en el estrato córneo dermis-epidermis y glándulas sudoríparas. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 mcg/g y 7 días después de terminar el tratamiento la concentración aun fue de 5.8 mcg/g. Con dosis de 150 mg una vez al día, la concentración del medicamento en el estrato córneo para el día 7 fue de 23.4 mcg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aun de 7.1 mcg/g.

La concentración de fluconazol después de 4 meses con dosis semanal de 150 mg fue de 4.05 mcg/g en unas uñas sanas y de 1.8 mcg/g en uñas enfermas y aun fue detectable la droga en muestras ungueales tomadas 6 meses después de terminado el tratamiento.

La principal vía de excreción es la renal y aproximadamente el 80% de la dosis administrada se recupera en la orina como droga sin cambio. La depuración de fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No existe evidencia de metabolitos circulantes.

La prolongada vida media de eliminación plasmática de la base para el tratamiento con dosis única de la candidiasis vaginal y dosis única diaria y dosis semanal para otras indicaciones.

En un estudio se compararon las concentraciones en saliva y plasma que alcanza una sola dosis de fluconazol de 100 mg administrada tanto en suspensión oral como en cápsula; la suspensión se mantuvo enjuagando y reteniendo en la boca durante 2 minutos y luego deglutiendo. La máxima concentración salival de fluconazol después de la toma de la suspensión fue observada 5 minutos posterior a la ingestión y fue 182 veces mayor que la concentración salival máxima lograda con la cápsula, lo cual ocurrió 4 horas después de la ingestión. Después de cerca de 4 horas, las concentraciones en saliva fueron similares. Comparado con la cápsula el promedio del área bajo la curva (0-96) en saliva fue significativamente mayor después de la suspensión. No hubo diferencia significativa en el índice de eliminación de la saliva o de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos con las dos formulaciones.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

La terapéutica puede ser instituida antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estén disponibles el tratamiento antiinfeccioso deberá ajustarse de acuerdo a los resultados.

- a) Criptococosis, incluyendo meningitis por criptococo e infecciones en otros sitios (por ejemplo: pulmonar, cutánea).



Pueden tratarse huéspedes normales y pacientes con SIDA, trasplantados o con otras causas de inmunosupresión. El fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de enfermedades por criptococo en pacientes con SIDA.

- b) Candiadiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Cándida* incluyendo infecciones del peritoneo, de endocardio y de aparatos pulmonar y urinario.

Pueden ser tratados pacientes en unidades de terapia intensiva, o aquellos con cáncer que reciben tratamiento citotóxico e inmunosupresivo o con otros factores predisponentes para infecciones por *Cándida*.

- c) Candidiasis de las mucosas. Incluyendo orofaríngea, esofágica, brocopulmonar no invasiva, candiduria, candiadiasis mucocutánea y candidiasis oral crónica atrófica (asociada con el uso de placas dentales).

Pueden tratarse tanto personas normales como pacientes con compromiso de la función inmune.

Prevención de recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.

- d) Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios al año). Balanitis por *Cándida*.
- e) Profilaxis de las infecciones por hongos en pacientes con tumores malignos que estén predispuestos a tales infecciones, como resultado del tratamiento citotóxico o por radioterapia.

- f) Dermatomicosis, incluyendo Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis) e infecciones por Cándida.
- g) Micosis profundas endémicas, incluyendo coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos.

## **CONTRAINDICACIONES**

No deberá utilizarse fluconazol en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida al medicamento u otros compuestos del grupo de los azoles.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis diaria de fluconazol deberá basarse en la naturaleza y severidad de la infección micótica. La mayoría los casos de candidiasis vaginal responden a una terapéutica de una sola dosis. Para aquellas infecciones que requieren dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada. Un periodo de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo, así como aquellos con candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente requieren una terapéutica de mantenimiento para prevenir recaídas.

- a) Para meningitis por criptococo e infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguido de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero generalmente para la meningitis por criptococo, es de cuando menos 6 a 8 semanas.

Para la prevención de recaída de la meningitis por criptococo en pacientes con SIDA, después de que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, fluconazol puede administrarse en forma indefinida en dosis diaria de 200 mg.

- b) Para la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasoras por *Cándida*, la dosis habitual es de 400 mg en el primer día seguida por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.
- c) Para la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez al día por 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por periodos mayores en pacientes con compromiso severo de la función inmune.

Para la candidiasis oral atrófica, asociada con placas dentales, la dosis habitual es de 50 mg una vez al día por 14 días administradas en forma concomitante con medidas antisépticas para la placa dental.

Para otras infecciones de las mucosas por *Cándida* (excepto la candidiasis vaginal, ver a continuación) por ejemplo: esofangitis, enfermedad broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitualmente efectiva es de 50-100 mg diarios administrados por 14 a 30 días. Para la prevención de recidivas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de recibir un curso completo terapéutica primaria, fluconazol puede ser administrado a dosis de 150 mg una vez por semana.

- d) Para el tratamiento de la candidiasis vaginal debe administrarse fluconazol en dosis de 150 mg como dosis única por vía oral.

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente deberá utilizarse <una dosis de 150 mg al mes. La duración del tratamiento deberá individualizarse, pero oscila entre 4 y 12 meses. En algunas pacientes deberá ser administrado en una sola dosis de 150 mg.

- e) La dosis recomendada de fluconazol para la prevención es de 50 a 400 mg diarios, basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas. Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, casos en los cuales se anticipe la presencia de neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg. La administración de fluconazol deberá iniciarse varios días antes del principio de la neutropenia y continuarse por 7 días después que la cuenta de neutrófilos se incremente por arriba del 1,000 células por mm.
- f) Para infecciones dérmicas, incluyendo *Tinea pedis*, *corporis*, *cruris* e infecciones por *Cándida*, la dosis recomendada es de 150 mg en una sola dosis semanal. Normalmente, la duración del tratamiento es de dos a cuatro semanas, aunque *Tinea* puede requerir hasta de seis semanas. Para *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento deberá continuarse hasta que la uña infectada sea remplazada (desarrollándose uña sana). Normalmente el crecimiento de las uñas de las manos y de los pies, requiere de 3 a 6 meses y 6 a 12 meses, respectivamente. Sin embargo, el índice de crecimiento puede variar considerablemente de un individuo a otro y también con la edad.

Después de un tratamiento exitoso de infecciones crónicas a largo plazo, ocasionalmente las uñas permanecen desfiguradas.

- g) Para micosis profundas endémicas, se pueden requerir dosis de 200-400 mg diarios hasta por 2 años. La duración del tratamiento deberá ser individualizada pero oscila entre 11-24 meses en coccidioidomicosis, 2-17 meses en paracoccidioidomicosis, 1-6 meses para esporotricosis y 3-17 meses en histoplasmosis.

En niños: Al igual que con infecciones similares del adulto, la duración del tratamiento se basa en la respuesta tanto clínica como micológica. El fluconazol se administra en una sola dosis diaria.

Para la candidiasis de las mucosas la dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg/día.

Puede utilizarse una dosis de impregnación de 6 mg/kg el primer día para alcanzar más rápidamente los niveles de estado estable.

Para el tratamiento de candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6mg/kg/día, dependiendo de la severidad del padecimiento.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos, considerados como riesgo debido a la consecuente neutropenia después de recibir quimio o radioterapia, la dosis será de 3-12 mg/kg/día, dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (ver Dosis y vía de administración en adultos).

La dosis diaria para niños con insuficiencia renal, deberá reducirse de acuerdo con las guías indicadas para los adultos, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

**Niños menores de 4 semanas de edad:** Los neonatos excretan el fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida deberá utilizarse la misma dosis en mg/kg que en niños mayores pero administrada cada 72 horas.

Durante las semanas 2-4 de vida, se utilizara la misma dosis administrada cada 48 horas.

**Uso en ancianos:** En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deberán seguirse las recomendaciones de dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 mg/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación:

**Pacientes con insuficiencia renal:** El fluconazol se excreta principalmente sin cambio por la orina. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento de dosis única. En pacientes con insuficiencia renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, se administrara una dosis inicial de impregnación de 50 a 400 mg. Después de esta, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) se basara en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina $ML/min$	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
11:50	50%
Pacientes que reciben diálisis en forma regular:	Una dosis después de cada sesión de diálisis

**Administración:** El fluconazol puede administrarse tanto por vía oral como infusión intravenosa a velocidad no mayor de 10 ml/min y la vía dependerá del estado clínico del paciente. No es necesario modificar la dosis diaria de fluconazol cuando se cambie un paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa. El fluconazol esta formulado en solución de cloruro de sodio al

0.9%. Cada 100 mg (frascos de 50 ml) contienen 7.5 mmolas tanto de Na\* como de CL: Puesto que el fluconazol esta disponible como una solución salina diluida, debe tomarse en cuenta este hecho para determinar la velocidad de la administración de la solución en aquellos pacientes que requieran restricción de sodio de líquidos.

La infusión intravenosa de fluconazol es compatible con las siguientes soluciones:

- a) Dextrosa 20%
- b) Solución de Ringer
- c) Solución de Hartmann
- d) Solución de cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio al 4.2%
- f) Solución salina isotónica

Puede infundirse el fluconazol a través del tubo con el que se esta profundiendo alguna de las soluciones antes mencionadas.

Aunque no se han apreciado incompatibilidad especificas, no se recomienda su mezcla con otras drogas antes de su infusión.

**(ANTIBIÓTICOS)**  
**PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Colocar el antibiótico con membrete, cama, hora, fecha y que antibiótico es.
- 2.- Preguntarle al paciente o saber si es alérgico al antibiótico.
- 3.- El medico debe conocer sus antecedentes antes de que se lo indique.
- 4.- Observar al paciente durante la administración del antibiótico y buscar una reacción de alergia como erupción cutánea, urticaria, hasta shock anafiláctico avisar al medico responsable inmediatamente.
- 5.- Tener a la mano oxígeno además de avapena hidrocortisona etc. El caso de este tipo de reacción.
- 6.- Si se indican 5 o más medicamentos con toxicidad o nefrotoxicidad verificar un tes con el medico tratante.
- 7.- Verificar en el paciente signos de respuesta terapéutica, como mejoría del estado general.
- 8.- Informar al paciente que de acuerdo al tipo de antibiótico que se le administra probablemente se presente pérdida del apetito, náusea, vómito, somnolencia pero que será transitorio.
- 9.- No administrar el medicamento intravenoso en menos de 40 minutos para evitar complicaciones al paciente.
- 10.- Informarle al paciente que debe terminar el tratamiento aunque sea dado de alta o que sienta mejoría.
- 11.- Hacer hincapié al paciente que los antibióticos deben administrarse bajo supervisión médica y el restante al final del tratamiento debe desecharse.
- 12.- Asegurarse por parte del medico que su antibiótico sea revisado periódicamente y más si es cambiado o suspendido el tratamiento.



- 13.- Sugerirle al medico que se le pueden tomar niveles al paciente de x antibiótico o que se indique cuantos días lleva con el antibiótico.
- 14.- Tomar en cuenta los cinco correctos para la administración de el medicamento.

# **ANTICOAGULANTES**

# HEPARINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La heparina inhibe las reacciones que producen la coagulación de la sangre y la formación del coágulo de fibrina, tanto *in vitro* como *in vivo*. PROPARIN actúa en diferentes puntos del sistema de coagulación normal. Pequeñas cantidades de heparina, en combinación con antitrombina III (cofactor de heparina), pueden inhibir la trombosis mediante la inactivación del factor X y suprimir la conversión de protrombina a trombina. Una vez que la trombosis activa se ha desarrollado, cantidades mayores de heparina pueden inhibir la progresión de la coagulación inactivando la trombina y evitando o previniendo la conversión de fibrinógeno en fibrina.

La heparina también previene la formación de un coágulo estable de fibrina, inhibiendo la activación del factor de estabilización de la fibrina. Normalmente, PROPARIN no afecta el tiempo de sangrado; tampoco tiene actividad fibrinolítica, es decir, no disuelve los coágulos existentes.

Los niveles máximos de heparina se alcanzan 2 a 4 horas después de su administración por vía subcutánea con las naturales variaciones de un individuo a otro.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

La inyección de PROPARIN se recomienda para la terapia anticoagulante en la profilaxis y el tratamiento de trombosis venosas y su extensión. Para la prevención postoperatoria de trombosis venosas profundas y embolismo pulmonar en pacientes sujetos a intervenciones de cirugía mayor abdominal, o en aquellos que, por otras razones, representen un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Profilaxis y tratamiento de embolias pulmonares. Fibrilación arterial con embolismo. Prevención de la formación de coágulos en cirugía cardiovascular. Profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico. Como anticoagulante en las transfusiones sanguíneas, en la circulación extracorpórea, en la diálisis y en el muestreo de sangre para el laboratorio.

## **CONTRAINDICACIONES**

La heparina sódica (PROPARIN) no deberá usarse en pacientes con trombocitopenia severa, o cuando no puedan llevarse a cabo, en los intervalos adecuados, las pruebas necesarias de coagulación de sangre, por ejemplo: tiempo de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina, etc.

Importante: Esta contraindicación se refiere a dosis altas de heparina; en pacientes que estén recibiendo dosis bajas, usualmente no es necesario monitorear los parámetros de coagulación.

**Hemorragias:** Una hemorragia puede ocurrir virtualmente en cualquier momento durante el tratamiento con heparina, sobre todo cuando se usan dosis elevadas. La disminución del hematocrito sin causa conocida, la caída de la presión arterial o cualquier otro síntoma de ese tipo que no tenga una explicación, deberá ser tomado como indicación de una posible hemorragia. La heparina sódica deberá usarse con extrema precaución en los pacientes en los que el peligro de hemorragia es mayor, por ejemplo:

**Cardiovascular:** Endocarditis subaguda bacteriana, hipertensión severa.

**Quirúrgico:** Durante o inmediatamente después de: raquea o anestesia espinal en general; cirugía mayor, especialmente la de cerebro, columna vertebral u ojos.

**Hematológico:** Condiciones asociadas con aumento de la tendencia al sangrado, como hemofilia y algunas púrpuras vasculares.

**Gastrointestinal:** Lesiones ulcerosas y drenaje continuo con sonda, del estómago o del intestino delgado.

**Otros:** Menstruación, enfermedad hepática con hemostasis alterada.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

PROPARIN es una solución estéril de heparina sódica, obtenida exclusivamente de mucosa intestinal de cerdo y estandarizada en cuanto a su actividad anticoagulante, para administración por vía intravenosa o subcutánea profunda. La potencia se determina por ensayo biológico, por el método USP modificado, que determina unidades de actividad de heparina por mililitro. La solución acuosa estéril tiene un pH de 5.0 a 7.5.

Siempre que se añada la heparina (PROPARIN) a una solución para venoclisis, se tendrá cuidado de invertir el frasco de la solución cuando menos 6 veces para asegurar una mezcla adecuada y se observará que no queden glóbulos de heparina. PROPARIN no es efectivo por vía oral. Debe aplicarse por vía intravenosa, ya sea en inyección intermitente o en venoclisis, o bien por vía subcutánea profunda, preferentemente arriba de la cresta iliaca o en la zona grasosa abdominal.

La administración intramuscular debe evitarse por la aparición frecuente de hematomas en el lugar de la inyección.

Si se administra por venoclisis, el tiempo de coagulación se determinará cada cuatro horas en las primeras etapas del tratamiento. Si se administra en inyecciones intravenosas intermitentes, el tiempo de coagulación deberá medirse antes de cada inyección al principio del tratamiento y después, a intervalos convenientes.

La dosificación se considera apropiada cuando el tiempo activado parcial de protrombina (APPT) es de 1.5 a 2.1 del tiempo normal, o cuando el tiempo de coagulación de la sangre total se incrementa alrededor de 2.5 a 3 veces frente a la de la muestra de control.

Si se administra por vía subcutánea profunda, las pruebas deben realizarse de 4 a 6 horas después de la inyección. Independientemente de la vía de administración, durante la terapéutica con heparina deben realizarse pruebas para detectar sangre oculta en excretas, así como cuenta plaquetaria y hematócrito.

Terapéutica antiocoagulante con PROPARIN: sin olvidar que la dosis debe ajustarse en forma individual y con base en los resultados de las pruebas de laboratorio, puede recomendarse el siguiente esquema general de dosificación (paciente de 68 kg):

Inyección subcutánea profunda: Dosis inicial, 5,000 U, por vía intravenosa seguida de 10,000 a 20,000 U de una solución concentrada, por vía subcutánea.

Después, administrar una solución concentrada a razón de 8,000 a 10,000 U cada 8 horas, o de 15,000 a 20,000 U cada 12 horas.

Inyección intravenosa intermitente: Dosis inicial, 10,000 U, sin diluir, o bien en 50 a 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0.9%. Después, cada 4 a 6 horas, 5,000 a 10,000 U en la misma forma.

Venoclis: Iniciar con 5,000 U, en inyección intravenosa y continuar con 20,000 a 40,000 U cada 24 horas, disueltas en 1,000 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% (o cualquier otras solución compatible).

Uso pediátrico: Dosis inicial: 50 U, por kg de peso (en venoclis). Dosis de mantenimiento: 100 U por kg (en venoclis) cada 4 horas o 20,000 U, por metro cuadrado de superficie corporal en transfusión continua en 24 horas.

Cirugía cardiovascular: Los pacientes sujetos a perfusión corporal total para intervenciones quirúrgicas a corazón abierto, deben recibir una dosis inicial mínima de 150 U de PROPARIN por kg de peso.

Es frecuente que se administren 300 U por kg para operaciones de menos de 60 minutos y 400 U por kg para aquellas que se estimen que durarán más de 60 minutos.

Profilaxis del tromboembolismo postoperatorio con dosis bajas: Numerosos ensayos clínicos bien controlados han demostrado que la administración de PROPARIN (heparina sódica) en dosis bajas, justamente antes y después de la operación, disminuye apreciablemente la incidencia de la trombosis venosa profunda postoperatoria en las piernas (medida por la técnica del fibrinógeno 1-125 y flebografía) y del embolismo pulmonar clínico.

La dosificación recomendada es de 5,000 U, 2 horas antes de la intervención y posteriormente 5,000 U cada 8 a 12 horas durante 7 días, o hasta que el paciente se traslade por su propio pie, lo que ocurra más tarde. PROPARIN se debe inyectar por vía subcutánea profunda, de preferencia por encima de la cresta iliaca o en la capa de grasa del abdomen, del brazo o de la cadera. Este tipo de tratamiento profiláctico debe reservarse para pacientes de más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Los enfermos con desórdenes de sangrado o los de cirugía del cerebro, de la médula espinal, del ojo o de intervenciones potencialmente muy sangrantes o que reciban anestesia espinal, deben ser excluidos, así como los que estén recibiendo anticoagulantes orales o medicamentos activadores de las plaquetas

**Díálisis extracorpórea:** Se recomienda enfáticamente seguir las instrucciones del fabricante del equipo.

**Transfusión sanguínea:** Usualmente se agregan de 400 a 600 U de PROPARIN por cada 100 ml de sangre completa para evitar la coagulación. Una técnica recomendable es diluir 7,500 U de PROPARIN en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% (o 75,000 U en 1,000 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%) y una vez bien mezclada, agregar de esta solución 6 a 8 ml por cada 100 ml de sangre completa.

**Muestras de laboratorio:** Para prevenir la coagulación de las muestras de sangre tomadas para pruebas de laboratorio, deben agregarse de 70 a 150 U de PROPARIN por cada 10 a 20 ml de sangre entera. Habiendo heparinizado la sangre, la cuenta leucocitaria deberá hacerse en las siguientes dos horas. La sangre heparinizada no debe usarse para pruebas de isoaglutininas, complemento, fragilidad eritrocitaria o cuenta plaquetaria. Durante el curso del tratamiento con PROPARIN se recomienda, independientemente de la vía de administración, la determinación de plaquetas, hematocrito y pruebas para detectar sangre oculta.



