

LOS
1000
MEDICAMENTOS
más prescritos

Juan Manuel Pérez Agudelo



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES®



LOS
1000
MEDICAMENTOS
más prescritos

LOS
1000
MEDICAMENTOS
más prescritos

Juan Manuel Pérez Agudelo



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES®



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES®

Guillermo Orlando Sierra Sierra

Rector

Jorge Iván Jurado Salgado

Vicerrector

Denis Rincón Grajales

Secretaria General

Sonia Rocío De La Portilla Maya

Decana

Facultad de Ciencias de la Salud

Los 100 Medicamentos más prescritos

© Universidad de Manizales

Juan Manuel Pérez Agudelo

ISBN: 978-958-5468-04-7

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del autor

Médico y Cirujano

Magíster en Ciencias Biomédicas – Farmacología

Docente – Investigador

Universidad de Manizales

Escuela de Medicina

Diseño y Diagramación

Gonzalo Gallego González

Fondo Editorial - Universidad de Manizales

Manizales, Mayo de 2018

Impresión: Xpress Estudio Gráfico y Digital S.A.S.

Xpress Kimpres

Bogotá

Contenido

	Página
PRÓLOGO	9
INTRODUCCIÓN	11
Colaboradores	13
Lista de abreviaturas, siglas y unidades.	14
 SECCIÓN I:	
LISTADO DE MEDICAMENTOS POR ORDEN ALFABÉTICO	
ACETAMINOFÉN / PARACETAMOL	17
ACICLOVIR	21
ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)	26
ACIDO VALPRÓICO	29
ALBENDAZOL	31
ALFAMETILDOPA	33
AMIODARONA.	36
AMITRIPTILINA	40
AMLODIPINO	43
AMOXICILINA.	46
AMPICILINA	49
ATORVASTATINA.	51
AZITROMICINA	54
BECLOMETASONA	57
BETAMETASONA.	60
BETAMETILDIGOXINA	65
BISACODILO	68
BROMURO DE IPRATROPIO	70
BUTILBROMURO DE HIOSCINA	72
CAPTOPRIL	74
CARBAMAZEPINA.	76
CARVEDILOL	79
CEFALEXINA	82
CIPROFLOXACINA	85
CLONAZEPAM	88
CLONIDINA	91
CLOPIDOGREL	93
CLOTRIMAZOL	97
CODEÍNA	99

CROMOGLICATO DE SODIO	102
DEXAMETASONA	104
DICLOFENACO	108
DICLOXACILINA	111
DIFENHIDRAMINA.....	114
DIHIDROCODEÍNA	117
DILTIAZEM.....	120
DIPIRONA/METAMIZOL.....	123
DOXICICLINA.....	126
ENALAPRIL	128
ENOXAPARINA	131
ERGOTAMINA/CAFEÍNA.....	134
ESPIRONOLACTONA	136
ESTRÓGENOS CONJUGADOS	139
ETINILESTRADIOL – LEVONORGESTREL	142
FLUCONAZOL	144
FLUOXETINA.....	147
FUROSEMIDA	152
GEMFIBROZILO	157
GENTAMICINA.....	160
GLIBENCLAMIDA.....	164
HIDROCLOROTIAZIDA.....	168
HIDROCORTISONA.....	171
HIDROXICINA	174
IBUPROFENO	177
IMIPRAMINA	180
INSULINA CRISTALINA (REGULAR).....	184
INSULINA GLARGINA	188
INSULINA GLULISINA.....	191
INSULINA NPH.....	195
ISOSORBIDE DINITRATO.....	199
KETOTIFENO.....	202
LEVOTIROXINA	205
LIDOCAINA	208
LOPERAMIDA	211
LORATADINA.....	214
LORAZEPAM	216
LOSARTÁN	218
MEDROXIPROGESTERONA.....	222
MEPERIDINA/PETIDINA	225

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

METFORMINA	228
METOCARBAMOL	231
METOCLOPRAMIDA	234
METOPROLOL (Tartrato)	237
METRONIDAZOL	241
MORFINA	244
NAPROXENO	247
NIFEDIPINO	250
NIMODIPINO	253
NITROFURANTOINA	256
OMEPRAZOL	259
OXICODONA	263
OXIMETAZOLINA	266
PENICILINA G BENZATÍNICA	269
PRAZOSINA	271
PREDNISOLONA	274
PROPRANOLOL	279
RANITIDINA	283
SALBUTAMOL/ALBUTEROL	286
SERTRALINA	289
SILDENAFIL	292
SUCRALFATO	295
TAMOXIFENO	297
TAMSULOSINA	300
TEOFILINA	303
TRAMADOL	307
TRAZODONA	310
TRIMETOPRIM – SULFAMETOXAZOL (TMS)	312
VERAPAMILO	315
WARFARINA	319

SECCIÓN II:

TÓPICOS SELECTOS EN FARMACOLOGÍA

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ATC DE SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS	325
CATEGORÍAS DE RIESGO FARMACOLÓGICO EN EL EMBARAZO	327
CRITERIOS DE BEERS	328
REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS	330
ALGORITMO DE NARANJO	332
FARMACOGENÉTICA Y MEDICAMENTOS DE INTERÉS	333
RECURSOS WEB	338

Pérez Agudelo, Juan Manuel

Los 100 medicamentos más prescritos / Juan Manuel Pérez Agudelo –1 ed. --
Manizales: Centro de publicaciones, Universidad de Manizales, 2018.

340 páginas.

ISBN: 978-958-5468-04 -7

1. Farmacología. 2. Medicamentos - Diccionario. 3. Farmacéuticas – Diccionario.
4. Catálogo – Especialidades Farmacéuticas. I. Título II. Pérez Agudelo, Juan Manuel.

Dewey 615.1 / P438

Norma de descripción bibliográfica, RDA
Descriptores recuperados LEMB
Universidad de Manizales. Biblioteca

PRÓLOGO

Con los gigantescos avances de la informática, cualquier paciente usuario de un medicamento puede acceder a un gran volumen de información y enterarse de muchos aspectos como RAM, dosis, usos, etc. Pero esta avalancha de información, si bien muchas veces es útil, tiende también a confundir sobre todo a personas que no están familiarizadas con la farmacología o manejo terapéutico de los fármacos.

Adicionalmente los medios de comunicación e incluso las redes sociales, cada vez incrementan la propaganda a muchos medicamentos, sobrevaloran su eficacia y ocultan muchos de los aspectos tóxicos, pues infortunadamente estos productos se convirtieron en otro artículo más para comprar en la insaciable sociedad de consumo, panorama agravado aún más por la desaforada autoprescripción que permanentemente estimula el mercadeo de los expendedores de medicamentos en las farmacias.

Por lo tanto es el médico quien debe informar a sus pacientes de todos los aspectos relevantes de su prescripción y para ello existen varias fuentes de información farmacológica y terapéutica que –nacidas de la academia universitaria– dan una información objetiva y actualizada. Esto lo cumple el libro que el Dr. Juan Manuel Pérez Agudelo, médico con experiencia clínica y docente, pone a disposición del cuerpo de estudiantes y profesionales que se relacionan con el manejo de medicamentos. Cada una de las 100 monografías, además de actualizadas, tiene novedosos aspectos de farmacocinética, de dosificación y formas de administración, de reacciones adversas por frecuencia de aparición de acuerdo a programas internacionales de farmacovigilancia y muchos otros aspectos que el autor explica en la Introducción. Enriquece este texto el hecho de agregar una segunda parte al libro como Tópicos Selectos en Farmacología, tales como farmacogenética, medicamentos en el anciano y el embarazo, clasificación ATC internacional de medicamentos y otros variados temas igualmente importantes.

Es muy valioso este aporte del Dr. Pérez y sus colaboradores pues proporciona un instrumento valioso para racionalizar el uso de medicamentos, actualizar su farmacología, con información del fármaco sustentada en fuentes científicas serias, objetivas y basadas en evidencias clínicas confiables que llevará indefectiblemente a una mejor prescripción y uso adecuado global del recurso farmacoterapéutico.