# SINTROM

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Farmacocinética:** El acenocumarol, es una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R (+) y S (-), se absorbe rápidamente por vía oral y por lo menos el 60% de la dosis está disponible a nivel sistémico. Las concentraciones plasmáticas máximas de  $0.3 \pm 0.05$  mg/ml, se alcanzan en un lapso de 1 a 3 horas, después de la administración de una sola dosis de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de la concentración en la sangre (ABC) son proporcionales a la dosis, entre 8 y 16 mg.

Las concentraciones plasmáticas varían a tal grado entre pacientes que no es posible establecer una relación entre las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

**Distribución:** La mayor parte del acenocumarol administrado se encontrará en la fracción plasmática de la sangre, donde el 98.7% se une a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0.16 a 0.18 l/kg para el enantiómero R (+) y de 0.22 a 0.34 l/kg para el enantiómero S (-).

El acenocumarol se secreta en la leche materna pero sólo en cantidades insignificantes que no pueden detectarse con los métodos analíticos usuales. También atraviesa la barrera placentaria.

**Metabolismo:** El acenocumarol es objeto de un extenso metabolismo. La vía oxidante da lugar a dos metabolitos hidroxilo y por lo menos un metabolito adicional altamente polar no identificado. Con la reducción del grupo keto se forman dos metabolitos carbonílicos diferentes, mientras que la reducción del grupo nitro da lugar a un metabolito amino. Ninguno de estos metabolitos

contribuyen a la actividad anticoagulante del medicamento original en el ser humano, pero todos son activos en un modelo animal.

**Eliminación:** La vida media de eliminación plasmática del acenocumarol es de 8 a 11 horas. La depuración plasmática aparente equivale a 3.65 l/h después de la administración oral. La depuración plasmática total del enantiómero R (+) del acenocumarol, el cual posee una actividad anticoagulante significativamente mayor, es mucho menor que la del enantiómero S (-). Sólo del 0.12 al 0.18% de la dosis se excreta en forma intacta en la orina. La excreción acumulada de los metabolitos y del acenocumarol durante 1 semana representa el 60% de la dosis en la orina y el 29% en las heces.

**Características en pacientes:** En un estudio, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol que produjeron un determinado nivel de protrombina fueron al parecer más altas en pacientes mayores de 70 años que en pacientes jóvenes, aunque no se administraron dosis mayores.

**Farmacodinamia:** Los derivados cumarínicos son antagonistas de la vitamina K; inhiben la  $\gamma$ -carboxilación de ciertas moléculas del ácido glutámico que se encuentran en varios sitios cercanos al extremo terminal tanto de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X como de la proteína C o de su cofactor, la proteína S. Esta  $\gamma$ -carboxilación reviste una gran importancia para la interacción de los factores de coagulación mencionados antes con los iones de Ca. Sin esta reacción, no puede empezar la coagulación de la sangre. Nos e ha determinado con precisión como impiden los derivados cumurínicos que la vitamina K produzca la  $\gamma$ -carboxilación de las moléculas de ácido glutámico en estos factores de coagulación.

Según la magnitud de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el tiempo de tromboplastina en un lapso de aproximadamente 36-72 horas.

Al suspender el medicamento, el tiempo de tromboplastina normalmente regresa a los valores normales en unos cuantos días.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Anticoagulante oral:** Tratamiento y profilaxis de afecciones tromboembólicas.

## CONTRAINDICACIONES

- \* Hipersensibilidad conocida al acenocumarol y a derivados de la cumarina.
- \* Embarazo.
- \* Falta de cooperación por parte del enfermo (p. ej. Pacientes seniles y no vigilados, alcohólicos y sujetos con enfermedades mentales).

SINTROM\* también está contraindicado cuando el riesgo de hemorragia es mayor que el posible beneficio clínico, por ejemplo:

- Diátesis hemorrágica o discrasia hemorrágica.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central, así como operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes, que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.
- Úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericardiacos, endocarditis lenta.
- Hipertensión grave, lesiones graves de los parénquimas hepático y renal.
- Actividad fibrinolítica aumentada, p. ej. Después de operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.**

**Dosificación y modo de empleo:** la sensibilidad de los anticoagulantes, que varía según los individuos, puede modificarse además en el transcurso del tratamiento. Por ello, es imprescindible efectuar periódicamente pruebas de la coagulación mediante instalaciones adecuadas para el control estandarizado de laboratorio y adaptar constantemente la dosificación en base a los resultados obtenidos. Si esto no es posible, no deberá utilizarse SINTROM\*

La dosis diaria se tomará siempre una vez a la misma hora del día.

SINTROM\* se presenta en tabletas de 4 mg.

**Consúltense Precauciones y advertencias e Interacciones medicamentosas y de otro material, en lo relativo a las adaptaciones de las dosis según las circunstancias clínicas.**

**Dosis inicial:** Si el tiempo de tromboplastina antes de instituir el tratamiento se halla dentro del margen normal, se aconseja generalmente:

- El primer día 8 (-12) mg.
- El segundo día 4 (-8) mg.

Si el tiempo de tromboplastina es anormal al principio, la medicación se comenzará con precaución.

**Terapéutica de mantenimiento y controles de la coagulación:** Tomando en cuenta las marcadas diferencias individuales, la dosis de mantenimiento se fijará, de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio para determinar periódicamente el tiempo de coagulación de la sangre del paciente. La dosis de mantenimiento individual sólo podrá ajustarse si se controlan regularmente y con exactitud los valores del Quick (o valores INR), p. ej. una vez al mes, de modo que se eviten las fluctuaciones posibles (fuera del margen terapéutico).

La dosis de mantenimiento varía en general entre 4 y 8 mg al día en función del valor de Quick (o valor INR), del paciente en concreto y de la enfermedad. La determinación del tiempo de tromboplastina se ha acreditado como prueba

de rutina. Esta deberá realizarse en la clínica antes de instituir el tratamiento y luego a diario hasta que se establezca la valencia de coagulación en el ámbito óptimo. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles. Se recomienda efectuar a la misma hora del día las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio.

Para lograr la estandarización se ha introducido un “international normalized ratio” (INR) que facilita la comparación internacional de tromboplastinas calibradas.

Se entiende por INR el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma en cuestión y el tiempo de tromboplastina normal, potenciado con el “índice de sensibilidad internacional” determinado por el método de la OMS para la tromboplastina de referencia.

A medida que desciende el valor del Quick, se alarga el tiempo de tromboplastina del paciente y aumenta, por tanto, el INR.

El ámbito terapéutico que ha de alcanzarse se halla en general entre 2.0 y 4.5 de valores INR, según sea el cuadro clínico.

Dentro de este ámbito, la mayoría de los enfermos tratados no presentan una recidiva de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas graves.

**Una vez que ha cesado la medicación con SINTROM\*, no hay peligro por lo general de hipercoagulabilidad reactiva ni es preciso reducir paulatinamente la dosificación al terminar un tratamiento.**

No obstante, en casos muy raros y en ciertos pacientes de alto riesgo (p. ej. después de un infarto de miocardio) puede producirse una “hipercoagulabilidad de rebote”.

En tales enfermos, la suspensión de la terapia anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

# **FLAXIPARINE**

## **(NADROPARINE: GLICOSAMINOGLICANO DE HEPARINA)**

### **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:**

Es una heparina de bajo peso molecular obtenida por depolimerización en condiciones específicas, de la heparina estándar.

Se trata por lo tanto de un glicosaminoglicano de bajo peso molecular (del orden de 4,500 daltons). Posee una fuerte actividad antifactor Xa (superior de 180 Axa I.C. /mg) una débil acción contra el factor II a (inferior a 45 U.I./MG). La relación actividad anti Xa/Antilla en este sistema de unidades es superior a 4.

**FRAXIPARINE\*** es el primer representante de una nueva clase de medicamentos en los cuales las actividades antitromboticas y anticoagulantes de la heparina han sido disociadas. **FRAXIPARINE\*** es un medicamento antitrombótico de acción inmediata y prolongada, utilizando en la profilaxis de la enfermedad tromboembolica venosa. Después de una inyección de **FRAXIPARINE\*** se aumenta la tasa de inhibición del factor Xa circulante, sin

ocasionar a dosis terapéuticas variaciones notables de la coagulabilidad sanguínea.

**FRAXIPARINE\*** es también utilizado en el tratamiento de trombosis venosas profundas y embolia pulmonar ya manifiestas. Los parámetros farmacocinéticos están determinados por la actividad anti Xa. Después de una inyección por vía subcutánea el pico plasmático se alcanza alrededor de la 3ª. Hora. La vida media de eliminación es del orden de 3.5 horas. La actividad anti Xa persiste por lo menos 18 horas después de la inyección. La biodisponibilidad es prácticamente total (98%).

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica, principalmente en la cirugía general y cirugía ortopédica. Tratamiento de las trombosis venosas profundas constituidas. La posología se debe adaptar en función del peso del paciente (ver dosis y vía de administración); para el tratamiento profiláctico en cirugía ortopédica y para el tratamiento curativo.

## CONTRAINDICACIONES

**Endocarditis bacteriana aguda** (especialmente aquellas ocasionadas por una prótesis mecánica).

**Trombocitopenia**, úlcera péptica activa, accidente vascular cerebral (A.V.C.), trastornos o tendencias de sangrado, excepto aquellas debidas a coagulopatias por consumo, hipersensibilidad a FRAXIPARINE\*, primer trimestre del embarazo. Son contraindicaciones relativas, la asociación con ticlopidina, salicilatos y AINES. La medida del riesgo de presentarse una trombopenia con cualquier heparina debajo peso molecular, no esta actualmente establecida.

**FLAXIPARINE\*** no esta contraindicado de manera absoluta en la trombocitopenia causada por otra heparina de bajo peso molecular (la vigilancia de las plaquetas permanece como una condición evidentemente indispensable).

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Una unidad anti Xa I.C. de FRAXIPARINE\* corresponde a 0.41 anti Xa internacionales.

FRAXIPARINE\* es administrada en todos los casos por vía subcutánea.

Técnica de inyección: La inyección deberá realizarse en el tejido celular subcutáneo en la cintura abdominal anterolateral tanto derecha como izquierda. La aguja debe ser introducida totalmente en forma perpendicular y no tangencialmente, en el espesor del pliegue cutáneo realizado mediante los



dedos índice y pulgar del operador, el pliegue debe mantenerse durante todo el tiempo de la inyección.

**Tratamiento profiláctico de la enfermedad trombótica:**

**Cirugía general:** La prevención está basada en una sola inyección subcutánea diaria de FRAXIPARINE\* 0.3 ml (7,500 U.AXa I.C. correspondientes a 3,075 U.I. AXa); los controles biológicos generalmente no son necesarios, una inyección de 0.3 ml (7,500 U.AXa I.C.) se administran entre las 2-4 horas antes de la intervención, la duración del tratamiento es por lo menos de 7 días. En todos los casos, la profilaxis debe continuarse durante todo el periodo de riesgo, o hasta la deambulación activa del paciente.

**Cirugía ortopédica:** La posología debe ser adaptada en función del peso del paciente, a razón de una sola inyección diaria de:

100 U.AXa I.C./kg en preoperatorio, o sea 12 horas antes de la intervención.

En el postoperatorio, a partir de la 12<sup>a</sup> . hora después de terminar la intervención, posteriormente hasta el 3er día postoperatorio incluido.

150 U.AXa I.C./kg a partir del 4o día del postoperatorio.

La duración del tratamiento es de 10 días, la dosis por inyección es de 225 U.Axa I.C./kg.

# CLEXANE

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**CLEXANE®** (enoxaparina) es una emparina de bajo peso molecular, obtenida por de polimerización parcial controlada de un éster vencí lico de la eparina sin fraccionar. Es una mezcla de mucopolisacáridos que consiste en cadenas homogéneas cortas; su peso molecular medio es de 4,500 daltones. Con una actividad equivalente sobre el factor anti-Xa, la enoxaparina tiene 5 veces menor efecto sobre el factor anti- IIa que la heparina sin fraccionar.

Esto esta asociado a una eficacia antitrombotica equivalente y a menor riesgo de hemorragia. Ejerce un doble impacto sobre la cascada de la coagulación.

- 1) Inhibe la protrombinasa, impidiendo la formación de trombina e inactiva a la propia trombina. Este doble modo de acción distingue ala enoxaparina no solo de la heparina sin fraccionar, sino también de otras emparinas de bajo peso molecular, incluyendo a la tedeqliparina, que actúan principalmente sobre la trombina, y
- 2) del pentasacárido que inhibe la actividad de la protrombinasa. No afecta la función plaquetaria y por consiguiente es menos susceptible de provocar hemorragias y trombocitopenia.

No modifica el tiempo de hemorragia ni en los animales ni en el hombre. Posee una eficacia antitrombótica igual o superior a la de la heparina sin fraccionar.

**Biodisponibilidad:** Después de la administración subcutánea de enoxaparina, su absorción es rápida y completa. Su biodisponibilidad es casi absoluta y total.

**Distribución:** El pico plasmático se observa después de 3 horas de haber aplicado la inyección. Es de aproximadamente 1.6 mcg/ml después de una dosis de 20 mg, y de 3.8 mcg/ml después de una dosis de 40 mg (la actividad anti Xa media en forma similar a la de heparina sin fraccionar es de aproximadamente 0.16 y 0.38 U/ml respectivamente). La actividad anti-Xa generada por la enoxaparina esta localizada dentro del sistema vascular.

**Eliminación:** Se caracteriza por una vida media de 4 horas para una dosis de 40 mg. En suma, la actividad anti-Xa esta presente en el plasma hasta por 24 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de enoxaparina se modifica levemente.

En pacientes ancianos, su eliminación también es más lenta, su vida media es entre 6 y 7 horas. Esta modificación no influencia las dosis o el ritmo de las inyecciones y por otra parte, en sujetos ancianos no se acumula. En plasma.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Anticoagulante** (heparina de bajo peso molecular).

- Tratamiento profiláctico de enfermedad tromboembólica, especialmente en cirugía general ortopédica.
- Profilaxis contra la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los componentes de la formula.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Enfermedades de coagulación sanguínea severas.
- Úlcera péptica gastroduodenal activa.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación plaquetaria positiva in vitro, en presencia de enoxaparina.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

En aquellos pacientes con riesgo moderado de enfermedad tromboembólica, CLEXANE® debe ser administrado por vía subcutánea diariamente a dosis de 20 mg (0.2 ml), como profilaxis.

Cirugía general: La inyección inicial debe aplicarse 2 horas antes de iniciar la intervención.

En aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo de tromboembolismo, en particular los sujetos a cirugía ortopédica, la dosis de CLEXANE® es de 40 mg (0.4 ml) por vía subcutánea diariamente.

**Cirugía ortopédica: La inyección inicial debe aplicarse 12 horas antes de iniciar la intervención.**

**La duración del tratamiento depende del riesgo de tromboembolismo, en general este continua hasta que el paciente empieza a deambular (promedio de 7 a 10 días después de la intervención).**

**(ANTICOAGULANTES)  
PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Verificar Tiempos de protrombina determinados en la forma indicada, además de ser reportados y valorados por él medico.
- 2.- Cada administración de dosis de heporina debe individualizarse después de valorar el tiempo de pro trombina.
- 3.- Valorar el paciente sobre todo de elevación del índice INR como son epistaxis, gingivorragia, hematemesis etc. Para la suspensión de administración de anticoagulante.
- 4.- Instruir al paciente sobre estos signos y que nos avise inmediatamente si el personal de salud no lo detecta.
- 5.- Si la paciente esta en periodo de menstruación recordarle que nos avise si el sangrado aumenta en cantidad para disminuir la dosis del anticoagulante.
- 6.- Se debe tener siempre a la mano sulfato de protamina para en caso necesario.
- 7.- En pacientes de estudios hemodinámicos como cateterismo u ACTP vigilar el índice de coagulación para retiro de introductores e inmovilización del miembro pélvico afectado.
- 8.- Verificar los cinco correctos para la administración de el medicamento.

# **DIURÉTICOS**

# FUROSEMIDE

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La furosemida se absorbe rápidamente, aunque de manera incompleta de tracto gastrointestinal; su biodisponibilidad en tabletas se ha reportado entre un 60 a 70%, y es similar a la de la solución acuosa aunque se reduce en caso de deterioro renal. Tiene una vida bifásica en el plasma con una fase terminal de eliminación que ha sido estimada en el rango superior a la 1 ½ hora, aunque ésta se prolonga en la insuficiencia renal y hepática. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la fracción de albúmina y la unión es menor en pacientes con síndrome nefrótico y en la insuficiencia renal aguda y crónica. Después de la inyección intravenosa de furosemida, es el producto urinario mayor en las primeras 4 horas. Después de este tiempo, el glucoronido de furosemida y el metabolito amino libre son encontrados también. Entre el 6 y el 18% de una dosis intravenosa se encuentra en las heces de sujetos sanos. En la insuficiencia renal, esto se incrementa al 60%. La vida media de eliminación en neonatos es prolongada y es reducida en pacientes con enfermedad renal terminal, enfermedad cardiaca, hipertensión y enfermedad hepática. La furosemida cruza la barrera placentaria y se secreta por la leche.

La furosemida es un diurético potente, de rápida acción. Sus efectos son evidentes entre los 30 minutos (en la presentación líquida) y una hora después de una dosis oral, y permanecen hasta por 4 a 6 horas. Después de la inyección intravenosa sus efectos se presentan a los 5 minutos y hasta por 2 horas. La furosemida inhibe la reabsorción de electrolitos en la rama ascendente del asa de Henle y también en los túbulos proximales. La excreción de iones de sodio, potasio y cloro aumenta y la excreción de agua se intensifica. No tiene efecto significativo clínicamente sobre la anhidrasa carbónica. A diferencia de los diuréticos tiacídicos donde, debido a su curva dosis-respuesta plana, muy poco se gana al incrementar la dosis; la furosemida tiene una curva dosis-respuesta empinada, lo cual le da un amplio rango terapéutico.



## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Diurético y antihipertensivo.

**Tabletas:** Edemas consecutivos a afecciones cardíacas, renales o hepáticas (en caso de síndrome nefrótico está indicada en primer lugar la terapéutica de la afección básica), edemas consecutivos a quemaduras, hipertensión de grado leve a moderado.

**Solución inyectable:** Edemas derivados de cardiopatías (ascitis), edemas derivados de nefropatías (en el síndrome nefrótico la terapia de enfermedades causales tiene prioridad), insuficiencia cardíaca aguda, particularmente en edema pulmonar (se emplea con otras medidas terapéuticas), oliguria derivada de complicaciones de la gestosis (tras la sustitución volumétrica), medida coadyuvante en edema cerebral, edemas por quemaduras. Crisis hipertensiva (junto con otras medidas antihipertensivas), ayuda a la diuresis forzada en las intoxicaciones.

## CONTRAINDICACIONES

Falla renal con anuria, coma hepático y precoma, hipocaliemia severa, hiponatremia severa e hipovolemia asociada o no con hipotensión.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

**Tabletas:** Salvo prescripción contraria, se recomienda administrar las siguientes dosis: Por lo general, se inicia el tratamiento con 20 a 40 mg diarios en los adultos.

Los lactantes y niños tomarán la furosemida primordialmente por vía oral. Dosis recomendada: 2 mg de furosemida/kg de peso corporal hasta 40 mg/día como máximo.

Las tabletas se toman sin masticar con el desayuno o la comida y con un poco de líquido.

**Solución inyectable:** Salvo prescripción médica contraria, se administran dosis iniciales de 20 a 40 mg (1 a 2 ampollitas) por vía intravenosa o intramuscular a adultos y jóvenes a partir de 15 años de edad.

Si el efecto diurético de esta dosis no es satisfactorio, podrá aumentarse la dosis a razón de 20 mg (1 ampollita) cada dos horas, hasta que se alcance el efecto deseado.

La dosis así obtenida se administra entonces una o dos veces al día.

**Edema pulmonar agudo:** Se inicia con una dosis de 40 mg de LAXIS<sup>®</sup> (2 ampollitas), administrada por vía intravenosa. De requerirlo el estado del paciente, se inyectan otros 20 a 40 mg de LAXIS<sup>®</sup> (1 a 2 ampollitas transcurridos 20 minutos).

**Diuresis forzada:** Se administra 20 a 40 mg de LAXIS<sup>®</sup> (1 a 2 ampollitas) durante la infusión de electrolitos.

El tratamiento subsiguiente depende del volumen de excreción y en sustitución de la pérdida de líquidos y electrolitos.

En las intoxicaciones con sustancias ácidas o básicas, la respectiva alcalinización o acidificación de la orina puede incrementar aún más los índices de diuresis.

**Administración a lactantes y niños menores de 15 años de edad:** Se produce a la administración parenteral, eventualmente la infusión gota a gota, únicamente en casos graves.

Por regla general la dosis para la inyección intravenosa o intramuscular es de 1 mg de furosemida por kilo de peso corporal hasta una dosis máxima de 20 mg de LAXIS® (1 ampolleta) al día. Tan pronto como sea posible se pasará al tratamiento oral.

La duración del tratamiento será fijada por el médico. Cuando se requiera dar tratamiento en forma prolongada, se recomienda que no se exceda una dosis de 40 mg en 24 horas.

**Solución inyectable:** La administración intravenosa o intramuscular de LAXIS® 20 mg está indicada cuando se halle alterada la absorción intestinal o sea necesaria una deshidratación rápida.

En la administración intravenosa, LAXIS® 20 mg se inyectará lentamente, a una velocidad máxima de 4 mg por minuto.

En su propiedad de derivado del ácido antranílico, la furosemida se disuelve en medio alcalino, dando lugar a la formación de sales. La solución para la administración parenteral contiene la sal sódica del ácido carboxílico sin disolvente auxiliar, tiene un valor pH de alrededor de 9, y carece de efecto tampón. Por ello, la sustancia activa tiene peligro de precipitarse si el pH es inferior a 7. Las mezclas podrán emplearse durante un periodo de 24 horas, siempre que el pH de la solución preparada se mantenga dentro de un margen alcalino a neutro.

La solución inyectable no deberá mezclarse con otros medicamentos dentro de la misma jeringa de inyección. Durante un tratamiento prolongado con este preparado debe controlarse periódicamente la creatinina y urea en la sangre, los electrolitos plasmáticos y particularmente el potasio, calcio, cloruro y bicarbonato.

**Observaciones:** Aunque la administración de furosemida origina sólo algunas veces hipocaliemia, es adecuado guardar siempre un régimen alimenticio rico en potasio (carne magra, patatas, plátano, tomates, coliflor, espinaca, frutas secas, etcétera). Ocasionalmente puede estar indicada la respectiva sustitución medicamentosa del potasio, y la administración de sustancias retenedoras del mismo.

# BUMETAMIDA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

**La bumetanida:** es un potente diurético en el cual produce una marcada diuresis relacionada a la dosis y una secreción urinaria de sodio y cloro en un rango de dosis de 0.5 a 3 mg. Sobre bases de peso MICCIL es 40 veces más potente que la furosemida, aunque las curvas dosis respuesta para los fármacos no son paralelas fuera de este rango de dosis, y en casos como falla renal, en donde altas dosis pueden ser usadas, la relación de 40:1 puede perderse.

En voluntarios sanos el incremento en la diuresis total máxima puede ser de 5 a 10 veces, y la secreción urinaria de sodio y cloro 20 veces después de la administración oral o intravenosa de MICCIL.

La comparabilidad de los efectos totales de estas dos vías de administración refleja la casi total absorción gastrointestinal de la vía oral. Alcanzando su pico de actividad de 60 a 180 minutos y prolongándose de 5 a 6 horas. Por vías intravenosas el inicio de acción es a los 10 minutos y alcanza sus efectos máximos a los 15 o 45 minutos.

El incremento en la excreción total del potasio es mucho mayor que con la furosemida o con la hidroclorotiazida que con bumetanida.

MICCIL aumenta el flujo sanguíneo renal e incrementa el volumen renal. Este precede a la diuresis y esta probablemente sujeto al control o mediación de las prostaglandinas locales, cinina, y a la actividad de la calcireina.

La hemodinamia renal alterada es probablemente responsable del incremento de la renina plasmática pero no es esencial para los efectos diuréticos de la bumetanida.

La tasa de filtración glomerular generalmente no es afectada con MICCIL, aun en pacientes con insuficiencia renal. El probenecid ha demostrado inhibir los efectos de la bumetanida a pesar de la elevadas concentraciones plasmáticas del diurético, pero únicamente después de dosis repetidas y alta. MICCIL inhibe directamente el transporte electrolítico en la porción ascendente del asa de Henle. Además existe evidencia directa que sugiere la presencia de un mecanismo de acción adicional a nivel del tubulo contorneado proximal después de la administración oral del MICCIL, a voluntarios sanos, a razón de 0.5 a 2 mg/día, se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas en un lapso de 0.5 a 2 horas y están relacionadas con la dosis (de 30 – 80 mcg/L). La absorción del MICCIL es rápida y virtualmente completa (viodisponibilidad mayor del 95%) en contraste con algunas formulaciones comercialmente disponibles. Se ha reportado una amplia variación del volumen de distribución con oscila de 12 hras, a 35 hras. La bumetanida se une a la proteína plasmática en un 93 – 95% y nunca a los eritrocitos.

En el hombre la eliminación renal del MICCIL ocurre en cerca de la mitad de la tasa de aclaramiento plasmático total y el resto es eliminado por metabolismo hepático o por vía biliar. La recuperación urinaria a las 48 horas es del 80% como bumetanida sin cambios y como metabolitos principales, alcoholes no conjugados. En voluntarios sanos la vida media de eliminación de MICCIL es de 1 a 1.5 horas.

En pacientes con enfermedades hepáticas o renal crónica, la fracción unida a proteínas plasmáticas y la tasa de aclaramiento puede estar disminuida, y la vida media incrementada.

Hasta el momento no se ha demostrado que existen interacciones farmacocinéticas entre MICCIL y digocina o wguarfarina o bien cuando es añadido o combinado con potasio.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Diurético MICCIL esta indicado en el tratamiento de la hipertensión además de la insuficiencia cardiaca congestiva, además de la cirrosis descompensada edema renal, toxemia del embarazo y retención hídrica en la atención premenstrual.

## **CONTRAINDICACIONES**

Como hepático e hipersensibilidad al componente de la fórmula.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

**Dosis oral:** Se recomienda administrar un comprimido por la mañana. Estas dosis deben producir una diuresis adicional de 500 a 1,000 ml. De acuerdo con la respuesta puede administrarse una segunda dosis de 6 a 8 horas después si se juzga necesario, puede aumentarse la dosis matutina hasta un máximo de 15 mg diarios.

# TORASEMIDA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Farmacocinética:** Más del 99% de la torasemida se une a las proteínas del plasma; los metabolitos M1, M3 y M5 se unen un 86%, 95% y 97%. El volumen de distribución aparente es de 16 litros.

**Metabolismo:** En humanos la torasemida se metaboliza en dos metabolitos (M2 y M4) en experimentos en animales, pero no en humanos. Los metabolitos M1 y M5 se producen por medio de oxidación gradual. La hidroxilación del grupo metilo en el anillo fenilo produce M1, que se oxida adicionalmente al ácido carboxílico respectivo M5. El metabolito M3 se forma por hidroxilación del anillo.

La torasemida y sus metabolitos se caracterizan por una cinética de dosis lineal, es decir, las concentraciones máximas en suero y área bajo las curvas de niveles en suero aumentan proporcionalmente con la dosis.

**Eliminación:** La vida media terminada de la torasemida y sus metabolitos es de 3 a 4 horas en personas sanas. La eliminación total de la torasemida es de 40 ml/min y la eliminación renal es de alrededor de 10 ml/min.

La torasemida se elimina por metabolismo hepático y excreción renal del fármaco sin cambio y sus metabolitos. Alrededor del 80% de la dosis administrada es excretada como la torasemida y metabolitos en el túbulo renal con la siguiente distribución porcentual media.



La torasemida alrededor del 24%, metabolito M3 alrededor del 12%, metabolito M3 alrededor del 3%, metabolito M5 alrededor del 41%.

El metabolito principal M5 no es activo diuréticamente.

Aproximadamente el 10% de la acción de torasemida se puede atribuir a los metabolitos activos M1 y M3.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y desordenes de la función de la torasemida y el metabolito M5 aumentan solo ligeramente en comparación con las que se obtienen con voluntarios sanos. Las cantidades de torasemida y los metabolitos excretados en la orina sus similares a las que no se espera ninguna acumulación.

A pesar de la disminución de la eliminación renal, la vida media total de la depuración y eliminación de torasemida no se ven afectadas en casos de insuficiencia renal, las vidas medias de M3 y M5 son más prolongadas, mientras que la vida media de M1 permanece igual. La duración de la acción no es influenciada por la severidad de la insuficiencia renal. La torasemida y sus metabolitos no se eliminan por hemodiálisis o hemofiltración.

**Farmacodinamia:** La torasemida actúa como un salidiurético por inhibición del sodio renal y reabsorción de cloruros en la extremidad ascendente del área de henle.

Después de la administración intravenosa el inicio de la diuresis es dentro de un plazo de 15 minutos con una acción máxima dentro de la primera hora. La acción puede durar hasta 12 horas.

La torasemida intravenosa produce una remoción sustancial del edema y especialmente una mejoría de las condiciones de trabajo del corazón en insuficiencia cardiaca mediante la reducción de la precarga y poscarga. Esto ocasiona un incremento de la reserva cardiaca del corazón. (por ejemplo, una mejoría de la clasificación NYHA).

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipertensión arterial. Edema debido a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia renal y síndrome nefrótico; si esta indicada una terapia intravenosa, por ejemplo, en edema pulmonar debido a insuficiencia aguda.

Medida de soporte en edema cerebral.

## CONTRAINDICACIONES

La torasemida no debe ser usada en:

- ◆ Anuria en insuficiencia renal
- ◆ Procoma o coma hepático
- ◆ Pacientes con hipersensibilidad conocida a la torasemida o a las sulfonilureas
- ◆ Hipotensión
- ◆ Hipovolemia
- ◆ Hiponatremia, hipocaliemia
- ◆ Desórdenes severos de la micción (p. Ej. Hipertrofia prostática).

Debido a la ausencia de experiencia clínica, la torasemida no debe ser usada en niños menores de 12 años o en pacientes con gota, arritmias cardíacas (como el bloqueo sinoatrial o bloqueo atrioventricular II y III), con terapia simultánea con aminoglucósidos u cefalosporinas o disfunción renal debida a fármacos que causan daño renal.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

UNAT<sup>MR</sup> Tabletas 2.5 mg: El tratamiento se inicia con 1 tableta de torasemida 2.5 mg una vez al día. La dosis usual de mantenimiento es de 1 tableta de torasemida 2.5 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo empieza dentro de la primera semana y alcanza un máximo después de aproximadamente 12 semanas. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar la dosis dependiendo de la respuesta y la severidad de la enfermedad. Generalmente la mayoría de los pacientes pueden ser controlados adecuadamente con 5 mg de torasemida por día. El aumento de dosis puede ser especialmente efectivo en pacientes con hipertensión severa (valores iniciales diastólicos > 115 mmHG) o con insuficiencia renal.

UNAT<sup>MR</sup> Tabletas 5 mg: Edema debido a insuficiencia cardíaca congestiva: 1 tableta de 5 mg una vez al día. Si esta dosis no es suficiente, puede aumentarse dependiendo de la severidad de la enfermedad (de 10 a 20 mg al día).

UNAT<sup>MR</sup> Tabletas 10 mg: Edema debido a insuficiencia hepática con ascitis. La dosis recomendada es de una tableta de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la severidad y la respuesta, esta dosis puede incrementarse hasta 40 mg una vez al día.

UNAT<sup>MR</sup> Solución inyectable:

Edema debido a insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia hepática con ascitis, medida de soporte en edema cerebral: la terapia debe iniciarse con una administración I.V. de 10 mg de torasemida al día (que corresponde a 1 ampollita de torasemida 10 mg ó 2 ml de solución para inyección).

Si no es suficiente, la dosis se puede incrementar hasta 20 mg de torasemida diarios (corresponden a 2 ampollitas de torasemida 10 mg o 4 ml de solución inyectable). No se debe exceder la dosis máxima de 40 mg de torasemida diarios. No se debe dar terapia intravenosa durante más de una semana.

En situaciones agudas, por ejemplo edema pulmonar, se administran 20 mg de torasemida (4 ml de solución inyectable) como dosis inicial.

Dependiendo del estado del paciente (excreción urinaria, síntomas clínicos), la dosis se puede repartir después de 30 minutos y se puede incrementar gradualmente (a intervalos de 30 minutos) hasta un total de 200 mg de torasemida al día.

**Edema debido a insuficiencia renal y síndrome nefrótico:** La dosis inicial recomendada es de 20 mg de torasemida al día (que corresponde a 2 ampolletas de torasemida 10 o 4 ml de solución inyectable). Esta dosis se puede incrementar gradualmente de acuerdo con las necesidades individuales hasta un máximo de 200 mg de torasemida al día.

**Administración:** Las ampolletas de torasemida se deben administrar intravenosamente y se deben aplicar lentamente.

# MANITOL

## (Diurético osmótico)

### FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La hormona antidiurética (ADH) actúa en el túbulo colector para modular la concentración final de la orina. La secreción de ADH se reduce durante una expansión hipotónica de volumen y se forman grandes cantidades de orina diluida. Durante la contracción de volumen y en condiciones hipertónicas, la ADH es secretada y la orina se concentra por substracción de agua.

Es importante apreciar el papel central de la rama gruesa ascendente durante la concentración, así como en la dilución de la orina. La concentración de la orina modulada por la ADH, es manejada por la hipertonicidad del intersticio medular que se genera por el transporte de sal hacia el exterior de la rama gruesa ascendente y por el sistema en contracorriente del intercambio. La dilución de la orina es realizada por los mismos sistemas de transporte del cloruro de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Por lo tanto, *ambas*, concentración y dilución, pueden ser reducidas por los agentes de asa que inhiben el transporte de NaCl en la rama gruesa ascendente. Las tiacidas inhiben el transporte del NaCl en segmentos que diluyen la orina pero no contribuyen al intersticio medular hipertónico. Por consiguiente, las tiacidas inhiben la capacidad diluyente pero no la habilidad para concentrar al máximo la orina. Estos agentes tienen, por lo tanto, alguna utilidad en el tratamiento de la **diabetes insípida nefrógena**. La diabetes insípida de origen hipofisiario se trata por lo general con ADH o **desmopresina** (DDAVP), su análogo de mayor duración. Estas preparaciones se discuten más a fondo en las págs. 453 y 454.

Dos grupos adicionales que afectan la excreción del agua necesitan considerarse en forma específica: los diuréticos osmóticos y los antagonistas de la ADH.

## FARMACOCINÉTICA

El **manitol** es un **diurético osmótico**, es decir, obliga a la excreción renal de agua en virtud de sus propiedades farmacocinéticas. Este agente no es metabolizado y es manejado de manera primaria por filtración glomerular, sin una resorción tubular importante o secreción. Por definición, los diuréticos osmóticos son mal absorbidos, lo cual significa que deben administrarse por vía parenteral. Si se dan por vía oral, puede producirse una diarrea osmótica. Este efecto puede emplearse para potenciar la actividad de las resinas fijadoras de potasio o para eliminar varias sustancias tóxicas de las vías gastrointestinales junto con carbón activado.

Los **antagonistas de la ADH** incluyen a las sales de  $\text{Li}^+$  y a los derivados de las tetraciclinas (demeclociclina). El litio es reabsorbido hasta cierto grado en el túbulo proximal y de ahí en adelante no es secretado ni absorbido. La demeclociclina es metabolizada en el hígado.

## FARMACODINAMIA

Los diuréticos osmóticos limitan primariamente la resorción de agua en aquellos segmentos de la nefrona que son libremente permeables al agua: túbulo proximal, rama descendente del asa y túbulo colector. La presencia de un soluto no reabsorbible como el manitol impide la absorción normal de  $\text{H}_2\text{O}$  al interponer una fuerza osmótica de compensación. Por esta razón, el volumen urinario crece junto con la excreción de manitol, pero no es necesario que se produzca natriuresis.

Los antagonistas de la ADH inhiben los efectos de esta hormona en el túbulo colector. Esta acción se produce en alguna etapa después de la síntesis de AMPc por la ADH, ya que los efectos del propio AMPc pueden ser antagonizados por estos medicamentos en varios sistemas modelo.

## INDICACIONES CLÍNICAS Y DOSIFICACIÓN

- A. Para aumentar el volumen urinario:** Los diuréticos osmóticos se emplean para incrementar la excreción de agua en preferencia a la excreción de sodio. Este efecto puede ser útil cuando la hemodinámica renal está comprometida o cuando la ávida retención de  $\text{Na}^+$  limita la respuesta a los agentes convencionales. Puede usarse para mantener el volumen urinario y prevenir la anuria que de otro modo podría desencadenarse durante la presentación de grandes cargas de pigmentos al riñón (por ejemplo, hemólisis o rhabdomiólisis). En los enfermos oligúricos, es posible que no haya respuesta a un diurético osmótico. Por lo tanto, inicialmente suele administrarse una dosis de prueba de manitol (12.5 g. Por vía intravenosa). El manitol no deberá continuarse a menos que haya un incremento en el índice de excreción urinaria a 50 ml/hora durante las 3 horas siguientes. Si ha respuesta, entonces el manitol puede administrarse para mantener índices de flujo urinario de 100 ml/h aproximadamente.
- B. Para reducir las presiones intracraneana e intraocular:** Los diuréticos osmóticos reducen el agua corporal total más que el contenido corporal total de cationes y por lo tanto reducen el volumen intracelular. Este efecto se emplea para reducir la presión intracraneana en condiciones neurológicas y para reducir la presión intraocular antes de procedimientos oftalmológicos. Ocasionalmente se utilizan otros agentes, incluyendo urea, glicerol y sacarosa.
- C. Síndrome de secreción inapropiada de ADH:** Los antagonistas de la ADH se utilizan en la clínica para manejar el síndrome de secreción inadecuada de ADH cuando la restricción de agua ha fracasado para corregir la anomalía. Las concentraciones séricas pueden verificarse directamente para la terapéutica con  $\text{Li}^+$ , con concentración sérica de 1 mmol/lit. Como un punto final deseable. Los valores de demeclociclina pueden medirse aproximadamente en su máximo y a diferentes concentraciones usando las determinaciones estándar para tetraciclina. En esta forma, la dosis usual (900-1,200 mg/día) puede ajustarse

## **TOXICIDAD.**

El manitol se distribuye rápidamente en el compartimiento extracelular y extrae agua del compartimiento intracelular. La hiponatremia y la expansión del volumen del líquido extracelular son las consecuencias predecibles. Este efecto puede ser desastroso en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva y puede producir edema pulmonar florido. La cefalea, la náusea y el vómito son observaciones comunes en enfermos tratados con diuréticos osmóticos.

Las complicaciones principales de los antagonistas de la ADH se relacionan a su efecto farmacológico. El síndrome de secreción inapropiada de la hormona el sentido de que la fracción de medicamento unido en una función de la concentración tanto del medicamento como de los ácidos grasos libres en el plasma.

Los antiepilépticos son depurados principalmente por mecanismos hepáticos. Muchos, como la primidona y las benzodiazepinas, son convertidos a metabolitos activos que también son depurados en el hígado. La capacidad intrínseca de este órgano para metabolizar medicamentos anticonvulsivos es por lo general baja y, con excepción de la fenitoína, es independiente de la concentración. Estos agentes se distribuyen predominantemente en toda el agua corporal. La depuración plasmática es relativamente lenta; por lo tanto, numerosos anticonvulsivos se consideran de acción media o prolongada. Para la mayoría de éstos la vida media es usualmente mayor de 12 horas. La depuración intrínseca de los antiepilépticos es sensible tanto a esos agentes como a otros medicamentos. El fenobarbital y la carbamacepina son potentes inductores de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas.