Gustavo Isaza M. – Q.F. Farmacólogo

INTRODUCCIÓN

El medicamento es el primer recurso tecnológico desarrollado por la investigación médica puesto en manos del profesional de la salud. Se concibe dentro del marco de desarrollo e innovación tecnológica de una comunidad con el objetivo de mejorar las condiciones vitales de los pacientes y por consiguiente, mejorar el panorama global, dentro del sistema de salud. La farmacología surgió como ciencia integradora de áreas como la alquimia, la botánica, la química, la fisiología, la patología y la antropología; escenario que nos obliga necesariamente a pensar sobre el papel del medicamento en la vida y situación del hombre, denominado en nuestro argot, paciente.

El medicamento como parte del desarrollo de un proceso científico debería guiarse por la premisa de “contribuir sin generar perjuicios”, sin embargo en la aplicación práctica del mismo (campo clínico), nos encontramos frente a un panorama diferente: la inexorable realidad de las reacciones adversas junto a la iatrogenia.

El uso de los medicamentos nos plantea un reto diario, debido no solo a la complejidad misma de las diferentes sustancias químicas y su interacción con un organismo vivo, sino también por la cantidad abrumadora de información disponible de tales moléculas, tanto de carácter físico como virtual. El acceso a la red ha modificado de manera trascendental la información en ciencias de la salud; disponer de uno o 10,000 artículos con datos de medicamentos de interés es igual a carecer de los mismos, por ello, el libro ha reunido la información más relevante de fuentes de amplia trayectoria internacional en manejo de datos en salud como Medline – PubMed, Scopus – Science, FDA (Norteamérica), EMA (Europa) y DrugBank (Canadá). Se ha establecido de manera estructurada la información disponible para los medicamentos, de tal modo que los datos puedan ser accedidos de forma rápida y sencilla. El texto contempla dos grandes secciones: Medicamentos y Tópicos selectos en farmacología. En la primera sección y para cada medicamento, se realiza una caracterización general que incluye la clasificación internacional Anatómica – Terapéutica – Química (ATC), seguido del grupo farmacológico, presentaciones comerciales y como dato útil, la posología o dosis del medicamento; de manera posterior, se realiza una descripción desde el mecanismo de acción y efecto, aspectos farmacocinéticos básicos recalcando: disponibilidad, metabolismo y su relación con citocromos de interés (CYP), Volumen de Distribución (VD), vida media ($T_{1/2}$) y órgano principal de eliminación. Tras finalizar este bloque, se desarrollan elementos como las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) distribuidas por frecuencia de aparición según la clasificación Europea (Muy frecuentes >10%, Frecuentes 1 – 10%, Poco Frecuentes 0,1 – 1% y Raras <0,1%), esta categorización permitirá al lector ubicarse en las reacciones de mayor frecuencia de presentación como elemento importante en el proceso de

farmacovigilancia. Se resaltan adicionalmente las interacciones clínicamente más representativas debido a que la prescripción usualmente considera más de un medicamento. De manera final aparecen aspectos clave para el manejo de los medicamentos de utilización parenteral: proceso de reconstitución, vías de administración, soluciones compatibles para la dilución y estabilidad. Para la segunda sección, se escogieron elementos cardinales frente a la correcta decisión del uso de medicamentos: Clasificación por grupo terapéutico, categorías de riesgo farmacológico en embarazo (FDA), criterios de Beers relacionados con la seguridad de medicamentos en el adulto mayor, formato para farmacovigilancia (FOREAM/INVIMA) – evaluación del proceso de causalidad según el algoritmo de la OMS (Naranjo y cols), farmacogenética, relación de citocromos/medicamentos y, de manera final, herramientas web validadas para la consulta farmacológica on-line.

Los 100 medicamentos más prescritos, se plantea como una iniciativa práctica de consulta tanto para el estudiante de ciencias de la salud, como para el profesional, que a diario enfrenta el desafío de establecer mejoría en la calidad de vida del paciente. Los fármacos o medicamentos expuestos en los diferentes párrafos, tuvieron su origen en la experiencia recopilada de más de 10 años de práctica clínica y docente, sumado al análisis de información brindado por herramientas como la minería de datos y la estadística aplicada a bases de datos de prescripción en entidades de salud de los diferentes niveles de atención colombiano. El contenido general del libro no pretende reemplazar la información disponible en los clásicos textos de consulta farmacológica ni pretende modificar el juicio clínico, de igual manera, no proyecta ser un vademécum; el objetivo central es mostrar los medicamentos desde sus aspectos prácticos – relevantes, y de esta manera complementar el conocimiento del lector.

Todos los esfuerzos planteados en este libro, tratan de aproximarse a la relación del profesional en ciencias de la salud con el paciente, debido a que el fármaco modificará (adecuada o inadecuadamente) su organismo, tras su indicación, tras el acto de su prescripción.

Colaboradores

DAVID ALEJANDRO ANSERMOT PULGARÍN

Médico y Cirujano – Universidad de Caldas

Candidato a Magister en Ciencias Biomédicas – Farmacología

Integrante Grupo de Investigación BIOSALUD y del Semillero de Investigación en Farmacología Experimental – SEMFEX. Universidad de Caldas.

CARLOS EDUARDO CASTAÑO MOLINA PhD

Investigador y Docente Titular – Universidad de Caldas

Biología celular, molecular y genética

Integrante del grupo de investigación BIOSALUD

JHON FREDY BETANCUR PÉREZ PhD

Investigador – Docente

Biología celular, molecular y genética

Grupo de investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad de Manizales

NÉSTOR JAIME CASTAÑO PÉREZ PhD

Investigador – Docente

Decano Facultad de Ciencias e Ingeniería

Grupo de investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad de Manizales

ÓSCAR MAURICIO PINEDA GÓMEZ MD

Internista – Cardiólogo

Docente – Investigador

Universidad de Caldas, departamento clínico-quirúrgico

CEO – Cardiología de Avanzada – Manizales

Lista de abreviaturas, siglas y unidades

Abreviatura/Sigla	Término
AD	Agua Destilada
AMP	Ampolla
CDF	Combinación a Dosis Fija
CICr	Depuración o Clearance de Creatinina
COMP	Comprimido
DAD	Dextrosa en Agua Destilada al 5 %
IM	Intramuscular
INH	Inhalador
IV	Intravenoso
IR	Intrarectal
JAR	Jarabe
OFT	Oftálmico
RL o LR	Ringer Lactato o Hartmann
SC	Subcutáneo
SL	Sublingual
SOL	Solución
SSN	Solución Salina Normal al 0,9 %
SUSP	Suspensión
TAB	Tableta
VO	Vía Oral
Unidad	Término
g	Gramo
h	Hora
Kg	Kilogramo
L	Litro
min	Minuto
mg	Miligramo
µg	Microgramo
mL – ml	Mililitro
seg	Segundo
T°	Temperatura
U	Unidad
UI	Unidad Internacional

Sección I:

Listado de medicamentos por orden alfabético



ACETAMINOFÉN / PARACETAMOL

CLASIFICACIÓN ATC:	N02BE01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésico no opioide y antipirético
NOMBRES COMERCIALES:	DOLEX®, ADOREM®, TEMPRA® y GENÉRICOS
PRESENTACIÓN:	TAB 500 mg. JAR 3 %/120 mL – 60 mL – 90 mL. SOL IV 10mg/mL/100 mL

DOSIS:

VO: Adultos y pacientes > 50 Kg: 325 - 500 mg/4 - 6 h, hasta un máximo de 3 g/día¹. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

IV: Adultos y adolescentes de más de 50 Kg: 500 mg – 1 g por administración, es decir, un vial de 100 mL, hasta 3 veces/día. El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 h. Dosis máxima día: 3 g. Niños de más de 33 Kg, adolescentes y adultos de menos de 50 Kg: 15 mg/Kg por administración, es decir, 1,5 mL de solución por Kg. El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 h. Dosis diaria máxima: 60 mg/Kg (sin exceder de 3 g). Insuficiencia renal: en caso de C_{ICr} < 30 mL/min se recomienda aumentar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloquea periféricamente los impulsos del dolor a través de la inhibición reversible de la ciclooxigenasa (COX) enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas. La acción antipirética se debe a la inhibición de prostaglandinas a nivel de centro termorregulador situado en el hipotálamo. Ha demostrado propiedades antiinflamatorias débiles en algunas alteraciones no reumáticas. En otras circunstancias no es de esperar acción antiinflamatoria. A igualdad de dosis, la potencia analgésica y antipirética del acetaminofén es similar a la del ácido acetil-salicílico.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: 60 – 70%