**(DIURÉTICOS)**  
**PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Verificar que el paciente tenga control estricto de líquidos
- 2.- Peso constante del paciente
- 3.- Solventar dieta hipo sódica y/o estricta del paciente
- 4.- vigilar diuresis
- 5.- Tomar potasio solo por razón necesaria
- 6.- Vigilar signos y síntomas en el paciente o datos de intoxicación como náuseas, vómito, hipotensión, exantema, hiperpotasemia o hipopotasemia.
- 7.- Vigilar en el paciente elementos asociados que indiquen alteración renal.
- 8.- Vigilar datos de nefrotoxicidad
- 9.- Vigilar datos de alteraciones en el ritmo cardíaco y/o frecuencia si esta monitorizado.
- 10.- Vigilar su presión arterial
- 11.- Vigilar datos de hipertensión y/o hipotensión
- 12.- Verificar si es para el paciente indicado hora, dosis, medicamento adecuado.

# **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

# A.S.A

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:**

Su absorción es rápida y completa después de su administración por vía oral.

Su biotransformación es principalmente por hidrólisis en el tracto gastrointestinal, en el hígado y en la sangre, siendo finalmente metabolizado en el hígado.

En 15-20 minutos es hidrolizado a salicilato y su vida media depende de la dosis y el pH urinario; alrededor de 2-3 horas con dosis bajas y únicas y 20 horas o más con altas dosis que cuando son repetidas, su duración promedio es de 5-18 horas. Generalmente su pico máximo plasmático es de 1-2 horas después de una dosis simple, en las presentaciones de liberación prolongada o en cápsulas.

Su unión a proteínas es alta, principalmente a la albúmina y disminuye cuando el salicilato en plasma aumenta. Su vía de eliminación es renal, tanto como ácido salicílico libre como metabolitos conjugados. El 1-2% de la dosis puede ser eliminado sin cambios.

Su mecanismo de acción como analgésico es periférico bloqueando la generación de impulsos dolorosos y por vía central posiblemente a nivel hipotalámico. Su acción periférica es por inhibición en la síntesis de prostaglandinas sintetizadas por los receptores al dolor tanto por estimulación mecánica como química.

Como antiinflamatorio, también probablemente por inhibición en la síntesis de prostaglandinas y de algunos otros mediadores de la respuesta inflamatoria.

Su acción antipirética es central sobre el hipotálamo en el centro regulador de la temperatura produciendo vasodilatación periférica con aumentos del flujo sanguíneo, sudoración y pérdida de calor y como inhibidor de la agregación plaquetaria a través de su capacidad para donar una molécula acetiladora en la

membrana de la plaqueta, lo que afecta la función plaquetaria inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa lo que impide la formación del tromboxano  $A_2$ . Esta acción es irreversible y persiste durante toda la vida de la plaqueta.

También inhibe la formación de la prostaciclina (prostaglandina  $I_2$ ) en la célula endotelial vascular; sin embargo, esta acción sí es reversible. Estas acciones son dependientes de la dosis.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiagregante plaquetario.**

ASA 500 está indicado para el tratamiento sintomático del dolor de leve a moderado, cefalea, dolor dental, dismenorrea, musculoesquelético, reumático y no reumático, potinmunización, en el malestar y fiebre diversos, y como profiláctico de la agregación plaquetaria en ataque isquémicos y tromboembolismo cerebral recurrentes; del tromboembolismo posquirúrgico y del infarto o reinfarto al miocardio.

## CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, pacientes con úlcera péptica activa, hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o bajo tratamiento con anticoagulantes.

No se use en influenza ni varicela, ya que su uso se ha asociado al síndrome de Reye en niños menores de 14 años.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

El medicamento debe administrarse a las dosis indicadas hasta que se refiera la mejoría de la sintomatología, para después disminuir las dosis hasta la mínima efectiva, según el caso y criterio médico.

	<b>Analgésico/ antipirético</b>	<b>Antirreumático</b>	<b>Antiagregante e plaquetario</b>
Adultos y mayores de 14 años.	500 mg c/3 h. 500 mg c/4 h. 500 mg a 1 g cada 6 h.	3.5 a 5.5 g al día en dosis divididas	500 mg a 1 g al día en una sola dosis.

Dosis recomendadas según efecto deseado.

Para administración no es necesario guardar una relación directa con los alimentos.

# ASCRIPTIN AD

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

El ácido acetilsalicílico es un salicilato acetilado.

Los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios del ácido acetilsalicílico se deben a las asociaciones de las porciones acetilo y salicilato de la molécula intacta, así como a la acción del metabolito activo salicilato.

El efecto inhibitor irreversibile de la agregación plaquetaria implica específicamente a su capacidad para actuar como donante de acetilo a la membrana de la plaqueta.

**Mecanismo de acción:** Los salicilatos inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa para disminuir la formación de precursores de las prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Aunque muchos de los efectos terapéuticos y adversos de estos medicamentos pueden ser debidos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (y la consiguiente reducción de la actividad de las prostaglandinas) en diferentes tejidos, hay otras acciones que también pueden contribuir significativamente a sus efectos terapéuticos.

**Analgésico:** A través de una acción periférica bloqueando la formación del impulso del dolor y a través de una acción central posiblemente localizada en el hipotálamo. La acción periférica puede predominar y probablemente implica inhibición de la síntesis de prostaglandinas y/o acciones de otras sustancias que sensibilizan a los nociceptores al estímulo mecánico o químico.

**Antiinflamatorio:** (no esteroideo): No se han determinado los mecanismos exactos. Los salicilatos pueden actuar en el tejido inflamado, inhibiendo probablemente la síntesis de prostaglandinas y posiblemente la síntesis y/o

acciones de otros mediadores de la respuesta inflamatoria. También puede estar implicada la inhibición de la liberación y/o acciones de las enzimas lisosomales y acciones sobre otros procesos inmunológicos y celulares en el tejido mesenquimal y conectivo.

**Antipiretico:** Al actuar sobre el centro regulador del calor en el hipotálamo que produce una vasodilatación periférica, dando lugar a un mayor flujo sanguíneo en la piel, sudor y pérdida de calor. La acción central puede implicar la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo; sin embargo, hay algunas pruebas de que las fiebres producidas por pirógenos endógenos que no actúan a través del mecanismo de las prostaglandinas también pueden responder al tratamiento con salicilatos.

**Antirreumático:** (antiinflamatorio no esteroideo): actúa a través de mecanismos analgésicos y antiinflamatorios; los efectos terapéuticos no se deben a la estimulación hipofisaria-adrenal.

**Inhibidor de la agregación plaquetaria:** El ácido acetilsalicílico afecta a la función plaquetaria, inhibiendo la enzima prostaglandina ciclooxygenasa en las plaquetas y, por lo tanto, impide la formación del agente agregante tromboxano A<sub>2</sub>. Esta acción es irreversible; los efectos persisten durante la vida de las plaquetas que han sido expuestas. El ácido acetilsalicílico también puede inhibir la formación del inhibidor de la agregación plaquetaria prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>) en los vasos sanguíneos; sin embargo, esta acción es reversible. Estas acciones pueden depender de la dosis. Aunque hay algunos estudios que indican que dosis menores de 100 mg al día pueden no inhibir la síntesis de prostaciclina, aún no se ha determinado la dosificación óptima que podría suprimir la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, sin suprimir la formación de prostaciclina.

**Analgésico-antiácido:** También reacciona químicamente para neutralizar o tamponar las cantidades existentes de ácido en el estómago, pero no tiene un efecto directo sobre la cantidad de ácido producida. Esta acción da lugar a un mayor pH del contenido del estómago y de este modo proporciona el alivio de los síntomas de la hiperacidez. Asimismo, reduciendo de este modo un mayor pH en el interior del esófago y una disminución de la actividad de la pepsina, lo que ayuda al control del reflujo gastroesofágico.

**Absorción:** La absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. Su unión a las proteínas es elevada (a la albúmina);

disminuye según aumenta la concentración plasmática del salicilato, con concentraciones plasmáticas de albúmina menores, con disfunción renal y durante el embarazo. Los compuestos de salicilato distintos de la salicilamida se hidrolizan extensamente en el tracto gastrointestinal, hígado y en la sangre a salicilato, que se metaboliza después principalmente en el hígado. El ácido acetilsalicílico tiene una vida media de 15 a 20 minutos (para la molécula intacta); se hidroliza rápidamente a salicilato y como tal depende de la dosis y del pH urinario; de unas 2 a 3 horas con dosis única o dosis baja y 20 horas o más con dosis muy elevadas; con dosificación repetida usando dosis antirreumáticas puede variar de 5 a 18 horas. La concentración máxima se alcanza generalmente en 1 ó 2 horas con una dosis única. Su eliminación es renal, principalmente como ácido salicílico libre y como metabolitos conjugados. La excreción total de salicilato no aumenta proporcionalmente con la dosis, pero la excreción del ácido salicílico no metabolizado aumenta con dosis elevadas; también existen grandes diferencias interindividuales en la cinética de eliminación. Además, la velocidad de excreción del salicilato total y la cantidad de ácido salicílico libre eliminado aumentan en la orina alcalina y disminuyen en la orina ácida.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, diátesis hemorrágica.

En niños menores de 14 años con influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al síndrome de Reye.



## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.**

**Adultos:** 1 a 2 tabletas cada cuatro horas.  
No exceder de 8 tabletas al día.

**Niños de 6 a 12 años:**  $\frac{1}{2}$  a 1 tableta cada 6 horas.

# **TICLID**

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**

A la dosis terapéutica utilizada comúnmente, fuera de la inhibición de la agregación plaquetaria no se conocen otras acciones farmacológicas significativas del clorhidrato de ticlopidina en el hombre.

Después de la administración oral de una dosis terapéutica de TICLID, su absorción rápida, y las concentraciones plasmáticas pico se presentan aproximadamente 2 horas después.

La absorción es de por lo menos 80% de la dosis administrada.

La administración de TICLID después de los alimentos resulta en una concentración más alta (20%) de TICLID en el plasma.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**TICLID** es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Cuando se toma por vía oral produce inhibición, dependiente del tiempo y de la dosis, de la agregación plaquetaria y liberación de factores de las plaquetas, así como prolongación del tiempo de sangrado. El fármaco no tiene actividad significativa *in vitro*.

**TICLID** está indicado para la prevención de: Trombosis arterial en los lechos coronario, cerebral y periférico, ya que TICLID inhibe la agregación plaquetaria y de esta manera reduce uno de los factores que contribuyen a la génesis de la angina e infarto del miocardio.

La oclusión aguda y tardía del injerto de vena safena es utilizada como puente coronario en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias tratados quirúrgicamente.

**TICLID** está indicado para reducir el riesgo de un accidente cerebrovascular y la mortalidad por esta causa en los hombres y las mujeres que hayan experimentado uno o más de los siguientes eventos premonitorios: ataque isquémico transitorio (A.I.T.), amaurosis fugaz o ceguera mono-ocular transitoria, déficit neurológico isquémico reversible o un accidente cerebrovascular leve. Se ha demostrado que TICLID es superior a la aspirina en reducir el riesgo de accidente cerebro vascular y la mortalidad por esta causa.

**TICLID** está indicado en hombre y mujeres que hayan tenido un accidente cerebro vascular tromboembólico previo, para reducir el riesgo de un nuevo accidente cerebro vascular y la mortalidad por esta causa.

**TICLID** también está indicado para reducir el riesgo de eventos isquémicos cerebro vasculares recurrentes y reversibles como por ejemplo, ataques

isquémicos transitorios, ceguera mono ocular transitoria y déficit neurológico isquémico reversible en pacientes que hayan experimentado uno de estos eventos o un infarto menor.

## **CONTRAINDICACIONES**

El uso de TICLID está contraindicado en las siguientes condiciones:

- 1.- Hipersensibilidad al fármaco.
- 2.- Presencia de trastornos hematopoyéticos, como agranulocitosis y trombocitopenia.
- 3.- Presencia de un trastorno hemostático o de hemorragia patológica activa (como una úlcera péptica sangrante o sangrado intracraneal).

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Oral**

La dosis recomendada de TICLID es de 250 mg dos veces al día con los alimentos.

Para minimizar la intolerancia gastrointestinal, TICLID debe tomarse con los alimentos.

# PLAVIX

## 1) INDICACIONES TERAPEUTICAS:

**PLAVIX®** esta indicado en la prevención de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico como son infarto al miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte secundaria a alguno de los eventos anteriores u otra causa vascular; todos ellos en pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerótica sintomática.

## 2) CONTRAINDICACIONES:

**PLAVIX®** esta contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al clopidogrel o a cualquiera de los componentes del producto.

**PLAVIX®** también esta contraindicado en aquellos pacientes con sangrado patológico activo, como por ejemplo en la úlcera péptica y en la hemorragia intracraneal.

## 3) PRECAUCIONES, RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:

**PRECAUCIONES:** Al igual que otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente requiriera cirugía programada y no se deseara efecto antiplaquetario, el clopidogrel deberá ser discontinuado 7 días antes de la cirugía.

Se debe advertir al paciente que, mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración de la

habitual; El paciente deberá informar al médico o a su odontólogo que esta en tratamiento con clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica.

**PLAVIX®** Deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o puedan presentar diátesis hemorrágica.

**EMBARAZO:** Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis de clopidogrel de 500 mg/kg/día y en pruebas no han evidenciado ningún efecto en fertilidad o daño fetal. En humanos no asisten estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo. En consecuencia, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predicativos de la respuesta en seres humanos, el clopidogrel solamente se utilizara durante el embarazo si a criterio del médico, el fármaco resulta claramente necesario.

**LACTANCIA:** Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y en virtud del potencial de reacciones adversas serias en madres en periodo de lactancia o si se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el fármaco, tomando en cuenta una exhaustiva evaluación del riesgo/beneficio.

#### 4) REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVESAS:

En general PLAVIX® es bien tolerado, en estudios clínicos controlados se encontraron las siguientes reacciones secundarias y efectos adversos:

**Hemorrágicos:** Se observó que el 1.99% de los pacientes presentó hemorragia gastrointestinal y en el 0.35% hubo hemorragia intracraneal.

**Hematológicos:** Neutropenia y trombocitopenia.

**Reacciones gastrointestinales:** Los eventos gastrointestinales se han presentado con baja incidencia siendo los más comunes dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y/o constipación. La incidencia de úlceras gástricas y/o duodenales, es menos frecuente que con ácido acetilsalicílico. La diarrea fue el efecto adverso más común.

## 5) INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

**Acido acetilsalicílico:** El ácido acetilsalicílico no modifica el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel si potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante 24 horas, no incrementa significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingestión de clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

**Heparina:** En un estudio clínico realizado en sujetos sanos el clopidogrel no modifico el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producida por el clopidogrel. Sin embargo la seguridad de esta combinación no ha sido establecida y en caso de llevarse a cabo deberá vigilarse estrechamente al paciente.

**Warfarina:** La seguridad de la administración de clopidogrel con warfarina no se ha establecido en consecuencia, la administración de estos agentes deberá realizarse con precaución.

**Activador de Plasminogeno tisular recombinante (rt-PA):** Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel, activador de plasminogeno y heparina en pacientes con infarto miocárdico reciente.

La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administro heparina y activador de plasminogeno simultáneamente con ácido acetilsalicílico.

**Antiinflamatorio no esteroides (AINEs):** Se realizo un estudio clínico en voluntarios sanos administrando conjuntamente clopidogrel y

naproxen, observándose un incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución.

No se presentaron interacciones farmacodinámica significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol y nifedipina. La actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos información procedente de estudios realizados en microsomas de hepatocitos humanos indican que el clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas (CYP 2C9) del citocromo P-450, esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos tales como fenitoina y tolbutamida los cuales son metabolizados por la CYP 2C9. En estudios clínicos se han administrado en forma concomitante, fármacos tales como: diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de ECA, calcio antagonistas, antiolesterolémicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucemiantes orales y anticonvulsivos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

#### **6) PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

El clopidogrel no evidenció efectos carcinogénicos cuando fue administrado en ratones durante 78 semanas y en ratas durante 104 semanas en dosis superiores a 77 mg/kg/día el clopidogrel no demostró genotoxicidad en las pruebas in vitro: Prueba de Ames, prueba de reparación de DNA en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chino y análisis de cromosomas en metafase en linfocitos humanos en una prueba in vivo: prueba de micronucleos por vía oral en ratón. Se observó que el clopidogrel no presentó efecto alguno sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 400 mg/kg/día administrando dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y de hasta 300 mg/kg/día en conejos se observó que el clopidogrel no tuvo efecto teratogénico.



7) DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:

**La vía de administración de PLAVIX es oral.**

**La dosis de PLAVIX es de una gragea de 75 mg el día**

8) SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL  
MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTO):

Ha sido reportado un caso de sobre dosificación deliberada de clopidogrel en una mujer de 34 años de edad que ingirió 1,050 mg. no hubo efectos adversos no se aplicó terapia especial alguna y la paciente se recuperó sin secuelas en voluntarios sanos se han administrado hasta 500 mg. de clopidogrel sin aparición de reacciones adversas en dichas sujetas el tiempo de sangrado estaba prolongadas por un factor de 1,7. el cual es idéntico al observado con la dosis terapéutica de 75mg/día

9) PRESENTACIONES:

PLAVIX se presenta en caja con 14 y 28 Grageas.

10) LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

**Su venta requiere receta medica.  
No se deje al alcance de los niños**

11) NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN:

**Fabricado por:**  
**Sanofi-Synthelabo Industrie 1 rue de la Vierge B. P.599 33440**  
**ambares, francia.**

**Acondicionado en México por: Mead Johnson de México, S.A. de**  
**C.V. Calzada de Tlalpan 2996, Col. Sta. Úrsula Coapa, 04870.**  
**México, D. F.**

**Distribuido en México por:**  
**Sanofi-Synthelabo S.A. de C.V. Km 37.5 Autopista México-**  
**Querétaro Cuatlitlán izcalli, Edo. de México C.P.54730 Tel.**  
**58993300 Fax: 58720433**

12) No. DE REGISTRO Y DE LA IPP:

**Reg. No. 474M9855A**  
**IPP No. IEAR-21324/R98**

# AGRASTAT

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Agrastat**® esta indicado, en combinación con heparina en los pacientes con angina inestable o infarto del miocardio sin ondas Q anormales para prevenir trastornos cardíacos isquémicos.

También esta indicado en los pacientes con síndromes de isquemia coronaria a los que se les practica una angioplastia o aterectomía coronaria, para prevenir complicaciones isquémicas relacionadas con la oclusión brusca de la arteria coronaria tratada. (Véase Dosis y vía de administración e información complementaria, Estudios clínicos). AGRASTAT (clorhidrato de tirofiban, MSD), un antagonista no peptídico del receptor glucoproteína II/IIIa (GP lib/IIIa) de la plaquetas, es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN • HUMANOS

**Farmacología clínica:** Mecanismos de acción: La activación, la adhesión y la agregación de las plaquetas son pasos iniciales críticos en la formación del trombo arterial que se forma sobre la placa aterosclerótica rota. Y la formación del trombo es fundamental en la fisiopatología de los síndromes isquémicos coronarios agudos, del infarto del miocardio y de las complicaciones isquémicas cardíacas consecutivas a una angioplastia coronaria. AGRASTAT® es una antagonista no peptídico de los receptores GP II/IIIa, que son los principales receptores de superficie de las plaquetas

que intervienen en la agregación plaquetaria. AGRASTAT® impide la unión del fibrinogeno al GP II/IIIa, y de ese modo bloquea la unión cruzada y la agregación de las plaquetas. Farmacocinética: Distribución: El tirofiban no se une mucho a las proteínas plasmáticas y esa unión es independiente de su concentración en el rango de 0.01 a 25 ug/ml. La fracción libre en el plasma humano es de 35%.

El volumen de distribución del tirofiban en el estado de equilibrio es de 22 a 42 litros. El tirofiban atraviesa la barrera placentaria en las ratas y las conejas. Metabolismo: Las concentraciones de tirofiban no modificado. La radiactividad en el plasma también proviene principalmente de tirofiban no modificado (hasta diez horas después de la dosis). Estos datos sugieren que la transformación metabólica del tirofiban es limitada.