1 Respecto a las dosis máximas recomendadas del medicamento y las combinaciones a dosis fijas disponibles en el mercado que contengan el principio activo ACETAMINOFÉN, el INVIMA presentó el acta 3 de 2014, en el aparte correspondiente a los informes de seguridad, y, según el comunicado emitido por la FDA el 14 de enero de 2014, recomienda a los profesionales de la salud suspender la prescripción y dispensación de productos bajo fórmula médica que contengan más de 325 mg de acetaminofén en combinación con otros medicamentos, debido a que actualmente no existen datos disponibles que demuestren un beneficio adicional que compense los riesgos de generación de lesiones hepáticas al consumir más de 325 mg de acetaminofén por unidad de dosis. Se establecen las siguientes recomendaciones (plazo máximo 1 año): Todos los productos que contengan acetaminofén en combinación con analgésicos (narcóticos y no narcóticos), antiinflamatorios no esteroides y antiespasmódicos, no deben exceder la concentración de 325 mg de acetaminofén. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Dosis pediátrica: 40 mg/Kg/día. Fuente: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas--especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2014/Acta%20No%2003%20de%202014%20SEMPB.pdf (pág. 408 – 10)

Metabolismo:	Hepático. El acetaminofén sufre de manera primaria glucoronidación (45 – 55% de la dosis), este proceso es mediado por UGT1A1. De manera adicional la biotransformación de la molécula es facilitada por SULT1A1. Aproximadamente 5% del medicamento es sujeto de metabolismo de primer paso en el hígado por el sistema microsomal P-450 (CYP3A4) generando metabolitos tóxicos (NAPQI), la acumulación de estos productos ocurre en caso de que las vías metabólicas sean saturadas.
Volumen Aparente de Distribución:	0,9 - 1 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 25%.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	2 – 4 h
Eliminación:	Es eliminado mayoritariamente con la orina, conjugado con el ácido glucurónico, menos del 5% se excreta en forma inalterada.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes en algunos casos. Los efectos adversos más característicos son: Sanguíneas: (< 1%) excepcionalmente, alteraciones sanguíneas, como TROMBOPENIA, LEUCOPENIA, PANCITOPENIA, NEUTROPENIA, AGRANULOCITOSIS y ANEMIA HEMOLITICA (en pacientes con déficit de G6PD). Dermatológicas: (< 0.5%) ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS, URTICARIA, DERMATITIS ALERGICA, FIEBRE y SINDROME DE STEVEN-JOHNSON. Hepatobiliares: (< 1%) rara vez, ICTERICIA, INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS, HEPATOTOXICIDAD (asociada a casos de sobredosis, ya sea por la ingesta de 1 dosis tóxica o varias tomas de dosis excesivas). En agosto de 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), informó al público que se ha asociado al acetaminofén (paracetamol) con el riesgo a reacciones poco comunes pero serias en la piel². Estas reacciones en la piel, conocidas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés), pueden ocasionar la muerte.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El acetaminofén se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos, por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. El nitrito de sodio y la pilocarpina pueden causar una afección llamada metahemoglobinemia, que reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a los diferentes órganos, y la combinación de la medicación con acetaminofén puede aumentar el riesgo. Puede ser más hepatotóxico en personas consumidoras crónicas de alcohol. La leflunomida puede causar problemas en el hígado, y tomarlo con otros medicamentos que también pueden generar afección hepática, aumenta el riesgo. Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital): disminución

2 Fuente: Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA advierte que el medicamento antipirético y analgésico acetaminofén (paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm364483.htm>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

de la biodisponibilidad del acetaminofén (inducción de metabolismo) así como potenciación de la hepatotoxicidad con sobredosis.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo B: A pesar de que a dosis terapéuticas se considera que acetaminofén es un medicamento seguro durante el embarazo. Estudios en animales no han mostrado efectos negativos ni se han reportado efectos adversos durante el embarazo, no hay estudios clínicos bien controlados que demuestren que el producto es seguro para la madre y el feto, por lo que su uso en esta situación depende del criterio del médico. El paracetamol se excreta con la leche materna en bajas concentraciones. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de paracetamol compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: Este medicamento está comercializado disuelto.

ADMINISTRACIÓN: Se administra una ampolla de 10 mg/mL diluida o no según indicación médica vía intravenosa.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Estable por tiempo indefinido a temperatura ambiente. No conservar a temperaturas superiores a 30 °C, conservar protegido de la luz.

REFERENCIAS

1. Analgesic Effect of Paracetamol, Paracetamol + Codeine, Ibuprofen and Their Combination - Full Text View - ClinicalTrials.gov (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00921700>.
2. Paracetamol: Uses, Dosage & Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugs.com/paracetamol.html>
3. Pickering G, Macian N, Libert F, Cardot JM, Coissard S, Perovitch P, et al. Buccal acetaminophen provides fast analgesia: two randomized clinical trials in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1621-7.
4. Hughes J. Pain Management: From Basics to Clinical Practice. Elsevier Health Sciences; 2008. 319 p.
5. Malaise O, Bruyere O, Reginster J-Y. Intravenous paracetamol: a review of efficacy and safety in therapeutic use. *Future Neurol.* 2007 Oct 25;2(6):673-88.
6. TomLin M. analgesicos. *Pharmacology & Pharmacokinetics: A Basic Reader.* Springer Science & Business Media; 2010. p. 62-5.
7. Bingham R, Thomas AL, Sury M. Hatch & Sumner's Textbook of Paediatric Anaesthesia Third edition. CRC Press; 2007. 779 p.
8. McMahon R, Barton E, Piot M. Guía para la gestión de la atención primaria de salud (Internet). OPS; 1997 (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://iris.paho.org/xmLui/handle/123456789/3091>
9. Owens KH, Murphy PGM, Medlicott NJ, Kennedy J, Zacharias M, Curran N, et al. Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen and its metabolites in major surgical patients. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2014 Jun;41(3):211-21.
10. Vojta J, Hanzlík P, Jedlička A, Coufal P. Separation and determination of impurities in paracetamol, codeine and pitophenone in the presence of fempiverinium in combined suppository dosage form. *J Pharm Biomed Anal.* 2015 Jan 5;102:85-92.
11. Buch DJG. Quick Review of Pharmacology. Quick Review of Pharmacology; 460 p.
12. Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth.* 1999 Aug 1;83(2):253-6.
13. Macintyre P, Rowbotham D, Walker S. Clinical Pain Management Second Edition: Acute Pain. CRC Press; 2008. 629 p.

Juan Manuel Pérez Agudelo

14. Saeb-Parsy K. P. *Instant Pharmacology*. John Wiley & Sons; 1999. p. 276.
15. Allegaert K, Olkkola KT, Owens KH, Van de Velde M, de Maat MM, Anderson BJ, et al. Covariates of intravenous paracetamol pharmacokinetics in adults. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:77.
16. Devarakonda K, Morton T, Margulis R, Giuliani M, Barrett T. Pharmacokinetics and bioavailability of oxycodone and acetaminophen following single-dose administration of MNK-795, a dual-layer biphasic IR/ER combination formulation, under fed and fasted conditions. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1125–34.
17. Goldman A, Hain R, Liben S. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford University Press; 2012. 516 p.
18. Ward B, Alexander-Williams JM. Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*. 1999 Sep;2(3):139–49.
19. Owens KH, Medicott NJ, Zacharias M, Whyte IM, Buckley NA, Reith DM. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) modelling to describe the effects of paracetamol and N-acetylcysteine on the International Normalised Ratio (INR). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014 Oct 15;
20. Smith SJ, Bishop MM, Montgomery JM, Hamilton TP, Vohra YK. Polymorphism in paracetamol: evidence of additional forms IV and V at high pressure. *J Phys Chem A*. 2014 Aug 7;118(31):6068–77.
21. Yu H, Barrass N, Gales S, Lenz E, Parry T, Powell H, et al. Metabolism by conjugation appears to confer resistance to paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity in the cynomolgus monkey. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2014 Oct 22;1–8.

ACICLOVIR

CLASIFICACIÓN ATC:	J05AB01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiviral con actividad limitada a virus herpes.
NOMBRES COMERCIALES:	CICLOVIRAL® (200 y 800 mg TAB – Ungüento OFT 3 %). VIREX® (200, 400 Y 800 mg, FCO polvo liofilizado 250 mg, SUSP 250 mg/5ml).
PRESENTACIÓN:	IV, VO y OFT.

DOSIS:

Adultos:

- * Herpes simple (genital y labial): 200 mg 5 veces al día a intervalos de 4 h, omitiendo la dosis nocturna, generalmente durante 5 días. En pacientes inmunodeficientes o con alteraciones de la absorción, 400 mg, 5 veces al día, o bien utilizar la vía IV.
- * Supresión de recurrencias por herpes simple en inmunocompetentes: 200 mg/6 h o 400 mg/12 h. En algunos pacientes pueden obtenerse efectos terapéuticos con 200 mg/12 - 8 h. Interrumpir el tratamiento periódicamente a intervalos de 6 -12 meses.
- * Profilaxis de herpes simple: en inmunocompetentes, 200 mg/6 h. En pacientes seriamente inmunodeprimidos (ej., tras trasplante de médula ósea) y en aquellos con dificultades en la absorción intestinal, 400 mg/6 h.
- * Herpes Zóster: 800 mg 5 veces al día a intervalos de 4 h, omitiendo la dosis nocturna, durante 7 días. En pacientes seriamente inmunocomprometidos y en pacientes con alteraciones de la absorción intestinal, se aconseja la administración IV.
- * Varicela: 800 mg 5 veces al día a intervalos de 4 h omitiendo la dosis nocturna durante 7 días.

Insuficiencia renal:

- * Herpes simple: 200 mg/12 h (ClCr <10 mL/min).
- * Herpes Zóster, varicela: 800 mg/12 h (ClCr <10 mL/min); 800 mg/6-8 h (ClCr entre 10 - 25 mL/min).

Niños:

- * Varicela: - Niños mayores de 6 años: 800 mg/6 h (10 mL de suspensión o un comprimido de 800 mg cuatro veces al día) durante cinco días.
 - Niños entre 2 y 6 años: 400 mg/6 h (5 mL cuatro veces al día) durante cinco días.
 - Niños menores de 2 años: 200 mg/6 h (2,5 mL cuatro veces al día) durante cinco días.
 - La posología puede calcularse como 20 mg/Kg/6 h, sin sobrepasar 800 mg por toma.
- * Tratamiento de infecciones por herpes simple y profilaxis en niños inmunocomprometidos: mayores de 2 años, igual a la dosis de adultos. Menores de 2 años, mitad de la dosis de adultos.

Adultos:

- * Herpes simple o Zóster: 5 mg/Kg/8 h; 10 mg/Kg/8 h (en inmunodeprimidos o en encefalitis por herpes simple).
- * Insuficiencia renal: 5 mg/Kg/12 h (ClCr 25 – 50 mL/min); 5 mg/Kg/24 h (ClCr 10 – 25 mL/min); 2,5 mg/Kg/24-48 h después de la diálisis (<10 mL ClCr o anúricos).

Niños:

- * Herpes simple o varicela Zóster: 250 mg/m²/8 h; 500 mg/m²/8 h (en inmunodeprimidos o en encefalitis por herpes simple). La experiencia en herpes neonatal es limitada. Se han utilizado 10 mg/Kg.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Actúa inhibiendo la síntesis celular de ADN viral. Actúa exclusivamente sobre virus ADN, especialmente Herpes simple, tipos 1 y 2, y varicela-zoster. La timidina quinasa del virus tiene una afinidad un millón de veces mayor por el aciclovir que la quinasa de la célula huésped. Es tomada por la célula infectada que lo fosforila a la forma monofosfato por una timidina quinasa específica del virus y posteriormente a la forma trifosfato por quinasas celulares. La forma trifosfatada de aciclovir inhibe la ADN polimerasa viral, compite con el trifosfato de desoxiguanosina y al carecer del grupo 3 OH necesario para la inserción del próximo nucleótido en la cadena de ADN, actúa como terminador de la cadena.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	10 - 20%
Metabolismo:	Es un PROFÁRMACO, su metabolismo hepático es escaso y da lugar a metabolitos inactivos. Es tomada por la célula infectada que lo fosforila a la forma monofosfato por una timidina quinasa específica del virus y posteriormente a la forma trifosfato por quinasas celulares.
Volumen Aparente de Distribución:	Su fijación a proteínas es de un 15% y el volumen de distribución es de 48 L. Alcanza concentraciones hasta 130 veces superiores a las plasmáticas en pulmón y riñón, en el líquido cefalorraquídeo se alcanzan concentraciones que son un 50% de las plasmáticas.
Vida Media (T ½):	1,5 - 2,5 horas en pacientes con buena función renal y hasta 20 horas en insuficiencia renal crónica. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60% del fármaco.
Eliminación:	El 60 - 80% del fármaco se excreta principalmente por orina de forma inalterada y solo el 2% por heces.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general leves y transitorios. La incidencia aumenta considerablemente con la duración del tratamiento. La administración IV produce mayor toxicidad que la oral. Los efectos secundarios más característicos son: Administración IV: Dermatológicas: dolor en el punto de inyección, FLEBITIS (12-15%);

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

ERUPCIONES EXANTEMATICAS (5%). Insuficiencia renal: INCREMENTO DE LOS VALORES DE CREATININA SERICA (5 - 10%), HEMATURIA (1 - 2%), incremento de la urea. Neurológicas: CEFALEA 1 – 2%, ANSIEDAD (1%). Cardiovasculares: HIPOTENSION (1 – 2%). Sanguíneas: TROMBOCITOSIS, LEUCOPENIA, TROMBOPENIA (0.5%). Administración oral: Neurológicas: CEFALEA (0,6 - 13%), MAREO (0,3 - 4%), CONVULSIONES (0.3-1%). Digestivas: náuseas, vómitos (3 - 8%), DIARREA (0,5 – 9%), TRASTORNOS DEL GUSTO, ANOREXIA, CANDIDIASIS OROFARINGEA (0,3 – 3%). Dermatológicas: (0,3 – 3 %) erupciones exantemáticas, ACNE, ALOPECIA. Osteomusculares: DOLOR OSTEOMUSCULAR (3 – 4%), CALAMBRES MUSCULARES (0,3 – 3%). Sanguíneas: Linfadenopatía (0,3 – 3%). Cardiovasculares: PALPITACIONES (0,3 – 1%). El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente, en el caso de que el paciente experimente algún episodio grave de vómitos, insuficiencia renal y/o convulsiones.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

No se recomienda el uso de TIZANIDINA junto con aciclovir. La combinación de estos medicamentos pueden aumentar significativamente los niveles de sangre y efectos de la tizanidina. El TACROLIMUS puede causar daño renal, y la combinación con otros medicamentos que también pueden afectar la función renal, como el aciclovir puede aumentar ese riesgo.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA en embarazo. Los estudios sobre animales, utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, han registrado toxicidad materna y anomalías fetales (en cabeza y rabo). El aciclovir atraviesa la placenta humana. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, no se han registrado efectos adversos en el feto o recién nacido atribuibles al aciclovir. Aciclovir atraviesa pasivamente la membrana placentaria y también se concentra en la leche materna. El aciclovir se concentra en leche materna, alcanzando concentraciones que exceden las séricas maternas. Dado que el aciclovir se ha usado para tratar infecciones por herpes virus en el neonato, y debido a la ausencia de efectos adversos en lactantes expuestos, la Academia Americana de Pediatría considera el uso de aciclovir compatible con la lactancia materna. No obstante, se recomienda precaución en su uso.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Se debiera adicionar y mezclar con al menos 50 mL a 100 mL de solución de infusión; Un máximo de 250 mg de aciclovir pueden adicionarse a 50 mL de solución de infusión y un máximo de 500 mg de aciclovir pueden adicionarse a 100 mL de solución de infusión. Después de la adición de Aciclovir a la mezcla debiera agitarse para asegurar una mezcla completa.