**Eliminación:** Después de una dosis intravenosa de tirofiban marcado con  $^{14}\text{C}$  en sujetos sanos, se recupera 66% de la radiactividad en la orina y 23% en las heces. La recuperación total de la radiactividad es de 91% aproximadamente. Tanto la excreción urinaria como la excreción biliar contribuyen significativamente a la eliminación del tirofiban. En sujetos sanos, la depuración plasmática del tirofiban es de 213 a 314 ml/min. La depuración renal representa 39 a 69% de la depuración plasmática. La semivida del tirofiban varía entre 152 y 267 ml/min, la depuración renal representa 39% de la depuración plasmática, y la semivida es de 1.9 a 2.2 horas. Características en los pacientes: Sexo: La depuración plasmática del tirofiban es similar en los hombres y en las mujeres con arteriopatía coronaria. Edad avanzada: La depuración plasmática del tirofiban es de aproximadamente 19 a 26 % menor en los pacientes con arteriopatía coronaria de edad avanzada (>65 años) que en los de menor edad ( $\leq 65$  años). Raza: No se detectó ninguna diferencia en la depuración plasmática del tirofiban en los pacientes de diferentes razas. Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la depuración plasmática del tirofiban no es significativamente diferente de la de los sujetos sanos. Insuficiencia renal.

La depuración plasmática del tirofiban es menor, en grado clínicamente significativo (>50%) en los pacientes con depuración de la creatinina  $< 30$  ml/min, incluyendo los que requieren hemodiálisis. La hemodiálisis extrae el tirofiban de la sangre.

**Farmacodinamia:** AGRASTAT® inhibe intensamente la función plaquetaria, como demuestra su propiedad de inhibir la agregación plaquetaria inducida ex vivo por fosfato de adenosina y de prolongar el tiempo de sangrado en los sujetos sanos y en los pacientes con arteriopatía. La curva de la inhibición con respecto al tiempo es paralela a la de la concentración del medicamento en el plasma. Al suspender la administración intravenosa de AGRASTAT®, la función plaquetaria vuelve rápidamente a sus valores iniciales. La coadministración de 0.15 ug/kg/min de AGRASTAT® por vía intravenosa en el transcurso de cuatro horas y ácido acetilsalicílico da por resultado la previa inhibición casi máxima de la agregación plaquetaria y un ligero efecto aditivo sobre la prolongación del tiempo de sangrado. En pacientes con angina inestable, la administración intravenosa de AGRASTAT® en dos etapas (primero 0.4 ug/kg/min durante hasta 48 horas al mismo tiempo que heparina y ácido acetilsalicílico) inhibe 90% aproximadamente la agregación plaquetaria ex vivo inducida por fosfato de adenosina, con una prolongación del tiempo de sangrado durante la administración a 2.9 veces su valor inicial. La inhibición se produjo rápidamente con la administración intravenosa inicial de 30 minutos y persistió durante toda la administración del medicamento.

En los pacientes a los que se les empieza a administrar AGRASTAT® al someterlos a una angioplastia coronaria, la administración intravenosa en dos etapas (bolo inicial de 10 ug/kg/ en el transcurso de cinco de cinco minutos seguido por una dosificación con heparina y ácido acetilsalicílico inhibe más de 90% la agregación plaquetaria ex vivo inducida por fosfato de adenosina en casi todos ellos. Con el bolo administrado en el transcurso de cinco minutos se llega rápidamente a una inhibición casi máxima, la cual persiste durante todo el tiempo de administración del medicamento. Al suspender la administración de AGRASTAT®, la función plaquetaria vuelve rápidamente a sus valores iniciales.

## CONTRAINDICACIONES

AGRASTAT® esta contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de sus componentes. Como la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado. AGRASTAT® esta contraindicado en pacientes con sangrado interno activo: antecedentes de hemorragia o tumor intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma, o que hayan presentado trombocitopenia después de una exposición anterior a AGRASTAT®.

## DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

El contenido del frasco de AGRASTAT® Concentrado se debe diluir antes de administrarlo (véase Instrucciones para el uso), AGRASTAT® se debe administrar exclusivamente por vía intravenosa con materiales estériles. AGRASTAT® se puede administrar al mismo tiempo que heparina por la misma línea intravenosa. Se recomienda administrar AGRASTAT® con un equipo de venoclisis calibrado. Se debe evitar la administración intravenosa inicial prolongada y se deben calcular cuidadosamente la dosis en bolo y la rapidez del goteo intravenoso basándose en el peso corporal del paciente. En los estudios clínicos los pacientes recibieron también ácido acetilsalicílico, si no esta contraindicado.

Angina de pecho inestable o infarto del miocardio sin ondas Q anormales: AGRASTAT® se debe administrar por vía intravenosa, combinado con heparina, a la dosificación inicial de 0.4 ug/kg/min durante 30 minutos. Al terminar la administración inicial, se debe continuar administrándolo a una dosificación de mantenimiento de 0.1 ug/kg/min. La tabla que aparece a continuación se proporciona como una guía para ajustar la dosis según el peso del paciente.

En el estudio en que se demostró su eficacia, generalmente se continuó la administración de AGRASTAT® combinado con heparina durante un mínimo de 48 horas y hasta 108 horas, en promedio los pacientes recibieron AGRASTAT® durante 71.3 horas. La administración intravenosa se puede continuar durante la angiografía y se debe continuar hasta 12 a 24 horas después de la angioplastia o aterectomía. Los introductores psudotrombocitopenia. Si se confirma la trombocitopenia, se debe suspender la administración de AGRASTAT® y de heparina y se debe vigilar y tratar adecuadamente el trastorno. Los efectos anticoagulantes de la heparina deben ser monitoreados cuidadosamente para ajustar la dosis según corresponda. Insuficiencia renal intensa: En los estudios clínicos, la depuración plasmática del AGRASTAT® disminuyó en los pacientes con insuficiencia renal intensa (depuración de la creatinina <30 ml/min).

En los pacientes se debe reducir la dosificación de AGRASTAT® (véase Dosis y vía de administración).

**Empleo en niños:** No se han determinado la seguridad y la eficacia de AGRASTAT® en niños. Empleo en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) fue similar a la observada en pacientes más jóvenes (< 65 años). En los pacientes de edad avanzada que recibieron AGRASTAT® con heparina o heparina sola la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor que en pacientes más jóvenes. El aumento del riesgo de sangrado fue similar en los pacientes tratados con AGRASTAT® combinado con heparina y en los tratados con heparina sola, independientemente de la edad.

La incidencia global de reacciones adversas no hemorrágicas fue mayor en los pacientes de edad avanzada que en los de menor edad, pero fue similar en el grupo tratado con AGRASTAT® con heparina y en el grupo tratado con heparina sola.

No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada (véase Dosis y vía de administración, otros tipos de pacientes). Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y usar máquinas: No hay ningún dato que sugiera que AGRASTAT® afecte la capacidad para conducir automóviles o manejar máquinas.

## **PRESENTACIÓN**

AGRASTAT® se presenta en forma de una solución concentrada para ser diluida en un frasco con 50 ml. AGRASTAT® se presenta también en forma de una solución intravenosa premezclada (en una bolsa de plástico que no es de polivinilcloruro, con 500 ml).



**(ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS)  
PARTICIPACIÓN DE ENFERMERIA**

- 1.- Es fundamental que se verifique si el paciente esta recibiendo el medicamento debido o que es multipuncionado en su estancia hospitalaria.
- 2.- Reiniciar el medicamento si es sometido a estudios hemodinamicos como cateterismo y/o angioplastia.
- 3.- Es de vital importancia verificar la hora en que se le retiren introductores al paciente.
- 4.- Verificar si hay formación de hematoma o sangrado para evitar formación de trombos.
- 5.- No suspender la administración solo que él medico lo indique.
- 6.- Verificar la hora, medicamento, dosis y el paciente correcto.

# **ANALGÉSICOS**

# **TYLEX\* 750**

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**

El paracetamol, 4'-hidroxiacetanilida, es un analgésico y antipirético no opiáceo y no salicílico.

El efecto analgésico del paracetamol se logra en base a la elevación del umbral al dolor en las neuronas periféricas del organismo.

Su efecto antipirético se obtiene merced a su acción sobre el hipotálamo en el centro termorregulador.

El paracetamol se metaboliza primariamente por acción de las enzimas microsomales hepáticas; el fármaco se absorbe rápida y casi totalmente del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática más elevada se alcanza en 30 a 60 minutos.

Administrando dosis terapéuticas su vida media plasmática es de 2 horas aproximadamente. Su distribución es relativamente uniforme en la mayoría de los líquidos corporales. La ligadura proteica varia del 20 al 50%.

Con dosis terapéuticas puede recuperarse del 90 al 100% del paracetamol administrado en la orina el primer día, excretándose la mayor parte después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%)

Se han detectado mínimas cantidades de los metabolitos hidroxilados y desacetilados. Los niños tienen menor capacidad de glucoronización del paracetamol que los adultos.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

TYLEX\* 750 (tabletas) está indicado en el tratamiento de aquellos estados patológicos en donde existe dolor de leve a moderada intensidad y fiebre.

## **CONTRAINDICACIONES**

TYLEX\* 750 (tabletas) está contraindicado en aquellos pacientes quienes han presentado previamente hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su fórmula, enfermedades hepáticas, ingestión de anticoagulantes, trastornos de la coagulación, úlcera péptica activa, embarazo y lactancia

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

La vía de administración de TYLEX\* 750 es oral.

La dosis usual para el adulto es de 1 tableta cada 6-8 horas dependiendo de la severidad del dolor y de la respuesta del paciente.

# DOLAC\*

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El ketorolaco trometamina es un agente antiinflamatorio noesterioideo, que muestra actividad analgésica, antiinflamatoria y débil actividad antiporética.

DOLAC inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos.

DOLAC es absorbido en forma rápida y completa después de la administración oral, con la concentración plasmática máxima de 0.87 mcg/ml, que se presenta a los 44 minutos después de una dosis única de 10 mg. La vida media plasmática es de 5.3 horas (D.S. = 1.2), en los adultos jóvenes y de 6.1 horas (D.S. = 1.0), en los sujetos de edad avanzada (edad media 72 años).

La farmacocinética es semejante en niños. La vida de eliminación similar significa que los intervalos de dosificación pueden ser similares en los niños y adultos. Más de 99% de ketorolaco en plasma está unido a las proteínas. \*

Una dieta alta en grasas disminuye la velocidad, pero no el grado de absorción, mientras que los antiácidos no tuvieron efecto sobre la absorción de ketorolaco.

En un estudio clínico de dolor posquirúrgico, el tiempo de inicio de analgesia, inducida por la administración intramuscular de 30 mg de DOLAC, fue de 21 minutos, el de 10 mg de morfina fue de 33 minutos y el de placebo de 60 minutos. La analgesia máxima de ketorolaco se observa de 45 a 90 minutos después de alcanzados los niveles plasmáticos máximos.

DOLAC es absorbido en forma rápida y completa después de la administración intramuscular, con una concentración plasmática máxima promedio de 2.4 mcg/ml que se presenta aproximadamente a los 44 minutos después de una sola dosis de 30 mg. La vida media plasmática es de 5.3 horas en los adultos jóvenes y de 7 horas en los sujetos de edad avanzada (edad media 72 años).

La administración intravenosa de una dosis de 10 mg de ketorolaco trometamina, produce una concentración plasmática máxima de 2.4 mcg/ml a los 5.4 minutos de ser administrado, con una vida media de eliminación de 5.1 horas, un volumen de distribución de 9.15 l/kg y una depuración plasmática de 0.35 ml/min/kg.

La farmacocinética de ketorolaco en el hombre después de dosis únicas o múltiples, con tabletas o solución inyectable, son lineales. Los niveles plasmáticos en estado estable son alcanzados después de administraciones cada 6 horas durante un día. No se presentan cambios en la depuración con la administración crónica. Después de una dosis I.V. el volumen de distribución es de 0.16 l/kg, la vida media de 5 horas y la depuración de 0.55 ml/min/kg. La principal vía de excreción del ketorolaco y sus metabolitos (conjugados y un metabolito para - hidroxilado), es la orina (91.4%) y el resto es excretado en las heces. El ketorolaco penetra pobremente la barrera hematoencefálica (los niveles en el líquido cefalorraquídeo fueron menores de 0.002 de los del plasma).

### **Influencia de la edad y de la función hepática y renal sobre la depuración y vida media de DOLAC\***

Tipo de sujetos	Depuración total <sup>2</sup> (en l/h/kg) promedio (intervalo)	Vida media (horas) promedio (intervalo)
	0.023 (0.010-0.046)	5.3 (3.5-9.2)
	0.029 (0.013-0.66)	5.4 (2.2-6.9)
	0.016 (0.005-0.043)	10.3 (5.9-19.2)

Sujetos normales (n = 54)

Pacientes con disfunción Hepática (n = 7)

Pacientes con daño renal (n = 10)

(Creatinina sérica 1.9-5.0 mg/dl)

Pacientes en diálisis (n = 9)

Sujetos sanos de edad avanzada (n = 13)  
(promedio 72 años)

<sup>1</sup> Calculado a partir de una dosis única de 30 mg de ketorolaco trometamina I.M.

<sup>2</sup> Litros/hora/kilogramo



## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Analgésico no narcótico. DOLAC Tabletas y Solucion inyectable, está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor. Administrado oralmente, no se deberá exceder de 10 días. Cuando se administra por vía intramuscular o intravenosa, no se deberá exceder de 4 días.

## CONTRAINDICACIONES

**Úlcera péptica, perforación o sangrado gastrointestinal:** DOLAC no debe usarse en pacientes que hayan exhibido cualquier manifestación de alergia al ketorolaco trometamina, al ácido acetilsalicílico o bien otros AINEs, incluyendo reacciones de hipersensibilidad y el síndrome de pólipos nasales, angioedema y asma.

**No administrar en niños en el postoperatorio de amigdalectomía:** No se recomienda como medicación preoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

### **DOLAC Oral:**

**Adultos:** 10 mg cada 4 a 6 horas.

La dosis máxima diaria es de 40 mg al día. El tratamiento no deberá exceder de 10 días.

### **DOLAC Solución inyectable:**

#### **Uso I.M.:**

**Adultos:**

**Dosis inicial:** 30 a 60 mg.

**Dosis subsecuentes:** 10 a 30 mg cada 4 a 6 horas.

**Dosis al día máxima y duración:** 120 mg al día. El tratamiento no deberá exceder de 4 días.

**Niños:** Para niños mayores de 3 años se recomienda una dosis I.V. o I.M. de 0.75 mg/kg cda 6 horas hasta una dosis máxima de 60 mg. Se debe regular la dosis según la respuesta. No debe exceder de 2 días la administración parenteral.

### **Dosis recomendada en niños para el ketorolaco:**

**Fase parenteral:** 10 mg/ml y 30 mg/ml.

**Dosis:** Dosis máxima diaria 60 mg. Máxima duración 2 días.

**I.V./I.M.:** 0.75 mg/kg cada 6 horas.

Es más recomendable utilizar la vía intravenosa en los niños (debido al dolor). La infusión intravenosa puede ser a dosis 0.17 mg/kg/h.

**Pacientes de edad avanzada:** Se recomienda utilizar la menor dosis del intervalo y no se deberá exceder de 60 mg al día.

**Pacientes con daño renal:** Se recomienda utilizar la menor dosis del intervalo y no se deberá exceder de 60 mg al día.

**Pacientes con peso menor a 50 kg:** Se recomienda utilizar la menor dosis del intervalo y no se deberá exceder del 60 mg al día.

**Uso I.V.:**

**Adultos:**

**Bolo:** 30 mg administrados en no menos de 15 segundos, dosis que puede repetirse después de 30 minutos si no se ha conseguido un alivio satisfactorio del dolor, seguidos por 10 a 30 mg cada 4 a 6 horas.

**Infusión:** 30 mg en bolo, administrados en no menos de 15 segundos, seguido por una infusión continua a una velocidad de hasta 5 mg/h.

**Dosis máxima al día y duración:** 120 mg al día. El tratamiento no deberá exceder de 4 días.

**Compatibilidad farmacéutica:** DOLAC no debe mezclarse en volúmenes pequeños (v. Gr. En una jeringa), con ninguna droga.

DOLAC Inyectable es compatible con solución salina, dextrosa al 5%, solución de Ringer y solución de Ringer lactado o soluciones Plasmalyte. Es compatible también con: aminofilina, clorhidrato de lidocaína, sulfato de morfina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de dopamina e insulina humana regular, cuando se mezclan en soluciones para administración I.V. contenidas en frascos o bolsas comunes.

**Transferencia de DOLAC inyectable a DOLAC Oral:** En los pacientes que han recibido ketorolaco parenteral y que son transferidos a las tabletas orales, la dosis diaria combinada de ketorolaco no deberá exceder de 120 mg al día en pacientes menores de 65 años y de 60 mg en pacientes mayores de 65 años, con daño renal o con peso inferior a 50 kg. La dosis oral total no deberá exceder de 40 mg al día.

Los analgésicos opiáceos (v.gr. morfina, meperidina) pueden ser usados concomitantemente si se desea un mayor alivio del dolor o bien los efectos nasiolíticos y/o sedantes de los opiáceos. DOLAC es un analgésico con acción periférica que no interfiere con la unión de los opiáceos y no exagera la sedación o depresión respiratoria relacionada con el uso de los mismos.

# TRAMADOL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Más del 90% de TRADOL<sup>MR</sup> es absorbido después de la administración oral. La diferencia entre tramadol absorbido y el no metabolizado disponible es probablemente causado por el bajo efecto del primer paso.

El tramadol tiene alta afinidad al tejido ( $V_{dB} = 203 \pm 40$  l). La unión a proteínas es de alrededor de 20%.

En humanos, el tramadol es principalmente metabolizado por vías de N- y O-desmetilación con ácido glucurónico.

La vida media  $t_{1/2, B}$  es de 6.0 horas  $\pm$  1.5 horas en voluntarios. La vida media de los metabolitos es similar a la de la sustancia origen.

En pacientes de alrededor de 75 años de edad puede estar prolongada en un factor de aproximadamente 1.4.

El tramadol y sus metabolitos son casi completamente excretados por vía renal. En casos de insuficiencia renal y hepática, la vida media podría estar ligeramente prolongada.

En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación ha sido determinada de  $13.3 \pm 4.9$  horas (tramadol) y  $18.5 \pm 9.4$  horas (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina  $< 5$  ml/min) los valores son de  $11 \pm 3.2$  horas y  $16.9 \pm 3$  horas, en casos extremos 19.5 horas y 43.2 horas, respectivamente.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, pero varía considerablemente en casos aislados. La concentración sérica efectiva usualmente es de 100-300 mg/ml.

TRADOL<sup>MR</sup>, clorhidrato de tramadol, es un analgésico considerado dentro del grupo de los agonistas opiáceos, es un potente analgésico.

La administración oral de tramadol es igual de eficaz que en la aplicación parenteral. Esto diferencia a TRADOL<sup>MR</sup> positivamente de los demás analgésicos de acción central, cuya administración oral va unida a una considerable pérdida de efecto. Los efectos de TRADOL<sup>MR</sup> sobre la circulación mayor, menor y sobre el corazón son escasos y clínicamente poco relevantes, por lo que no existe limitación para su empleo en las enfermedades coronarias acompañadas de dolor. A dosis terapéuticas no causa alteraciones en el aparato respiratorio.

El tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro con una afinidad fundamentalmente para el receptor  $\mu$ . Adicionalmente, el tramadol activa sistemas descendentes inhibitorios del dolor, ya que inhibe la reutilización de noradrenalina y serotonina.

El tramadol tiene un efecto antitusivo. La motilidad gastrointestinal no es afectada. La potencia del tramadol es reportada por ser de 1/10 a 1/6 de la morfina.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

TRADOL<sup>MR</sup> está indicado en los procesos que cursen con dolor de moderado a severo, de origen agudo o crónico (fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, etc.), también puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y procedimiento de exploración diagnóstica que cursen con dolor.

## **CONTRAINDICACIONES**

TRADOL<sup>MR</sup> está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, en intoxicación por: alcohol, somníferos, analgésicos y psicotrópicos.

Los pacientes con antecedentes de estados convulsivos deberán ser seguidos de cerca durante el tratamiento con TRADOL<sup>MR</sup>.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosificación debe adaptarse a la intensidad del dolor y sensibilidad individual del paciente, salvo otra indicación. TRADOL<sup>MR</sup> debe ser dosificado como se detalla a continuación en mayores de 14 años.

Presentación	Dosis	Dosis-día
TRADOL <sup>MR</sup> Cápsulas 50 mg	1 cápsula (50 mg)	Máximo 8 cápsulas (400 mg)
TRADOL <sup>MR</sup> Gotas	20 gotas (50 mg) tomadas con un poco de líquido o sobre un terrón de azúcar.	Máximo 20 gotas 8 veces al día (400 mg)
TRADOL <sup>MR</sup> Solución Inyectable	I.V. 1 ampolleta (aplicada lentamente o diluida en solución para infusión) I.M. 1-2 ampolletas. S.C. 1-2 ampolletas.	Máximo 400 mg.

Si la analgesia requerida es inadecuada después de 30-60 minutos de la administración de 50 mg de sustancia activa (equivalente a la cápsula o a 20 gotas), se puede dar una segunda dosis de 50 mg. Si de acuerdo con la experiencia clínica la demanda de la analgesia requerida es para tratar dolor severo, se recomienda dar la dosis de TRADOL<sup>MR</sup> 100 mg como dosis inicial.

En casos de dolor agudo en pacientes con disfunción renal y/o hepática, raramente es necesario ajustar la dosis, ya que en estos casos la administración es única e infrecuente. En dolor crónico, debe ser tomado en consideración que la duración del efecto es prolongado y que puede deberse a la acumulación debido a la disfunción renal y/o hepática. Por lo tanto, los intervalos de dosificación deberán extenderse por el retraso en la eliminación y de acuerdo con los requerimientos del paciente.

**Dosis diaria:** Normalmente no debe superar a los 400 mg de la sustancia



**Duración del tratamiento:** Bajo el uso prolongado de TRADOL<sup>MR</sup> no es posible excluir con certeza el desarrollo del adicción. Por tal motivo, el médico debe decidir la duración del tratamiento y eventualmente la introducción de pausas en el mismo.

# DARVON

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**A.- ABSORCIÓN:** La mayor parte de los analgésicos narcóticos es bien absorbida después de aplicar una inyección subcutánea o intramuscular, así como desde las vías gastrointestinales y superficies mucosas de la nariz. Sin embargo, aunque la absorción de estas vías puede ser rápida, la potencia farmacológica de algunos compuestos ingeridos puede ser considerablemente menor que cuando se utiliza administración parenteral, debido al importante metabolismo de primer paso que dichos analgésicos narcóticos experimentan en el hígado después de su absorción. Por lo tanto, la dosis oral requerida para obtener un efecto terapéutico con estos compuestos puede ser considerablemente mayor que la necesaria cuando se administra por vía parenteral. Los analgésicos narcóticos con un radical hidroxilo libre (por ejemplo, morfina) son metabolizados usualmente por conjugación con el ácido glucurónico. Ya que la cantidad de  $\beta$ -glucuronidasa, enzima responsable de esta reacción, varía considerablemente de un individuo a otro, el efecto de una dosis oral específica de un compuesto que será metabolizado por conjugación es difícil de predecir.

Ejemplos de compuestos que tienen proporciones altas de potencia oral: parenteral son la codeína y la oxycodona. Su mayor eficacia por vía oral se considera como el resultado de una disminución en el metabolismo de primer paso, debido a que su conjugación es evitada por la presencia de un grupo metilo en el radical aromático hidroxilado.

**B.- Distribución:** La captación de los opiáceos por varios órganos y tejidos es una función de factores tanto fisiológicos como químicos. Aunque todos los analgésicos narcóticos se unen a las proteínas plasmáticas con diversos grados de afinidad, los compuestos abandonan rápidamente la sangre y se localizan, en sus mayores proporciones, en tejidos parequimatosos como pulmones, hígado, riñones y bazo. Aunque las concentraciones medicamentosas en el músculo esquelético pueden ser muy bajas, este tejido sirve como el principal reservorio del medicamento a causa de su gran masa. Sin embargo, la acumulación en el tejido adiposo

también puede volverse importante, en particular después de la administración frecuente de dosis elevadas de opiáceos altamente lipofílicos que se metabolizan con lentitud, por ejemplo fentanil. Las concentraciones cerebrales de analgésicos narcóticos por lo general son relativamente bajas en comparación con las de muchos otros órganos. Si bien la barrera hematoencefálica es atravesada con facilidad por compuestos en los cuales el hidroxilo del anillo aromático en C3 está substituido, como sucede con la heroína y la codeína. La dificultad para lograr acceso al cerebro parece ser mayor con los agentes anfófilos como la morfina. Sin embargo, esta barrera falta en el lactante. Puesto que los analgésicos narcóticos también atraviesan la placenta, su uso para analgesia obstétrica puede tener como consecuencia el nacimiento de un lactante con la respiración deprimida.

**C.- Metabolismo:** Los opiáceos son convertidos en su mayor parte a metabolitos polares, los cuales entonces, son fácilmente excretados por los riñones.

Los compuestos que tienen grupos hidroxilo libres son conjugados con prontitud junto al ácido glucurónico; (por ejemplo, meperidina, heroína) son hidrolizados con rapidez por esterases tisulares comunes.

La heroína es hidrolizada a monoacetilmorfina y finalmente a morfina, que a continuación es conjugada con el ácido glucurónico. Los analgésicos narcóticos también son N-desmetilados por el hígado, pero esta es una vía menor. En presencia de trastorno hepático, la concentración sanguínea terapéutica es probable que se obtenga con dosis menores que las usuales para estos compuestos.

**D.- Excreción:** Los metabolitos polares de los opiáceos son excretados principalmente en la orina. También pueden eliminarse en esta pequeña cantidad de medicamento sin modificar. Los conjugados glucuronidos también se excretan en la bilis, pero la circulación entero hepática representa solo una pequeña parte del proceso de excreción.

# FARMACODINAMIA

A. **Mecanismo de acción:** Los lugares de encéfalo que intervienen en la transmisión del dolor y en la alteración de la reactividad a los estímulos nociceptivos (dolorosos) parecen ser los sitios primarios, pero no los únicos, donde actúan los opiáceos. En general, los sitios que muestran una elevada actividad por ligandos exógenos, como la morfina, también contienen concentraciones altas de péptidos endógenos que tienen propiedades opioides. El término genérico para esta clase de sustancias es endorfina, vocablo formado mediante la combinación de las palabras "endógeno" y "morfina". Se han aislado e identificado varios tipos de endorfinas. Las encefalinas son pentapéptidos: mecenkefalina (Tir-Gli-Gli-Fen-met) y leu-encefalina (Tir-Gli-Gli-Fen-Leu). La beta-endorfina es un péptido de opioide endógeno muy potente con propiedades farmacológicas semejantes a las de la morfina y tiene 5-10 veces mayor potencia en su equivalencia de peso molecular. La neo-endorfina es un péptido de 17 aminoácidos que contiene leu-encefalina en su secuencia. También se han identificado endorfinas potentes en la médula suprarrenal y en la apófisis posterior; a una de estas, procedente del segundo órgano mencionado, se le denominó dinorfina. Es posible prever que en el futuro se aislarán otras endorfinas y será una labor enorme rastrear sus vías neuronales y determinar sus papeles fisiológicos. De esta manera, al parecer existe un sistema natural en el organismo que puede liberar endorfinas en respuesta al dolor. Aparentemente, la morfina y los demás ligandos endógenos al fijarse a los receptores opiáceos localizados en todo el organismo. Esta interacción da origen a sus efectos farmacológicos.

1.- **Tipos de receptores:** Se han identificado varios tipos de receptores de los opiáceos en diversos sitios de los sistemas nerviosos central y periférico.

Los ligandos exógenos y endógenos se unen en estos lugares a diversos grados y, el predominio y la naturaleza de la combinación entre una sustancia particular y un receptor específico da origen a su perfil farmacológico característico.

La analgesia a nivel supraespinal, así como las propiedades euforizantes, de depresión respiratoria y de dependencia física de la morfina (efectos típicamente agonistas) son consecuencias, principalmente de su

combinación con los receptores  $\mu$ . Los receptores K son causantes, de manera primordial, de la expresión de analgesia a nivel espinal, la miosis y la sedación. Los receptores  $\delta$  parecen relacionarse a los efectos disforicos, a los unigenos y de estimulantes cardíacos. Se han propuesto otros receptores basados en los experimentos in vitro, pero su significado in Vitro todavía no está claro.

**2.- Distribución de receptores:** Los sitios de fijación o reconocimiento de los opiáceos se han identificado por técnicas de fijación de radioligandos, autorradiográficas, e inmunohistoquímicas. En el asta dorsal de la medula espinal y en ciertas regiones subcorticales del encéfalo existe una elevada densidad de sitios de unión para analgésicos narcóticos. Algunos de los sitios cerebrales de fijación de opiáceos que conciernen a la transmisión del dolor incluyen al núcleo rafe magnus y al locus ceruleus del tallo encefálico, al área gris periacueductal del encéfalo medio y a varios núcleos hipotalámicos y talámicos. La fijación de un opiáceo en estos sitios supraespinales aumenta grandemente el efecto a nivel espinal que contienen sitios de unión para los analgésicos narcóticos han sido identificadas como inter neuronas cortas que terminan en las vías aferentes sensorias centrales primarias de transmisión del dolor, las cuales contienen el péptido transmisor denominado sustancia P (capítulo 18).

Algunas hipótesis afirman que las neuronas con sustancia P transmiten el dolor, y se ha demostrado que los opiáceos y las endorfinas inhiben la liberación de esta sustancia.

No se han identificado con exactitud los sitios encefálicos que intervienen en la alteración de la reactividad al dolor. Se ha sugerido que las vías entre el diencefalo y la corteza frontal desempeñan un papel en dicho proceso, ya que los efectos de los analgésicos narcóticos muestran cierta semejanza a los que ocurren después de lobotomía prefrontal. El individuo advierte el dolor pero asegura que ya no constituye una molestia. Cierta apoyo para este postulado lo proporciona el hecho de que en varios núcleos del hipotálamo y del tálamo se ha encontrado una elevada densidad de sitios de fijación para los opiáceos.

**3. - Efectos neuroquímicos:** Los analgésicos narcóticos inhiben la actividad eléctrica en áreas específicas del sistema nervioso, y la reducción en la descarga neuronal es acompañada por una disminución general en la liberación de ciertos neurotransmisores. Dado que se sabe que la liberación de sustancias transmisoras está acoplada con la entrada de calcio a la neurona, se ha sugerido que la acción de los opiáceos depende de su habilidad para interferir selectivamente con la entrada del calcio y con la

hipocalcemia cerebral. Esta reducción del calcio intracelular en neuronas específicas donde actúan los opiáceos produce una deficiencia en la liberación de neurotransmisores con activación reducida de sus sitios postsinápticos.

En contraste a la depresión de la entrada de calcio a las neuronas causada por una sola exposición a los opiáceos, la exposición crónica, la cual se asocia con tolerancia y dependencia, produce una elevación en el contenido de calcio intracelular en las neuronas.

Otra hipótesis reciente intenta relacionar los efectos de los analgésicos narcóticos con una acción inhibitoria sobre la adenilaticiclase. Esta conjetura se basa principalmente en los efectos de opiáceos sobre células híbridas de neuroblastoma en cultivos y no ha sido ratificado por experimentos en el animal intacto. Los efectos opioides sobre el calcio y la adenilaticiclase puede relacionarse estrechamente, pero aun no se han realizado los experimentos definitivos para establecer esta conexión.

Los analgésicos narcóticos inhiben la liberación de varios transmisores: entre estos están acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina y la sustancia P. Los recientes intentos por explicar la acción de los opiáceos, enlazando ciertos efectos con únicamente un neurotransmisor han sido infructuosos, principalmente a causa de que ningún neurotransmisor solo puede servir para explicar todos los variados efectos de los analgésicos narcóticos.

**4.- Tolerancia y dependencia física:** Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o de sus substitutos, hay una pérdida gradual de su eficacia que se denomina tolerancia. Para reproducir la respuesta original, debe administrarse una dosis mayor. Junto con el desarrollo de dicha tolerancia, se presenta la dependencia física, de modo que la administración continuada al medicamento se hace necesaria para prevenir un síndrome característico de retiro o abstinencia.

El mecanismo de evolución de tolerancia y dependencia física no se relaciona con factores farmacocinéticos sino que es una verdadera

respuesta celular adoptiva. Se ha indicado que la acumulación de calcio neuronal que sigue a la administración frecuente de opiáceos puede ser una causa parcial; ya que la habilidad para secuestrar calcio aumenta con la administración crónica del opiáceo y dicho elemento químico a su vez antagoniza fácilmente los efectos de este compuesto. Suspender el narcótico conduciría entonces a la pérdida de la capacidad para secuestrar calcio y al aumento en la liberación de cierto número de neurotransmisores puede ser la causa inmediata del síndrome de abstinencia.

Los aspectos clínicos de la tolerancia y la dependencia física se describen adelante.

### **B.- Efectos en los sistemas orgánicos de la morfina y sus substitutos:**

Las acciones indicadas para la morfina, prototipo opiáceo agonista también son observado con todos los demás agonistas-antagonistas, cuando se administran a un paciente que no ha recibido recientemente un agente agonista, también producen analgesia, pero con variaciones menores en sus efectos según se indicara adelante. A continuación se describirán las características de miembros específicos de estos dos grupos.

Los antagonistas puros y los agonistas-antagonistas, cuando se administran a un sujeto que ha recibido un agonista, tendrán efectos muy diversos, según se menciona al final de este capítulo.

**1.- Efectos en el sistema nervioso central;** Los efectos principales de los analgésicos narcóticos se manifiestan sobre el sistema analgesia, euforia sedación, y depresión respiratoria. Con el uso frecuente, se produce un elevado grado de tolerancia a todos estos efectos.

**a.- Analgesia:** Una sensación dolorosa, no importa cual sea su origen, consiste en un estímulo nocivo mas la reacción del organismo a dicha influencia. Las propiedades analgésicas de los opiáceos se relacionan con su habilidad para cambiar tanto la percepción del dolor como la reacción del paciente a esta sensación desagradable. Estudio experimentales y clínicos indican que los analgésicos narcóticos pueden elevar positivamente el umbral para el dolor, pero sus efectos sobre el componente reactivo solo pueden inferirse a partir de los efectos subjetivos sobre la persona. En presencia de analgesia eficaz, el dolor todavía puede ser notado o percibido por el sujeto, pero inclusive si es muy intenso va no provoca sensaciones destructoras o de consumo total.

**b.- Euforia:** Después de una dosis de morfina, un paciente con dolor o un toxicómano experimentan una sensación placentera de estar flotando y una

ausencia absoluta de ansiedad y malestar. Sin embargo, otros enfermos y algunos sujetos normales (sin dolor) no experimentan efecto placentero después de una dosis de analgésico narcótico, sino disforia, un estado de inquietud acompañado por desasosiego y sensación de malestar. En general, si existe una indicación real para administrar el medicamento, la respuesta afectiva más común es la euforia.

**c.- Sedación:** La somnolencia y el embotamiento mental se acompañan frecuentemente a la acción de los opiáceos y en ocasiones ocurre cierta alteración de la capacidad de raciocinio. Puede presentarse una ligera amnesia. El sueño es inducido por los opiáceos con mayor frecuencia en el anciano que en individuos sanos jóvenes; de ordinario, el paciente puede ser despertado con facilidad de ese sueño. Sin embargo, la combinación de morfina con otros depresores centrales, como los sedantes-hipnóticos, puede conducir a depresión profunda. La sedación intensa ocurre más a menudo con sustancias estrechamente relacionadas con los derivados del fentanilo que con agentes sintéticos como meperidina y fentanil. En contraste con los seres humanos, cierto número de especies (gatos, caballos, vacas, cerdos) manifiestan excitación más que sedación cuando se les administran opiáceos. Se desconoce la razón de esta diferencia.

**d.- Depresión respiratoria:** Todos los analgésicos narcóticos pueden provocar una importante depresión respiratoria al inhibir los mecanismos respiratorios del tallo encefálico. La  $PCO_2$  alveolar puede aumentar, pero el aspecto más significativo de esta depresión es una sensibilidad deprimida al bióxido de carbono.

Muchos de los estudios bien controlados han demostrado este efecto, principalmente como una respuesta deprimida al estímulo con este gas. La depresión respiratoria se relaciona con la dosis y es muy influida por el grado de otros estímulos sensoriales que estén ocurriendo al mismo tiempo. Por ejemplo, es posible superar parcialmente la depresión respiratoria inducida por opiáceos mediante influencias de varias clases.

Cuando estímulos dolorosos fuertes, que han impedido la acción depresora de una dosis grande de un opiáceo son aliviados, la depresión respiratoria puede presentarse repentinamente. Una disminución pequeña en la función respiratoria, según se determina por la elevación del  $PCO_2$ , puede ser bien tolerada por un enfermo que no sufra de alteración respiratoria previa.



En cambio, en individuos que parezcan de presión intra craneana elevada, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico o cor pulmonale, este decremento no puede ser tolerado.

**e.- Supresión de la tos:** La supresión del reflejo tusígeno es una acción bien reconocida de los analgésicos narcóticos. En particular, la codeína ha sido utilizada con bastante eficacia en personas que sufren de tos patológica y en pacientes en quienes es necesario mantener la ventilación con una sonda endotraqueal. Sin embargo, la supresión de la tos por los opiáceos puede permitir la acumulación de secreciones y así provocar trastornos, tales como obstrucción de las vías aéreas y atelectasis. Hay desarrollo de tolerancia para la acción supresora de la tos de los analgésicos narcóticos.

**f.- Miosis:** La constricción de las pupilas se observa con virtualmente todos los agonistas narcóticos.

La miosis es una acción farmacológica para la cual o no se desarrolla tolerancia o es muy escasa; por lo tanto, es valiosa en el diagnóstico de la sobredosis de opiáceos, ya que aun los toximanos fuertemente tolerantes padecerán este trastorno.

La acción puede ser bloqueada por la atropina o por los antagonistas de los narcóticos.

**g.- Rigidez del tronco:** Se ha observado una intensificación del tono en los músculos grandes del tronco con la administración de cierto número de opiáceos. Se cree que esto es consecuencia de una acción de los narcóticos en el ámbito de la médula espinal.

Dicha rigidez reduce el rendimiento y la expansión del tórax y por lo tanto interfiere en la ventilación.

Este efecto puede ser contrarrestado por la administración de un antagonista de narcóticos.

**h.- Emesis:** Los analgésicos narcóticos pueden activar a la zona de descarga de quimiorreceptores en el tallo encefálico para producir náusea y vómito.

Es posible que exista otro componente para estos efectos, ya que caminar parece producir un aumento en la frecuencia de ellos, quizás por una acción sobre el aparato vestibular.

## 2.- Efectos periféricos.

**a.- Sistema cardiovascular:** La mayoría de los analgésicos narcóticos no tienen efectos directos importantes sobre la frecuencia o ritmos cardiacos o en la presión sanguínea. Algunas excepciones a esta generalización se anotan adelante, cuando se describan medicamentos específicos. La presión sanguínea por lo general se mantiene correcta en sujetos que reciben opiáceos a menos que el sistema cardiovascular este sometido a esfuerzos excesivos, en cuyo caso puede producirse hipotensión. Este efecto hipotensivo es probable que sea consecuencia de una dilatación de arterias y venas periféricas, la cual se ha atribuido a cierto numero de mecanismos, incluyendo la liberación de histamina y la depresión central de los mecanismos vasomotores-estabilizantes. No se observa efecto consistente sobre el gasto cardíaco, y el ECG no manifiesta alteración importante.

Sin embargo, deberá tenerse precaución en enfermos que padezcan de hipovolemia, ya que los mecanismos anteriores hacen a estos pacientes bastante susceptibles a una hipotensión. Los analgésicos narcóticos afectan la circulación cerebral en forma mínima excepto cuando la PCO<sub>2</sub> se eleva a consecuencia de la depresión respiratoria. El aumento en este parámetro conduce a dilatación vascular cerebral y a una reducción concomitante en la resistencia de los vasos cerebrales, un aumento en la circulación sanguínea del cerebro y por lo tanto en la presión del liquido cefalorraquídeo (presión intra craneana).