ADMINISTRACIÓN:

Puede inyectarse directamente por vena periférica durante 1 hora mediante goteo o bomba de infusión de velocidad controlada.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

Es compatible con las siguientes soluciones y estable hasta por 24 horas a temperatura ambiente (bajo 25°C): SSN – DAD – RL.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No contiene preservantes, por lo tanto, la dilución debe utilizarse inmediatamente y la solución no empleada debe descartarse. Diluido: Estable hasta por 24 horas cuando se diluye a una concentración no mayor de 0,5 %.

REFERENCIAS

1. Saeb-Parsy K. A. *Instant Pharmacology*. John Wiley & Sons; 1999. p. 179–81.
2. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. *Drugs*. 1994 Jan 1;47(1):153–205.
3. Perkins N, Nisbet M, Thomas M. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sex Transm Infect*. 2011 Jun 1;87(4):292–5.
4. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Farmacos Antivirales*. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. 12th ed. McGraw Hill Professional; 2010. p. 1328–35.
5. Pabón JH. *Capítulo IV infecciones viricas*. PABÓN *Terapéutica de las enfermedades infecciosas en pediatría y adultos*. Jose H. Pabon; 2014.
6. Arnal J, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Amidon G I., Junginger H e., Kopp S, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. *J Pharm Sci*. 2008 Dec 1;97(12):5061–73.
7. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, Decroix J, Forszpaniak C, Wade A, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol*. 2004 Apr;29(4):248–53.
8. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, Hughes JP, Thomas KK, Mujugira A, et al. Daily aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010 Mar 12;375(9717):824–33.
9. Gustavo Izasa M., Olga C. Buritica A., Tulio Marulanda M, Jesualdo Fuentes G., Carlos A. Izasa M., Jorge E. Machado A. *Fundamentos de farmacología en terapéutica*. 6th ed. CELUS; 188-191 p.
10. Taicheng Ana, , Jibin Ana, c., Yanpeng Gao, Guiying Lia, Hansun Fanga, Weihua Songb. Photocatalytic degradation and mineralization mechanism and toxicity assessment of antiviral drug acyclovir: Experimental and theoretical studies (Internet). 2014 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926337314005360>
11. Steingrimsdottir H, Gruber A, Palm C, Grimfors G, Kalin M, Eksborg S. Bioavailability of Aciclovir after Oral Administration of Aciclovir and Its Prodrug Valaciclovir to Patients with Leukopenia after Chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan 1;44(1):207–9.
12. Dao Y, Jiao Z, Zhong M. Simultaneous determination of aciclovir, ganciclovir, and penciclovir in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B*. 2008 May 15;867(2):270–6.
13. *Acta Pediátrica Costarricense - Agentes antivirales retrovirus para infecciones causadas no por retrovirus* (Internet). 2014 (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00902001000300002&script=sci_arttext
14. McKay GA, Walters MR. *Antimicrobial therapy*. Lecture Notes: Clinical Pharmacology and Therapeutics. John Wiley & Sons; 2013. p. 130.
15. H V, C K, H M, R M. Pharmacokinetics and bioavailability of different formulations of aciclovir. *Arzneimittelforschung*. 1995 Apr;45(4):508–15.
16. Darby G. In search of the perfect antiviral. *Antiviral chemistry & chemotherapy* (Internet). International Medical Press; 1995 (cited 2014 Nov 10). p. 54–63. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&-cpsidt=3586856>
17. Schreiber R, Wolpin J, Koren DG. Determinants of Aciclovir-Induced Nephrotoxicity in Children. *Pediatr Drugs*. 2008 Mar 1;10(2):135–9.
18. JSTOR: *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 151, No. 2 (Feb., 1985), pp. 362-365 (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.jstor.org/discover/10.2307/30109797?uid=2&uid=4&sid=21104500176361>
19. Balfour HH, Jr. Acyclovir therapy for herpes zoster: Advantages and adverse effects. *JAMA*. 1986 Jan 17;255(3):387–8.
20. *Revista Panamericana de Salud Pública - Reacciones adversas* (Internet). 2014 (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891998000100017

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

21. Haefeli WE, Schoenenberger RAZ, Weiss P, Ritz RF. Acyclovir-induced neurotoxicity: Concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med.* 1993 Feb;94(2):212–5.
22. Lammintausta K, Mäkelä L, Kalimo K. Rapid systemic valaciclovir reaction subsequent to aciclovir contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2001 Sep 1;45(3):181–181.
23. Acyclovir and tizanidine Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/acyclovir-with-tizanidine-100-0-2205-0.html>

ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)

CLASIFICACIÓN ATC:	NO2BA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorio no esteroideo – Antiagregante plaquetario
NOMBRES COMERCIALES:	ASPIRINA®, RHONAL®, ASA®, ASAWIN®, MEJORAL®, CARDIOASPIRINA®, ECOTRIN®.
PRESENTACIÓN:	TAB 500 mg, 650 mg (AINE – Analgésico – Antipirético) TAB 81 mg, 100 mg, 324 mg (Antiagregante plaquetario)

DOSIS:

Adultos: Analgésico y antipirético: 325 – 650 mg/6 h. Antiinflamatorio: 650 – 1300 mg/6 h. Efecto antiagregante: En prevención de IAM: 81 – 325 mg/día. En prevención de Ictus: 150 – 325 mg/día. Niños (> 11 años)³: Analgésico y antipirético: 10 - 15 mg/Kg/dosis/6 h. Antiinflamatorio: 20 – 25 mg/Kg/dosis/6 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Consiste en la inhibición irreversible de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) de las plaquetas, con lo que se interrumpe la transformación de ácido araquidónico en TXA₂, compuesto con una gran actividad vasoconstrictora y un potente efecto de agregación plaquetaria. El ácido acetil salicílico a dosis bajas (75 a 325 mg) inhibe a la ciclo-oxigenasa 1 (COX 1) plaquetaria condicionando su efecto antiagregante y a dosis más altas (500 -1300 mg/día) inhibe a la ciclo-oxigenasa 2 (COX2) condicionando su efecto analgésico y antipirético. El bloqueo de la COX, bloquea la cascada del ácido araquidónico (AA) hacia la transformación de productos intermediarios como los prostanoïdes. Las prostaglandinas, especialmente la E₂, producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, eritema, algesia y fiebre. Por lo tanto la inhibición de su síntesis explica los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos del ASA a dosis antiinflamatoria. Este medicamento y sus metabolitos, disminuyen la sensibilidad de los vasos a la bradicinina y la histamina, afectan la producción de linfocitos T y revierte la vasodilatación en inflamación.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>80%
Metabolismo:	Se hidroliza principalmente en el hígado a ácido salicílico, que se conjuga con glicina (formando ácido salicílico) y ácido glucurónico.

3 De manera general se recomienda evitar la exposición de ASA en población menor de 11 años, en el marco de cuadros virales, debido a la presentación del síndrome de Reye. Fuente: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Volumen Aparente de Distribución:	De 0,17 L/Kg. A dosis terapéuticas altas, dicho volumen aumenta, en promedio, 0,5 L/Kg. Unión a albúmina: 99,5%.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	De 2 - 3 h
Eliminación:	Vía renal

RAM DESTACADAS:

El uso del ácido acetilsalicílico (ASA) se asocia con efectos secundarios gastrointestinales superiores e inferiores. Los eventos adversos en el tracto gastrointestinal inferior son menos caracterizados que los del tracto gastrointestinal superior. La dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son los efectos adversos más comunes, y pueden estar presentes hasta en el 20% de los pacientes; las hemorragias subepiteliales, erosiones y ulceraciones se pueden desarrollar incluso a dosis bajas (10 mg/día); la lesión puede ser diferente de acuerdo a los perfiles de riesgo del paciente, de la dosis y el uso de medicación concomitante, alrededor del 60% de usuarios tienen lesiones de la mucosa gastroduodenal, pero la mayoría de estas lesiones son asintomáticas. Los usuarios que consumen ASA a largo plazo tienen riesgo de hemorragia gastrointestinal y una pérdida de proteínas que podrían contribuir a una anemia por deficiencia de hierro y a la hipoalbuminemia. Los efectos secundarios renales son menos frecuentes (1%) que los gastrointestinales y se han incluido: reducción en la tasa de filtración glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones en el nitrógeno ureico en sangre, la proteinuria, hematuria e insuficiencia renal. Entre el 10% y el 30% de los asmáticos son sensibles a ASA, los efectos secundarios de hipersensibilidad han incluido broncoespasmo, rinitis, conjuntivitis, urticaria, angioedema y anafilaxia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