**b.- Vías gastrointestinales:** Desde hace mucho tiempo se ha reconocido a la constipacion como un efecto de los analgésicos narcóticos, sin embargo las acciones de estos agentes sobre el músculo liso del intestino por lo general son estimulantes. Hay considerable variación en la respuesta a diferentes niveles del intestino. Los efectos pueden ser mediados a través de una acción sobre el sistema nervioso central así como por una actividad local. En el estomago, la motilidad puede estar disminuida pero el tono elevado particularmente en la porción central; la secreción gástrica de ácido clorhídrico es menor. El tono de reposo del intestino delgado es alto, con espasmos periódicos, pero la amplitud de las contracciones no propulsoras esta marcadamente menguada. En el intestino grueso, las ondas peristalticas propulsoras están disminuidas y el tono aumentado, esto retarda el paso de la masa fecal y permite un aumento en la absorción de agua, lo cual conduce a constipación.

Las acciones sobre el intestino grueso son la base del uso de los narcóticos para el tratamiento de la diarrea.

## **CONTRAINDICACIONES**

\*No prescribirlo con fines de sostén en la adicción a narcóticos. Los pacientes ambulatorios deberán evitar actividades que requieran agilidad mental hasta que se haya establecido respuesta del SNC al fármaco. El enfermo no deberá exceder de la dosificación recomendada. No deberán utilizarse ni cafeína ni anfetaminas para tratar una sobredosis; pueden ocasionar convulsiones mortales. En su lugar debe emplearse un estagonista de narcóticos. Puede causar disminuciones falsas en las pruebas de excreción urinaria de esteroides. Los 65 mg. de clorhidrato de propoxifeno equivalen a 100 mg de napsilato de propoxifeno. Puede ser considerado un analgésico narcótico ligero. Pero el alivio del dolor equivale al de la aspirina. A menudo se emplea con aspirina o acetaminofen para potenciar los efectos analgésicos. Los pacientes deberán limitar su ingestión de alcohol cuando estén tomando este medicamento

## INDICACIONES TERAPEUTICAS

El propoxifeno ha sido ampliamente usado como analgésico para el dolor se a moderado en condiciones en las cuales tradicionalmente se ha prescrito una dosis oral de codeína. A menudo se administra en combinación con aspirinas o cafeína [o ambas] o acetaminofeno. Si bien se aduce que las combinaciones son las efectivas para el alivio del dolor leve que la aspirina o el acetaminofeno solo son probable que la magnitud de la analgesia por el propoxifeno solo son en pequeña A diferencia de la codeína el propoxifeno no es antitusígeno su potenciales hace que la relación riesgo- beneficio sea tan baja a que su uso tiene una justificación dudosa.

Exista la impresión clínica de que las benzomorfonas (por ejemplo, pentazocina) producen menos constipación que otros opiáceos. C. Vías biliares: Los narcóticos contraen el músculo liso biliar, lo cual conduce a cólico biliar. El esfínter de Oddi puede estar contraído, lo que produce reflujo de bilis y de recreación pancreática y elevación de las concentraciones de amilasa y lipasa en el plasma d- Vías genitourinarias La función renal es deprimida por estos agentes. Se cree que, en el hombre ,estos efectos se deben principalmente a una disminución sanguínea renal. Esto contrasta con los estudios en animales, en los cuales la reducción de la excreción urinaria parece ser consecuencia tanto de un aumento en la secreción de hormona antidiliretica como de una perfusión renal disminuida. El tono de los ureteres y la vejiga es aumentado por dosis terapéuticas de los analgésicos narcóticos Un incremento en el tono del esfínter uretral puede precipitar la retención urinaria, especialmente en el periodo postoperatorio. En ocasiones, el cólico uretral produce por un calculo renal puede agravarse por el aumento del tomo muscular de la uretra. E-Útero; Los analgésicos narcóticos pueden prolongar y dificultar un parto. EL mecanismo de esta acción no es claro, pero tantos los efectos depresores directos sobre el músculo liso, como las acciones sobre el sistema nervioso central pueden reducir el tono uterino f- Neuroendocrinos: Los opiáceos estimulan la liberación de hormona antidiuretica, de prolactina y de somatotropico pero inhiben la liberación de hormona luteinizante.

# NALFUBINA

## FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

La nalbuphina es un potente analgésico agonista-antagonista, que guarda relación química con la naloxona y con la oximorfona. Posee un potencial analgésico equivalente mg por mg a la morfina. Produce analgesia al parecer mediante acciones agonistas en los receptores opiáceos kappa y acciones antagonistas en los receptores mu. Los receptores están ampliamente distribuidos por todo el SNC, especialmente en el sistema límbico, tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo y mesencéfalo, así como las laminas I, II, IV y V del asta posterior de la médula espinal. Los receptores kappa se ubican principalmente en la médula espinal y en la corteza cerebral, por lo tanto son estos sitios y sus zonas implicadas en donde actúa la nalbuphina.

Después de ser administrada por vía intravenosa, su acción inicia aproximadamente a los 2 minutos. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular su efecto inicia antes de 15 minutos. La duración de la acción analgésica se prolonga de tres a 6 horas.

La nalbuphina se liga a las proteínas plasmáticas en un 30% aproximadamente. Se metaboliza a nivel hepático, con una vida media plasmática de 5 horas. Puede excretarse hasta un 7% en orina experimentar cambios.

## **INDICACIONES TERAPEUTICAS**

La nalbufina se indica en casos de dolor cuya intensidad varia de moderada a severa. También se indica como coadyuvante de la anestesia general o local y como analgésico pre y postoperatorio.

Puede ser utilizada durante el tercer periodo del parto y en el alivio del dolor en el infarto agudo al miocardio. Es útil en procedimientos de exploración diagnóstica que puedan ser molestos y/o dolorosos.

## **CONTRAINDICACIONES**

Se contraindica su empleo en personas hipersensibles a la nalbufina.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION**

La dosis recomendada para el adulto es de 10 mg por 70 g de peso corporal por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

La dosis puede repetirse cada tres o seis horas según lo requiera. La dosis deberá individualizarse, tomando en cuenta la intensidad del dolor y el estado general del paciente

Dosis diaria máxima 160 mg

Dosis máxima por aplicación 20 mg

# **INOTROPICOS**

# DOPAMINA

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

**Absorción:** El principio de acción de la dopamina por vía intravenosa ocurre a los 5 minutos, el fármaco tiene una duración de 10 minutos.

**Distribución:** El fármaco es bien distribuido en el cuerpo en general, no cruza la barrera cerebral en forma sistémica.

**Eliminación:** La dopamina tiene una vida media en el plasma de 2 minutos y es metabolizada en el hígado, en los riñones, y plasma por la monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa a los compuestos inactivos ácido homovanílico (HVA) y ácido 3, 4 -hidroxifenilacético. En pacientes recibiendo inhibidores de MAO, la duración de acción de la dopamina puede ser tan larga como una hora. Aproximadamente, el 25% de una dosis de dopamina es metabolizada a norepinefrina dentro de las terminales nerviosas adrenérgicas. La dopamina es excretada por orina principalmente como HVA y sus conjugados sulfato y glucoronido y como ácido 3, 4-dihidroxifenilacético.

Una fracción muy pequeña de la dosis es excretada sin cambio. Después de una administración de dopamina radiada, aproximadamente el 80% de la radiactividad reportada es excretada por la orina dentro de las 24 horas siguientes.



## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

DRYNALKEN\* es un agente simpaticomimético que actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa, beta y dopaminérgicos. Está indicado en hipotensión arterial, choque del infarto del miocardio traumático o séptico, y en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

## CONTRAINDICACIONES

La terapia de presión no es un sustituto de sangre, plasma o fluidos y/o electrolitos. La pérdida del volumen sanguíneo debe corregirse tan pronto como sea posible antes de iniciar el tratamiento con DRYNALKEN\*. Está contraindicado DRYNALKEN\* en pacientes con feocromocitoma y en pacientes con taquiarritmias no corregidas o fibrilación ventricular.

En pacientes con enfermedades vasculares oclusivas como arteriosclerosis, enfermedad de Raynaud, etc. y a los cuales se les administra DRYNALKEN\* se debe monitorear de cerca la circulación que puede decrecer en las extremidades y que se nota por el cambio de color y temperatura. Si esto ocurriera se puede corregir disminuyendo la velocidad de inyección o por discontinuación del tratamiento.

DRYNALKEN\* contiene sulfitos que pueden ocasionar reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia o episodios de asma. La sensibilidad a los sulfitos aún no se ha estudiado lo suficiente pero en la mayoría de las poblaciones es baja, presentándose con más frecuencia en individuos que padecen asma.

## **DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.**

DRYNALKEN\* se administra por infusión I.V. usando una bomba de infusión o algún mecanismo que controle la velocidad de flujo. Si es posible el medicamento debe colocarse en la vena antecubital. Se debe tener mucho cuidado con la extravasación del producto.

DRYNALKEN\* **debe diluirse antes de su inyección**, nunca debe usarse concentrado. La concentración de DRYNALKEN\* depende de la dosis y los requerimientos de líquidos que tenga el paciente.

DRYNALKEN\* se administra por infusión I.V. inicialmente a una velocidad de 1 a 5 mcg (0.001 a 0.005 mg) por kg de peso por minuto, pudiendo incrementarse de 1 a 4 mcg/kg por minuto en intervalos de 10 a 30 minutos hasta obtener la respuesta deseada.

Muchos pacientes pueden ser mantenidos a dosis de 20 mcg/kg por minuto o menos.

Si se requieren dosis mayores de 50 mcg/kg se recomienda vigilar estrechamente el flujo urinario.

Cuando se descontinúe la infusión de DRYNALKEN\* la dosis debe ser reducida gradualmente ya que una suspensión abrupta de la terapia puede provocar hipotensión severa. Diluir el contenido de 1 ampolleta de DRYNALKEN\* en 250 ó 500 ml de cualquiera de las siguientes soluciones estériles:

- a) Cloruro de sodio del 0.2% al 0.9%.
- b) Dextrosa al 5%.
- c) Dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0.9%.
- d) Dextrosa al 5% en solución al 0.45% de cloruro de sodio.

Con las soluciones anteriores se obtienen las siguientes concentraciones de clorhidrato de dopamina por mililitro:

- a) En 250 ml de solución se obtiene una concentración de 800 mcg por ml de clorhidrato de dopamina.
- b) En 500 ml de solución se obtiene una concentración de 400 mcg por ml de clorhidrato de dopamina.

# **DOBUTAMINA**

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**

La dobutamina posee un efecto inotrópico de acción directa. La dobutamina no estimula el corazón indirectamente mediante la liberación de norepinefrina endógena, sino que actúa principalmente sobre los receptores beta-1-adrenérgicos, teniendo muy poco efecto sobre los receptores beta-2 y alfa.

Estimula directamente los receptores beta-1- del corazón causando aumento en la contractilidad del miocardio y del volumen de eyección, dando lugar a un incremento en el gasto cardiaco. Por lo general, aumentan la circulación coronaria y el consumo de oxígeno del miocardio al aumentar la contractilidad miocárdica. La resistencia vascular sistémica generalmente disminuye (reducción poscarga); sin embargo, la presión arterial sistólica y la presión del pulso pueden permanecer invariables o incrementarse debido al aumento del gasto cardiaco.

La dobutamina reduce la elevada presión del llenado ventricular (reducción precarga), y facilita la conducción en el nódulo auriculoventricular. A la dosis recomendada generalmente no aumenta la frecuencia cardiaca, no obstante, a dosis altas tiene un efecto cronotrópico. La dobutamina se metaboliza en hígado a compuestos inactivos.

Tiene una vida media de aproximadamente 2 minutos. Su acción inicia 1 ó 2 minutos después y su duración es de unos cuantos minutos. Debido a esto, es que la infusión debe ser constante para mantener su efecto. La excreción se realiza principalmente por vía renal en forma de metabolitos.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

DOBUJECT debe utilizarse como soporte inotrópico a corto plazo de la insuficiencia cardiaca, en pacientes con un gasto cardiaco insuficiente y una presión de llenado ventricular izquierda elevada con una presión sanguínea relativamente bien conservada.

Los casos en que pueden presentarse tales situaciones son:

### 1. De origen cardiaco:

#### A) Insuficiencia cardiaca aguda.

1. Infarto agudo al miocardio.
2. Choque de origen cardiaco.
3. Poscirugía cardiaca.
4. Depresión de la contractilidad cardiaca.

#### B) Insuficiencia cardiaca crónica:

1. Insuficiencia cardiaca congestiva crónica descompensada.
2. Como terapia simultánea con otros inotrópicos orales, vasodilatadores sistémicos y diuréticos.

### 2. De origen no cardiaco:

A) a la terapia de líquidos. Estados de hipoperfusión aguda debido a cirugías, traumatismos, septicemia o hipovolemia (cuando la presión arterial media es superior a 70 mmHg y la presión arterial pulmonar oclusiva es de 18 mmHg o mayor) y además existe una respuesta inadecuada

B) Gasto cardiaco bajo, secundario a ventilación mecánica y presión de llenado ventricular elevada.

DOBUJECT es útil en la prueba de esfuerzo cardiaco como alternativa de la prueba con ejercicio en pacientes en quienes la rutina de ejercicio no puede ser desarrollada de manera satisfactoria y cuando el ejercicio físico no es factible durante el procedimiento de diagnóstico.

## CONTRAINDICACIONES

El empleo de dobutamina se contraindica en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este medicamento.

Igualmente se contraindica en los pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática y en el feocromocitoma.

## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dobutamina deberá diluirse en una solución para infusión y se aplicará mediante venoclisis. La solución podrá ser cualquiera de las usuales, excepto las soluciones alcalinas. La concentración no deberá exceder de 5 mg/ml.

A continuación se señala un cuadro que muestra la velocidad de la infusión necesaria para aplicar la dosis de dobutamina a tres diferentes concentraciones:

**Como inotrópico cardíaco de soporte:** La dobutamina siempre debe ser diluida antes de administrarse a un paciente. La vía de administraciones por venoclisis lenta. Se recomienda diluirlo en solución glucosada al 5% o en solución salina fisiológica. La dosis habitual es de 2.5 a 10 mcg/kg/minuto. En casos resistentes pueden necesitarse dosis hasta de 40 mcg/kg/min o mayores. Iniciar con 2 ó 3 mcg/kg7minuto e incrementar la dosis a intervalos de 10 a 30 minutos hasta que sea alcanzada la mejoría hemodinámica deseada o hasta que aparezcan los efectos adversos como taquicardia excesiva, disrritmia o cefalea que limiten la administración de dosis mayores.

La dosis es ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente y se determina mediante un monitoreo cuidadoso del ritmo cardíaco y de la hemodinamia central. Generalmente se usan concentraciones finales de 250, 500 ó 1000 mcg/ml.

- **Prueba de esfuerzo cardiaco:**

Una vez preparada la solución para administración, deberá usarse dentro de las 24 horas siguientes y desecharse el sobrante

Dosis de dobutamina mcg/kg/min	Velocidad de la infusión		
	250 mcg/ml* (ml/kg/min)	500 mcg/ml** (ml/kg/min)	1,000 mcg/ml*** (ml/kg/min)
2.5	0.01	0.005	0.0025
5	0.02	0.01	0.005
7.5	0.03	0.015	0.0075
10	0.04	0.02	Diluya el contenido de una ampolleta de DOBUJECT (250 mg)
12.5	0.05	0.025	en 250 ml de solución de dextrosa
15	0.06	0.03	al 5% o de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La dilución proporciona una concentración final de 1000 mcg/ml Administre esta solución con una bomba de infusión para asegurarse que la aplicación sea precisa. Inicie con 5 mcg/kg/min e incremente la dosis cada 3 minutos a 10, 20, 30 y hasta 40 mcg/kg/min hasta que aparezcan los límites o los efectos secundarios. Es esencial mantener en forma continua la vigilancia del ECG y la administración deberá ser detenida en caso de que aparezca una depresión igual o superior a 2 mm del segmento ST o cualquier arritmia ventricular. La administración deberá ser detenida si la frecuencia cardiaca alcanza el máximo de edad/sexo, si la presión arterial sistólica excede de 200 mmHg o la presión diastólica de 120 mmHg, la presión sistólica disminuye 20 mmHg o mas o bien si se presenta algún efecto secundario. (vea Reacciones

secundarias y adversas). La dobutamina puede ser diluida en las siguientes soluciones:

- Glucosa al 2.5% en Ringer lactato.
- Glucosa al 5% en Ringer lactato.
- Glucosa al 2.5% en cloruro de sodio al 0.45%.
- Glucosa al 5% en cloruro de sodio al 0.9%.
- Glucosa al 5% en agua.
- Ringer lactato.
- Cloruro de sodio al 0.9%.

Cloruro de sodio al 0.45%.

- 0.01
- 0.0125
- 0.015

\* 250 mg/litro de disolvente  
\*\* 500 mg/litro o 250 mg 500 ml de disolvente  
\*\*\* 1,000 mg/litro o 250 mg 250 ml de disolvente

# ARTERENOL

El levarterenol (l-arterenol, l-norepinefrina, l-noradrenalina, l-β-(3,4-dihidroxifenil)-α-aminoctanol) es el mediador químico que se libera en los nervios adrenergicos.

Difiere de la adrenalina solo por carecer del grupo metilo en el amino. Igual que ocurre en la adrenalina el dextroisometro no tiene cualidades farmacológicas parecidas a la forma levógira, pero es mucho menos activo. El levarterenol forma de 10 a 20 por 100 de las carecolaminas de la médula suprarrenal del ser humano y 97 por 100 en algunos feocromocitomas. En el capitulo 21 se describió la historia de su descubrimiento y su papel como mediador neurohumoral; ya explicamos la relación entre estructura y actividad del levarterenol en comparación con otras aminas simpatomimétricas.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las acciones farmacológicas del levarterenol y la adrenalina se ha comparado extensamente in vivo e in vitro.

Ambos actúan en forma directa en las células efectoras: sus acciones difieren de modo principal en la razón de su eficacia para estimular los receptores α y β. El levarterenol obra principalmente en los receptores α y tiene poco efecto en los receptores β, excepto en el corazón.

Aun en los receptores α, el levarterenol es algo menos potente que la adrenalina en la mayoría de los objetos de prueba, pues se necesitan mayores dosis para producir efectos iguales. Su acción en los receptores β<sub>2</sub> es mucho menos intensa que las de la adrenalina. Hay algunas diferencias en los efectos que los agentes de bloqueo adrenergico producen en la respuesta



(cardiovasculares netas a las dos aminas, en virtud de la falta de actividad del levarterenol en los receptores B).

#### Efectos cardiovasculares.

- Los efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de 10 ug de levarterenol por minuto.

La presión sistólica y la diastólica y generalmente la presión del pulso aumentan. El gasto cardiaco no se altera ni disminuye: aumenta la resistencia periférica total. La actividad refleja vagal compensadora lentifica el corazón, superando la acción cardioaceleradora directa, y así aumenta el volumen sistólico. La resistencia vascular periférica aumenta en la mayor parte de los lechos vasculares y el gasto sanguíneo disminuye en el riñón, el cerebro, el hígado y generalmente en el músculo esquelético. La filtración glomerular se mantiene si la disminución del riego sanguíneo cerebral hay disminución concomitante del consumo de oxígeno en el cerebro. El levarterenol constriñe los vasos mesentéricos y reduce el gasto sanguíneo esplácnico y hepático en el ser humano.

El gasto coronario aumenta substancialmente, quizá por la vasodilatación coronaria y el aumento de la presión sanguínea. Al contrario de la adrenalina, el levarterenol en pequeñas dosis no produce vasodilatación ni disminuye la presión sanguínea, pues los vasos sanguíneos del músculo esquelético están en constricción y no en dilatación: Así, los agentes de bloqueo a suprimen los efectos presores, pero no causan conversión importante. El volumen sanguíneo circulante disminuye porque se pierde líquido exento de proteína que pasa al espacio extracelular, probablemente a causa de la vasconstricción poscapilar. La alteración usual electrocardiográfica es bradicardia sinusal por aumento reflejo del tono vagal, acompañada o no prolongación del intervalo P-R. También ocurre ritmo nodal, disociación A, V, ritmo bigeminal, taquicardia ventricular y fibrilación).