ASA interfiere en la absorción oral de fármacos: fluoroquinolonas, tetraciclinas o ketoconazol, por este motivo, en caso de precisarse su utilización, el ASA debe ser administrado entre 2 y 6 h antes. Los compuestos que acidifican la orina (como el ácido ascórbico, el cloruro amónico o los fosfatos de sodio o potasio y probenecid) producen disminución de la excreción urinaria de salicilatos y aumentan sus niveles plasmáticos; las sustancias que alcalinizan la orina (antiácidos absorbibles como el bicarbonato sódico o los inhibidores de la anhidrasa carbónica), tienen el efecto contrario. Debido al efecto antiagregante y anti-protrombina, el empleo de ASA en enfermos tratados con anticoagulantes (orales o heparina) o trombolíticos, puede propiciar la aparición de hemorragias, por lo que es preciso extremar la vigilancia de estos enfermos, en caso de su elección como analgésico, la opción más prudente pasa por seleccionar otro fármaco del grupo; el riesgo de fenómenos hemorrágicos también aumenta si se utilizan fármacos que pueden ocasionar hipotrombinemia como algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona) o ácido valpróico.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría de riesgo D en embarazo. El ácido acetyl salicílico es excretado en la leche humana en pequeñas cantidades. Uso de dosis elevadas pueden generar erupciones, anomalías plaquetarias y sangrado en lactantes. En caso de requerirse debe utilizarse con precaución en la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Whyne TF. A review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2012 Dec;21(4):187–94.
2. Aspirin - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cited 2015 Feb 8]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/aspirin.html>
3. Aspirin Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [cited 2015 Feb 8]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/aspirin.html>
4. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Aspirin-exacerbated cutaneous disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013 May;33(2):251–62.
5. Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts.* Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 257 p.
6. Woessner KM, Simon RA. Cardiovascular prophylaxis and aspirin “allergy.” *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013 May;33(2):263–74.
7. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015 May 6;6(2):17–21.
8. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition.* McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
9. Remková A, Janušicová A, Remko M. [Is antiplatelet therapy always effective?]. *Vnitr Lek.* 2012 Dec;58(12):904–14.
10. Gelfand E, Cannon C. *Management of Acute Coronary Syndromes.* John Wiley & Sons; 2009. 243 p.
11. Duquet N. [Managing drug interactions at the pharmacy counter. The case of NSAIDs]. *J Pharm Belg.* 2012 Sep;(3):16–22.
12. Griffin BP. *Manual of Cardiovascular Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1193 p.
13. Laidlaw TM, Boyce JA. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013 May;33(2):195–210.
14. Levine RR, Walsh CT, Schwartz-Bloom RD. *Pharmacology: Drug Actions and Reactions, Seventh Edition.* CRC Press; 2000. 594 p.
15. Lemberg A, Fernández MA, Coll C, Rosello DO, Romay S, Perazzo JC, et al. Reyes's syndrome, encephalopathy, hyperammonemia and acetyl salicylic acid ingestion in a city hospital of Buenos Aires, Argentina. *Curr Drug Saf.* 2009 Jan;4(1):17–21.
16. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. *Eur J Pediatr.* 1994 Jun;153(6):394–402.

ACIDO VALPRÓICO

CLASIFICACIÓN ATC:	N03AG01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiepilépticos
NOMBRES COMERCIALES:	FERBIN®, VALPROSID®, VALCOTE®, VALPROLIFE®
PRESENTACIÓN:	SOL VO. CAP y TAB de liberación controlada 250 y 500 mg. Solución inyectable 500mg/5ml

DOSIS:

Inicial 15 mg/Kg/día; ajustar 5 – 10 mg/Kg/día cada semana máximo 60 mg/Kg/día; mantenimiento 1000-3000mg/día. Estatus epiléptico: 15 – 45 mg/Kg IV lenta.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

En el cerebro humano, el ácido valpróico (VPA) altera la actividad del neurotransmisor GABA (ácido gamma amino butírico) potenciando su acción a través de la inhibición directa de la enzima GABA transaminasa encargada de la degradación de este neurotransmisor, aumentando así su síntesis, su liberación e incrementando la respuesta neuronal a éste. Por otra parte, el ácido valpróico ejerce sus efectos antiepilépticos reduciendo el influjo neuronal de sodio y aumentando la salida de potasio, modificando la conductancia al calcio e incluso inhibiendo la neurotransmisión glutamatérgica. Además de su uso clínico como un anticonvulsivo y droga estabilizadora del ánimo, el ácido valpróico presenta efectos beneficiosos en la depresión clínica, las crisis de ausencia, convulsiones tónico-clónicas, convulsiones parciales complejas, la epilepsia mioclónica juvenil, las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, los dolores de cabeza por migraña y la esquizofrenia.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	> 80 %
Metabolismo:	Es metabolizado extensamente en el hígado a través de glucurono-conjugación y β -oxidación.
Volumen Aparente de Distribución:	De 0,13 – 0,23 L/Kg y 0,13 – 0,19 L/Kg en adolescentes.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	De 6 - 16 horas.
Eliminación:	Es eliminado mayoritariamente con la orina en forma de metabolitos inactivos, y en muy pequeña proporción en las heces.

RAM DESTACADAS:

El tratamiento de pacientes epilépticos con ácido valpróico puede estar asociado con cambios de peso importantes que pueden aumentar la morbilidad y perjudiquen la adherencia al régimen de tratamiento. Los pacientes que aumentan de peso durante el tratamiento pueden desarrollar dislipidemia y síndrome metabólico que se asocian con complicaciones

vasculares a largo plazo, tales como la hipertensión y la aterosclerosis. Induce también alopecia transitoria (2,6% al 12%), cambios en el color y en la textura del cabello. Más de 4% de los niños tratados con VPA demostraron coagulopatías. En los niños menores de 2 años de edad la prevalencia de hepatotoxicidad es del 1 por 618 para este grupo de edad y disminuye a 1 por 10,000 para las edades de 11 a 20 años. La exposición del hígado para el producto de degradación de valproato es la explicación más probable de los casos de hepatotoxicidad observada durante el tratamiento, especialmente para los niños pequeños. De manera reciente la FDA ha generado una alerta frente a la presentación de hepatotoxicidad sobre todo en los 6 primeros meses de uso de la molécula.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

ASA, cafeína, y otros salicilatos pueden inhibir el aclaramiento de ácido valpróico y también aumentar su citotoxicidad. El imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem y panipenem disminuyen las concentraciones séricas del valproato. El ácido valpróico ha demostrado que aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina y potencialmente conducen a una erupción cutánea grave y amenazante para la vida. La interacción de propofeno con VPA está asociada con una probabilidad cada vez mayor de fractura de cadera. La claritromicina y eritromicina aumentan los niveles séricos de valproato.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría general de riesgo D en el embarazo; en profilaxis de migraña en embarazo se considera categoría X. Durante la lactancia su uso se considera aceptable. Se deben monitorizar en los lactantes: ictericia y otros signos de alteraciones del funcionamiento hepático.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Reconstituir la preparación inyectando en la ampolla el solvente. La preparación deberá reconstituirse inmediatamente antes del empleo y las soluciones para perfusión que contengan ácido valpróico deberán utilizarse en las 24 horas siguientes. Si la totalidad de la preparación inicial no es utilizada, la fracción restante de producto no deberá volverse a utilizar. Se administrará en inyección intravenosa lenta (3 min) en ningún caso se administrará ácido valpróico por vía distinta a la intravenosa.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: DAD, SSN y RL.

REFERENCIAS

1. Cook AM, Zafar MS, Mathias S, Stewart AM, Albuja AC, Bensalem-Owen M, et al. Pharmacokinetics and Clinical Utility of Valproic Acid Administered via Continuous Infusion. *CNS Drugs*. 2016 Jan;30(1):71–7.
2. Valproate - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/valproate.html#dbc7b6a4-d81b-4392-9ba8-63c7935839af>
3. Jellett AP, Jenks K, Lucas M, Scott RC. Standard dose valproic acid does not cause additional cognitive impact in a rodent model of intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015 Feb;110:88–94.

ALBENDAZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	P02CA03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihelmínticos
NOMBRES COMERCIALES:	ZENTEL®, XADEM®, ANALON®
PRESENTACIÓN:	SUSP VO 2 g/100 ml y 4 g/100ml. TAB 200 mg y 400 mg.

DOSIS:

Parásitos intestinales: 400 mg dosis única. Larva migrans: 400 mg c/12 h durante 5 días.
Cisticercosis: 400 mg c/12 h durante 8 – 30 días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Se fija a los microtúbulos bloqueando el ensamblaje de las B-tubulinas de las células parasitarias las cuales son responsables del funcionamiento normal de los parásitos, lo que conduce a una inhibición selectiva de la captación de glucosa dependiente de los microtúbulos. Es utilizado a nivel mundial para la erradicación de helmintos y para tratar formas larvadas de cestodos, es el fármaco de elección para el tratamiento de la neurocisticercosis causada por taenia solium y para el tratamiento del quiste hidático, produce lentamente la inmovilización de los parásitos intestinales y son eliminados varios días después del tratamiento.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>80%
Metabolismo:	Se metaboliza extensamente en el hígado con formación del derivado activo albendazol-sulfóxido del que depende la actividad antihelmíntica del fármaco, posteriormente el albendazol-sulfóxido se metaboliza a albendazol sulfona y otros derivados oxidados.
Volumen Aparente de Distribución:	0,05 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	8 – 12 h
Eliminación:	Renal 85 – 90%. Fecal 10 – 15%

RAM DESTACADAS:

Ocasiona pocos efectos adversos cuando se utiliza por corto tiempo, incluso cuando hay gran cantidad de vermes. Ocasionalmente hay dolor abdominal, náuseas, vómito, constipación, boca seca, cefalea, mareo, vértigo y fiebre. Durante el tratamiento de la enfermedad hidatídica se han reportado aumentos en el nivel de las enzimas hepáticas. Asimismo, durante el tratamiento de la neurocisticercosis se han reportado casos de elevación de la presión intracraneal.

Se han reportado casos raros de granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis o trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, erupción y urticaria, reacciones alérgicas, insuficiencia renal aguda, pérdida de la visión (si el cisticerco se encuentra localizado cerca del nervio óptico) y alteraciones retinianas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Praziquantel, dexametazona, cimetidina y ritonavir aumentan la concentración plasmática del sulfóxido de albendazol en un 50%. Aunque se ha demostrado que dosis únicas de albendazol no inhiben el metabolismo de la teofilina éste induce al CYP1A en los hepatocitos humanos, por tanto, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de teofilina durante y después del tratamiento con albendazol.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría general de riesgo C en el embarazo. No hay datos de la excreción del albendazol en la leche humana. Los fabricantes del producto recomiendan tener precaución si se administra durante la etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: No aplica.

REFERENCIAS

1. Albendazole - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2082?from=summary#section=Biological-Half-Life>
2. Carlos A Isaza M, Gustavo Isaza M, Jesualdo Fuentes G, Tulio Marulanda M, Olga C Buriticá A, Jorge E Machado A, et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Sexta Edición. Celsus; 510,583 p.
3. C. Carranza, J. L. Pérez, F. Mateos. Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas y emergentes. Rev Esp Quimioter.
4. Mirror BAD. Farmacología médica. INTEC; 1984. 300 p.
5. Patiño NM. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. 994 p.
6. Artigas JMG, Pueyo JM. Guía terapéutica antimicrobiana, 2008. Elsevier España; 2008. 634 p.
7. Albendazole (Professional Patient Advice) - Drugs.com [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.drugs.com/ppa/albendazole.html>

ALFAMETILDOPA

CLASIFICACIÓN ATC: C02AB01
 GRUPO FARMACOLÓGICO: Agonistas centrales alfa 2
 NOMBRES COMERCIALES: ALDOMET®, DOPAGRAN® , DOPATRAL®
 PRESENTACIÓN: Tab de 250 y 500 mg

DOSIS:

Inicial: 5 mg/Kg/día cada 8 – 12 horas, incrementar la dosis cada 2 días hasta obtener respuesta terapéutica, dosis máxima: 40 mg/Kg/día sin exceder de 3 g/día. Adultos: inicial: 250 mg cada 8-12 horas; dosis usual: 0,5 - 2 g/día cada 6 - 12 horas, dosis máxima: 3 g/día.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
250 mg/8 – 12 h	500 – 2000 mg/día	3000 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La alfametildopa se distribuye ampliamente, sufre el proceso de recaptación neuronal y es biotransformada por la DOPA-descarboxilasa a alfa-metil-dopamina. Este precursor ingresa como si fuera dopamina a la terminal adrenérgica y allí es transformado en alfa-metil-noradrenalina por la enzima dopamino-beta-hidroxilasa (DBH); la metilnoradrenalina liberada en el proceso exocitósico es un efectivo agonista de los receptores alfa2 presinápticos, que cuando se activan inducen un mecanismo de autorregulación negativo, inhibiendo la liberación de noradrenalina con el consiguiente efecto simpaticolítico. La metil-dopa actúa en el sistema nervioso central a nivel del núcleo del tracto solitario y núcleo ambiguo, la respuesta simpática noradrenérgica refleja varios estímulos (baro-receptores por ejemplo), nace en dichos núcleos para alcanzar los centros de control cardiovascular en el bulbo. La alfa-metil-noradrenalina, activando receptores alfa-2, produce una inhibición simpática central y un efecto antihipertensivo importante, entre otras acciones simpaticolíticas. La metildopa reduce la resistencia periférica y la presión arterial. No afecta significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto y los reflejos vasomotores. La metildopa no afecta el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: Absorción incompleta y variable (promedio 25%)
 Metabolismo: Forma conjugados – Fase II (metildopa mono –O-sulfato en el hígado e intestino, se eliminan por filtración glomerular en forma inalterada o por sus conjugados
 Volumen Aparente de Distribución: L/Kg
 Vida Media (T ½): 1,7 horas
 Eliminación: Renal 20 a 90 % - Heces 10 %

RAM DESTACADAS:

Sistema cardiovascular: Puede haber deterioro de angina de pecho, falla cardiaca congestiva, hipotensión ortostática hipersensibilidad del seno carotideo prolongada, edema, ganancia de peso, bradicardia. Hematológicas y Hepáticas: Es importante mencionar que la terapia con metildopa puede producir anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva y trastornos hepáticos, lo cual puede llevar, aunque en forma rara, a complicaciones potencialmente fatales, a menos que se tomen las medidas terapéuticas adecuadas. La terapia prolongada con metildopa, entre 6 y 12 meses de tratamiento, puede hacer que se desarrolle prueba de Coombs directa positiva en 10 a 20% de los pacientes. La incidencia más baja ha ocurrido con dosis diarias de 1 g o menos, lo cual ha provocado en muy raras ocasiones complicaciones fatales. En sangre se han descrito las siguientes reacciones: Depresión de médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica y pruebas positivas para anticuerpos antinucleares. Raras veces se ha reportado fiebre dentro de las primeras tres semanas de tratamiento con metildopa, asociada en algunos casos con eosinofilia y anormalidades de una o más pruebas de función hepática, como fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, bilirrubina y tiempo de protrombina. Puede haber ictericia acompañada o no de fiebre, usualmente dentro de los 2 a 3 primeros meses de terapia. En algunos pacientes los hallazgos son compatibles con colestasis, en otros, los hallazgos son consistentes con hepatitis y daño hepatocelular. En muy raras ocasiones se ha reportado necrosis hepática fatal posterior al tratamiento de metildopa. Estos cambios hepáticos pueden representar reacciones de hipersensibilidad. Deberán hacerse determinaciones de función hepática durante los primeros 6 a 12 meses de terapia o si ocurre fiebre de origen inexplicable. Puede ocurrir sedación, usualmente pasajera, durante el inicio de la terapia o si la dosis se incrementa. Pueden notarse cefalea, astenia o debilidad como síntomas tempranos y pasajeros. Aparato digestivo: Se ha reportado pancreatitis, colitis, vómito, diarrea, náusea, constipación, distensión abdominal, flatulencia, lengua "negra". Sistema endocrino: Hiperprolactinemia. Sistema nervioso central: Parkinsonismo, parálisis de Bell, actividad mental disminuida, movimientos coreo-atetósicos involuntarios, síntomas de insuficiencia cerebro vascular, psicosis, depresión, pesadillas, cefalea, fotofobia y vértigo. Musculo-esquelético: Artralgias con y sin edema articular, mialgias. Aparato respiratorio: Nariz congestionada. Piel: Necrólisis epidérmica tóxica, rash. Urogenital: Amenorrea, agrandamiento de los senos, ginecomastia, impotencia, galactorrea, disminución de la libido. Respiratorio: Congestión nasal.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El uso simultáneo con anticoagulantes derivados de la cumarina o indandiona puede aumentar el efecto anticoagulante de estos fármacos. La administración con antidepresivos tricíclicos, analgésicos o antiinflamatorios no esteroides (AINE) o estrógenos puede disminuir los efectos antihipertensivos de la Alfametildopa. El uso con HALOPERIDOL puede dar lugar a efectos mentales indeseables (desorientación, lentitud de los procesos mentales).