**Otros efectos:** Hay otras respuestas de poca importancia al levarterenol en el ser humano. El fármaco produce hiperglucemia y otros efectos metabólicos semejantes a los que causa la adrenalina, pero solo cuando se administran grandes dosis. El volumen respiratorio por minuto aumenta ligeramente. Hay otros efectos en el sistema nervioso central que son algo menos notables que los que causa la adrenalina. La inyección intradérmica de dosis adecuadas en el hombre produce sudoración, la cual no es bloqueada por la atropina. Se ha observado aumento en la frecuencia de las contracciones del útero grávido

humano, pero los efectos en otros órganos de musculatura lisa son de poca cuantía.

**Absorción, destino y excreción.** El levarterenol, igual que la adrenalina, es ineficaz cuando se administra por vía bucal y se absorbe mal en los sitios de inyección subcutánea. Se inactiva rápidamente en el organismo por los mismos procesos enzimáticos que metilan y oxidan la adrenalina. Se excreta sin modificación por la orina, pero las personas que padecen feocromocitoma pueden excretar hasta 15 mg por día.

**Preparados, dosis y administración.** El bitartrato de levartrenol, U.S.P. (bitartrato de Levofed), es una sal monohidratada cristalina, soluble en agua. Igual que la adrenalina, se oxida en forma muy rápida. La inyección de bitartrato de levarterenol, U.S.P., es una solución estéril al 0.2 por 100 de bitartrato equivalente a 0.1 por 100 de levarterenol base. Suele administrarse por infusión intravenosa como solución que posee 4 ug/ml de levarterenol base, que se obtiene al diluir 4 ml de la inyección oficial en 1,000 ml de inyección de dextrosa al 5 por 100, que también puede poseer concentración variable de cloruro sódico. Cuando se obtenido la respuesta cardiovascular a una dosis de prueba de 0.1 a 0.2 ug/Kg, la infusión se ajusta al goteo adecuado para obtener la respuesta presora conveniente. Normalmente, basta la infusión de 2 a 4 ug de levarterenol base por minuto (0.5 a 1.0 ml por minuto). La respuesta presora puede controlarse rápidamente, pues desaparece en 1 o 2 minutos después de interrumpida la infusión.

Cuando no conviene administrar al paciente gran volumen de líquido por vía venosa, se utilizan con precaución soluciones menos diluidas. La administración bucal es ineficaz.

**Usos y valor terapéuticos.** El levarterenol es vital para mantener la economía del organismo, pero su valor terapéutico es limitado y algo dudoso. El uso terapéutico del levarterenol y de otras aminas simpatomiméticas en la hipotensión causada por choque se explica más adelante en este capítulo.

# **NITROPRUSIATO DE SODIO (NPS)**

## **FARMACOCINÉTICA**

El nitroprusiato de sodio es un vasodilatador periférico potente con efectos en le músculo liso arterial y venoso. Sus efectos se observan casi de inmediato y cesan unos minutos después de haber suspendido la infusión. El nitroprusiato es metabolizado por los eritrocitos a ácido cianhídrico, el cual es convertido a tiocianato por el hígado y excretado por los riñones. La disfunción hepática o renal puede afectar la depuración del fármaco y de sus metabolitos potencialmente tóxicos, cianato y tiocianato.

El nitroprusiato se emplea en el tratamiento de urgencia de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. Reduce la presión arterial mediante la disminución de la resistencia periférica y aumentando la capacidad venosa y por lo tanto, la precarga. Los efectos arteriales no se pierden aun cuando la precarga este muy disminuida, aunque se presenta taquicardia. En ausencia de insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco disminuye o permanece sin cambio.

Cuando hay insuficiencia cardiaca, el nitroprusiato suele aumentar el gasto cardiaco al disminuir la impedancia vascular y aumentar el volumen sistólico. El aumento del volumen sistólico es , en general, suficiente para mantener la presión arterial sistémica en el nivel pretratamiento o un poco por debajo de él. En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, la taquicardia producida por el nitroprusiato sugiere una presión inadecuada (relativa o absoluta) de llenado ventricular. La mejoría hemodinámica producida en presencia de insuficiencia ventricular o hipertensión puede ser de particular

importancia en pacientes con cardiopatía isquémica. El nitroprusiato reduce el trabajo miocárdico y puede, por lo tanto, reducir la isquemia. Sin embargo, algunos datos sugieren que también puede reducir la perfusión coronaria del miocardio isquémico. Lo cual puede contrarrestar alguno o todos los efectos positivos en el trabajo miocárdico.

Muchos estudios han descrito mejoría de la función ventricular izquierda, de la perfusión tisular, del gasto cardíaco y del estado clínico del paciente con gasto cardíaco reducido y resistencia vascular sistémica elevada. El nitroprusiato tiende a reducir la presión de enclavamiento pulmonar en mayor grado que la dobutamina, por sus efectos venodilatadores más potentes y su capacidad para aumentar la relajación diastólica del ventrículo izquierdo.

## INDICACIONES

El nitroprusiato de sodio es el tratamiento parenteral de elección para las urgencias hipertensivas cuando es necesaria una reducción inmediata de la resistencia periférica. por que reduce la presión rápidamente, es fácil de dosificar, en general se tolera bien y su acción puede detenerse con rapidez si es necesario, mediante la simple suspensión de la infusión. El nitroprusiato también es muy útil en el tratamiento de pacientes con insuficiencia ventricular izquierda aguda.

Puede emplearse cuando la insuficiencia cardíaca o la congestión pulmonar son agudas o poco controlables con terapia diurética. En este cuadro, la terapia combinada con dopamina y nitroprusiato es, en consecuencia, más eficaz que el uso de cada uno por separado. Los efectos hemodinámicos reales de esta combinación son semejantes a los de la dobutamina, y posiblemente son menos costosos. Debido a que el nitroprusiato puede producir isquemia miocárdica, se prefiere la elección de nitroglicerina IV con dobutamina o sin ella cuando los diuréticos no controlan de manera adecuada a pacientes con edema pulmonar y coronariopatía.

## DOSIS

Las infusiones continuas de nitroprusiato se preparan agregando de 50 a 100 mg de nitroprusiato (después de mezclar el polvo seco en 2 a 3 ml de dextrosa en agua) a 250 ml de suero glucosado o cloruro de sodio al 0.9%. La solución debe envolverse pronto en una hoja de aluminio u otro material opaco para protegerla del deterioro por exposición a la luz. La solución recién preparada debe tener un color pardo muy pálido, sin ningún cambio en la potencia del fármaco. El nitroprusiato en solución acuosa reacciona con muchas sustancias para formar productos de reacción de color intenso. Si esto ocurre, debe sustituirse la infusión. Una vez preparada, la solución debe usarse de inmediato debe iniciarse con una velocidad de infusión de 0.1 ug/kg por minuto, dosificada hasta el punto final deseado. Es esencial la monitorización hemodinámica para la dosificación correcta cuando se trata la insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis terapéutica media de nitroprusiato varía entre 0.5 a 8.0 ug por minuto. Debe administrarse mediante un sistema de infusión que asegure una velocidad precisa.

## PRECAUCIONES

Cuando se trata la insuficiencia cardíaca congestiva, es esencial la monitorización de las presiones hemodinámicas centrales por seguridad y para la graduación adecuada del efecto. La presión arterial sistémica debe vigilarse con frecuencia. La hipotensión es el efecto adverso más frecuente del nitroprusiato. Esta hipotensión puede precipitar isquemia, infarto de miocardio o ataque cardíaco. Pueden darse hipoxemia y deterioro de la relación ventilación perfusión.

Los pacientes ancianos o con deficiencia de volumen pueden ser más susceptibles al medicamento y deben tratarse con dosis más pequeñas. Existe controversia respecto a la posibilidad de que el nitroprusiato pueda reducir el flujo coronario y aumentar la isquemia a pesar de la reducción del trabajo del miocardio. En presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la nitroglicerina IV tiene el mismo perfil hemodinámico, pero mejora la isquemia, por lo que se prefiere sobre el nitroprusiato en pacientes con coronariopatía.

El nitroprusiato se metaboliza tiocianato en el hígado. La intoxicación por tiocianato, debida nitroprusiato, es poco frecuente, a no ser que se den dosis elevadas (mas de 3 ug/kg por minuto), infusiones prolongadas (más de 2 a 3 días) o que el paciente tenga insuficiencia renal. Deben vigilarse los niveles plasmáticos de tiocianatos cuando se usan dosis altas, en regímenes prolongados o cuando haya insuficiencia renal. Si los niveles de tiocianato permanecen por debajo de 10 mg/100 ml, la continuación de la administración suele ser segura.

Los signos de intoxicación por tiocianato incluyen zumbidos, visión borrosa, cambios en el estado mental, náuseas, dolor abdominal, hiperreflexia y convulsiones. La intoxicación por cianato es una complicación excepcional del tratamiento con nitroprusiato en pacientes con disfunción hepática.

# NITROGLICERINA

(NTG)

## Química

Estos agentes son ésteres sencillos del ácido nítrico y del nitroso con polialcoholes, varían desde líquidos en extremo volátiles (nitrito de amilo) pasando por líquidos moderadamente volátiles (nitroglicerina)

## FARMACOCINÉTICA

El empleo de los nitratos orgánicos está muy influido por la presencia de una reductasa hepática de nitratos orgánicos, de elevada capacidad, que inactiva al medicamento. Por consiguiente, la biodisponibilidad de todos los nitratos orgánicos administrados por vía oral es muy baja (típicamente menos de 10%). En consecuencia, se prefiere la vía sublingual para obtener rápidamente una concentración sanguínea terapéutica.

La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbido se absorben con eficacia por esta vía y alcanzan valores sanguíneos terapéuticos en pocos minutos. No obstante, la dosis total administrada por esta vía se debe limitar para evitar en efecto tóxico; por lo tanto, la duración total del efecto es breve, por lo común 15-30 minutos. Cuando se necesita una acción más prolongada, hay preparaciones orales disponibles que contienen una cantidad de medicamento suficiente para mantener valores sanguíneos adecuados a pesar de la inactivación hepática de primer paso. Otras vías de administración útiles para la nitroglicerina incluyen la absorción transdérmica cuando se aplica a la piel como ungüento y la absorción bucal de preparaciones de liberación lenta; estas son descritas adelante.

WOLFE  
SAS

El nitrito de amilo y los nitritos análogos son líquidos muy volátiles. El nitrato de amilo se expende en ampulas de vidrio frágil empacadas en cubiertas protectoras de telas. La ampolleta puede pulverizarse con los dedos, produciendo una liberación rápida de vapores inhalables a través de la envoltura de tela. La inhalación proporciona una absorción sumamente rápida y, al igual que la vía sublingual, evita el efecto hepático de primer paso.

Una vez absorbidos, los compuestos de nitrato no modificados tienen una vida media de solo 2-8 minutos. Los metabolitos sin el radical nitrato tienen una vida media mucho más prolongada (1-3 horas), pero son considerablemente menos activos como vasodilatadores.

Se excretan básicamente en forma de derivados glucoronidos de los metabolitos, desnitrados, siendo el riñón su principal vía de excreción.

## FARMACODINAMIA

La nitroglicerina y sus análogos son medicamentos extraordinariamente selectivos: en dosis terapéuticas, su acción es ejercida en forma casi exclusiva sobre las células del músculo liso.

**A. Mecanismo de acción:** Es probable que la nitroglicerina pierda su radical nitrato en las propias células del músculo liso. Se piensa que el ion nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) reacciona con receptor específico. Al parecer este último incluye a radicales sulfhidrilo (-SH), ya que la tolerancia a los nitritos comprende una disminución de grupos sulfhidrilo en los tejidos y esta tolerancia puede ser invertida con ditioneitol, un agente regenerador del sulfhidrilo. Poco se conoce de los pasos iniciales de la unión al receptor del radical nitrato, y a la relajación del músculo liso. Algunas pruebas sugieren que un aumento en el GMPc es la primera señal. Otros estudios implican la producción de prostaglandina E o de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) como un paso intermedio importante. No existen pruebas de que los receptores autónomos intervengan en la respuesta primaria al nitrato (aunque se han provocado respuestas autónomas reflejas cuando se administran dosis hipotensoras).



**B. Efectos sobre órganos y sistemas:** La nitroglicerina relaja todos los tipos de músculos lisos, sin importar la causa del tono muscular preexistente.

Prácticamente no hay efecto sobre el músculo cardíaco o esquelético y se desconocen las razones de esta selectividad.

1.- **Musculatura vascular lisa:** Todos los segmentos del sistema vascular desde las grandes arterias hasta las grandes venas se relajan en respuesta a la nitroglicerina. Sin embargo, las arteriolas y los precapilares de los esfínteres se dilatan menos que otras porciones del árbol vascular, debido al menos parcialmente a las respuestas reflejas. El resultado primario directo de una concentración sanguínea útil es la relajación marcada de las grandes venas con aumento de la capacitancia venosa y disminución de la precarga ventricular. Las presiones vasculares pulmonares y el tamaño del corazón son reducidos en forma significativa. En ausencia de insuficiencia cardíaca, el gasto cardíaco disminuye. Debido a que la capacitancia venosa es mayor, la hipotensión ortostática puede ser intensa y es posible que se presente el síncope. La dilatación de algunas de las grandes arterias puede ser importante: Pulsaciones temporales de las arterias y una cefala pulsátil asociadas con pulsaciones de las arterias meníngeas son efectos colaterales frecuentes de la nitroglicerina y el nitrato de amilo. Cuando existe insuficiencia cardíaca, la precarga es por lo general anormalmente alta; en esta alteración, los nitratos y otros vasodilatadores pueden tener un efecto benéfico sobre el gasto cardíaco.

Los efectos indirectos de la nitroglicerina consisten en reflejos provocados por los barorreceptores que corresponden a la disminución de la presión arterial. El mecanismo primario de este reflejo es una descarga simpática, dando como resultado taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca. En el caso de agentes que actúan con suma rapidez (por ejemplo, nitrito de amilo inhalado). La dilatación arterial puede ser tan notable que produzca una venoconstricción refleja.

En el corazón aislado con perfusión coronaria (preparación de Langendorf) y en sujetos normales sin coronariopatía, la nitroglicerina puede incluir un significativo, si bien transitorio, aumento en la circulación sanguínea coronaria total. En cambio, no hay pruebas de que el flujo coronario total

sea aumentado en enfermos con angina aterosclerótica. Aunque algunos estudios sugieren que puede intervenir la redistribución del flujo coronario de las regiones normales a las isquémicas, la mayor parte de las pruebas indican que el alivio de la angina por la nitroglicerina es consecuencia de la disminución en el requerimiento miocárdico de oxígeno, secundaria a la reducción de la precarga y del gasto cardíaco (ver adelante, Farmacología clínica).

2. **Otros órganos con músculos lisos:** En forma experimental se ha demostrado la relajación de la musculatura lisa de bronquios, aparato digestivo (incluyendo el sistema biliar) y aparato genitourinario. A causa de su breve duración, estas acciones de los nitratos rara vez son de interés clínico. En años recientes, el uso del nitrito de amilo y del nitrito de isobutilo como medicamentos recreativos (incrementos de la actividad sexual) se ha hecho popular en algunas secciones de la población. El nitrito de isobutilo no tiene licencia ni se recomienda como medicamento pero se expende como agente sin prescripción bajo nombres como Rush, Bolt, Locker Room y Dr. Bananas.
3. **Otros efectos:** El radical nitrito reacciona con la hemoglobina (la cual contiene hierro como radical ferroso) para producir metahemoglobina (la cual contiene el hierro como ion férrico). Debido a que la metahemoglobina tiene una afinidad muy baja por el oxígeno, las dosis altas de nitritos puede producir seudocianosis, hipoxia tisular y la muerte. La concentración plasmática de nitritos, resultante de dosis aun altas de nitratos orgánicos e inorgánicos, es demasiado baja para producir metahemoglobina en cantidad significativa en los adultos. No obstante, el nitrito de sodio es usado como un agente para curar carnes.

En los lactantes, la flora intestinal es capaz de convertir cantidades significativas de nitratos, por ejemplo, procedentes del agua, a ion nitrito. Así, la exposición inadvertida a cantidades elevadas de

radicales nitrito puede producir intoxicación grave. Por otra parte se ha descubierto una aplicación terapéutica de este efecto tóxico de los nitritos. El envenenamiento por cianuro es consecuencia de la formación de complejos del hierro citocrómico con el ion CN. El hierro de la metahemoglobina tiene una afinidad sumamente elevada por el ion CN; así, la administración de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ ) inmediatamente después de la exposición al cianuro regenerará al citocromo activo. La cianometahemoglobina producida puede ser destoxificada después mediante administración intravenosa de tiosulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ); Esto conduce a la formación del radical tiocianato (SCN), ion menos tóxico que es excretado con facilidad. La metahemoglobina, si es excesiva, puede ser tratada mediante la administración de azul de metileno por vía intravenosa.

## **6.-ADVERTENCIA**

Al describir la terapéutica el autor ha recomendado cuidadosamente la dosis de medicamentos que están reconocidos en las obras autorizadas en farmacología oficial y literatura médica, sin embargo en virtud de que hay variación considerable en las preparaciones disponibles y dosis de los medicamentos según el fabricante se aconseja al médico que recurra a los fabricantes (Instructivo, Folleto, etc.) especialmente en caso de medicamento nuevo o que se prescriba rara vez.

Es un resumen conciso de dx y terapéutica útil para estudiantes de medicina, médicos generales, personal de enfermería y pasantes en área hospitalaria que no se pretende que sea enciclopédico sino una guía y referencia de fácil lectura, la compilación contiene una lista de fuentes más extensas de información acerca de medicamentos y referencias escogidas sobre dosificaciones

## 7.- BIBLIOGRAFIA

### **Introducción a la farmacología clínica**

Segunda edición

1983 por Karla S.A. de C.V.

Jeanner C. Scherer

### **Fármacos en enfermería**

Margaret Havard

Traducido 3ª edición

Editorial Manual Moderno

México, D.F.

### **Farmacología**

Bertram G. Katzung M., PHD

Traducido QF3 Ma. del Rosario Carsolio

Editorial Manual Moderno S.A. de C.V.

México, D.F. 1991

### **Farmacología**

Acciones y Reacciones Medicamentosas

P.U.T.H.R. LEVINE P.H.D.

Salvat Editores S.A. 1982

### **Guía profesional de medicamentos**

2ª Edición

Editorial Manual Moderno S.A. de C.V.

### **Fundamentos de farmacología**

2ª Edición

John A. Bevan

Editorial Karla México 1976

**Principios de farmacología**

Por Michel Conn  
G.F. Gebhart  
Manual moderno  
Mexico, D.F 1991

**Manual de Farmacología clínica**

3ª Edición  
John R. Trounce  
Interamericana Mc. Craw Hill  
México, D.F. 1993

**Farmacología para enfermería**

2ª Edición  
Dr. José Manuel Mosquera González  
Mc. Graw-Hill Interamericana  
Primera Reimpresión 1996

**Manual de Medicarios para la enfermera**

Esther G. Skelley  
Editorial Troquel  
México Buenos Aires 1972

**Farmacología**

Cedric M. Smith M.D.  
Editorial Panamericana S.A. de C.V  
México, D.F. 1997

**Manual de farmacología clínica**

Félix Bochner  
Primera edición  
Editores salvat 1980

**Fundamentos de farmacología**

2ª Edición

Editorial Karla S.A. de C.V.

México, D.F.

**Farmacología básica y terapéutica medica**

Mc. Graw Hill

México, D.F. 1976

**Farmacología**

QBP Beatriz Pingarrón

UNAM

E.N.E.O.División S.U.A.

**Bases farmacológicas de la terapéutica**

Louis S. Soodman

5ª Edición

Editorial Interamericana

México 1978

**Guía para uso de medicamentos**

H. Winter Griffith. M.D.

Interamericana Mc. Grawn-Hill

1ª Edición en español 1993.