La asociación con alcohol o depresores del SNC puede potenciar los efectos depresores de ambos fármacos. Reduce la CAM de los anestésicos volátiles fluorados; produce pruebas falsas positivas en el feocromocitoma; produce respuesta hipertensiva paradójica con la coadministración de propranolol (por bloqueo beta-2, componente vasodilatador del alfa-metilnorepinefrina). La terapia prolongada con metildopa genera Coombs positivo, anemia hemolítica autoinmune y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría general de riesgo B en el embarazo. Metildopa es excretada en la leche humana. Efectos adversos en los lactantes son inusuales.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: No aplica.

REFERENCIAS

1. Vademecum.es (Internet). Vademecum.es. Available from: [http://www.vademecum.es/principios-activos-metildopa%20\(levogira\)-C02AB01](http://www.vademecum.es/principios-activos-metildopa%20(levogira)-C02AB01)
2. BOT PLUS (Internet). Bot plus. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
3. Listado de medicamentos en el POS (Internet). Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19428es/s19428es.pdf>
4. Isaza C, Isaza G, Marulanda T, Buriticá OC, Machado J. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta ED. CELSUS; 82-86 p.
5. Pubchem (Internet). pubchem. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov//compound/38853?from=summary#section=Top>
6. Drogas simpaticolíticas adrenolíticas (Internet). Available from: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/cap11adrenol.pdf>
7. Denominación genérica (Internet). Available from: <http://www.galenox.com/farmacos/productos/31338.php>
8. Formulario nacional de medicamentos (Internet). Available from: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=528>
9. Metildopa Available from: <http://www.laboratoriosdelta.net/fichas/metildopa-500com-comp.pdf>
10. M BAD. Farmacología médica. INTEC; 1984. 180 p.
11. Fármacos antihipertensivos (Internet). Available from: <http://profesionalesdelasalud.blogspot.com/2007/07/cccc.html>
12. Metildopa (Internet). Available from: <http://sergas.es/docs/Farmacia/METILDOPA.pdf>
13. Eshiet UI, Yusuff KB. Anti-hypertensive medicines prescribing for medical outpatients in a premier teaching hospital in Nigeria: a probable shift of paradigm. *Pharm Pract.* 2014 Apr;12(2):419.
14. Jia D-X, Ai Z-G, Xue Y-P, Zheng Y-G. Chiral ligand-exchange high-performance liquid chromatography with copper (II)-L-phenylalanine complexes for separation of 3,4-dimethoxy- α -methylphenylalanine racemes. *Anal Bioanal Chem.* 2014 Nov;406(29):7687-94.
15. Aldopa Available from: <http://www.scavonehnos.com.py/index.php?mact=Vmcs%2Ccntnt01%2Cprint%2C0&cntnt01articleid=181&cntnt01showtemplate=false&cntnt01returnid=63>
16. Gangooly S, Muttukrishna S, Jauniaux E. In-vitro study of the effect of anti-hypertensive drugs on placental hormones and angiogenic proteins synthesis in pre-eclampsia. *PLoS One.* 2014;9(9):e107644.

AMIODARONA

CLASIFICACIÓN ATC:	C01BD01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiarrítmico clase III
NOMBRES COMERCIALES:	AMIORIT®, ARYCOR®, CORDARONE®, DARONAL®
PRESENTACIÓN:	AMP de 3 ml con 150 mg; TAB 200 mg

DOSIS:

Carga de 5 - 10 mg/Kg en 15 – 20 min que se administra diluyendo 2 ampollas (300 mg) en 50 – 100 ml de SSN. Posteriormente dosis de mantenimiento: 2 ampollas (300 mg) en 250 ml de DAD a pasar en 6 – 8 horas (a unos 30 ml/h). Oral: 10 g en 7 – 10 días (cada 8 horas), luego 400 mg por 3 semanas y luego 200 – 400 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La amiodarona es al mismo tiempo un antiarrítmico de amplio espectro y un potente vasodilatador. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, la amiodarona pertenece a la clase III de los antiarrítmicos según la clasificación de Vaughan-Williams; actúa directamente sobre el miocardio retardando la repolarización y aumentando la duración del potencial de acción, este retraso se debe a una inhibición de los flujos de potasio que tienen lugar las fases 2 y 3 del potencial de acción, lo que se traduce en un aumento del periodo refractario efectivo en todos los tejidos cardiacos (aurícula, ventrículos, nodo aurículo-ventricular, sistema de His-Purkinje). Posee efectos similares a los antiarrítmicos de clase I y II: es un débil bloqueante de las corrientes de sodio (como los agentes de clase I) y también deprime directamente el automatismo en los nodos sino auricular y aurículo ventricular, retardando la conducción en el sistema de His-Purkinje. El efecto de la amiodarona sobre el metabolismo de la tiroides sigue siendo poco claro, pero probablemente implica un proceso intracelular en lugar de una acción central o periférica. Aunque varios investigadores han sugerido que los efectos miocárdicos observados durante la terapia de amiodarona crónica son comparables a los asociados con el hipotiroidismo y pueden estar relacionados a la inhibición competitiva de sodio-potasio activado por la Sodio-Potasio-ATPasa, otros datos sugieren que la amiodarona ejerce efectos sobre la función de la tiroides. El fármaco también parece inhibir la afluencia transmembrana de iones de sodio extracelular a través de los canales de sodio rápidos, como se indica por una disminución en la tasa máxima de despolarización de la fase S del potencial de acción. Como agentes antiarrítmicos de clase I, se cree que la amiodarona se podrá combinar con los canales de sodio rápidos en su estado inactivo y de este modo inhibir la recuperación después de la repolarización de una manera tiempo y dependiente de la tensión que se asocia con la posterior disociación del fármaco a partir de los canales de sodio. Tiene un efecto inotrópico negativo leve que es más prominente en la forma intravenosa que con la administración oral, pero que por lo general no deprime la función ventricular izquierda. La amiodarona causa vasodilatación coronaria y periférica y, por tanto, disminuye la resistencia vascular periférica, causando hipotensión en grandes dosis.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	Variable, entre el 20% y el 86%
Metabolismo:	Parte del producto se metaboliza en el lumen, la mucosa Intestinal y mediante metabolismo de primer paso en el hígado a través de CYP3A4 – CYP2C8 y puede afectar el metabolismo de numerosas drogas. El principal metabolito de la amiodarona es desetilamiodarona (DEA), que también tiene propiedades antiarrítmicas. Es inhibido por el zumo de pomelo (toronja), que conduce a niveles séricos elevados de la amiodarona.
Volumen Aparente de Distribución:	Entre 68 – 168 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	26 – 107 días
Eliminación:	Se elimina mayoritariamente con las heces (65 – 75%).

RAM DESTACADAS:

Sangre y del sistema linfático: Muy raros (<0.1%): Anemia hemolítica, aplasia medular, trombocitopenia.

Cardiacos: Frecuentes (1 – 10%): bradicardia, generalmente moderada y dosis dependiente. Poco frecuente (1%): inicio o empeoramiento de arritmia, seguido a veces de paro cardíaco alteraciones de la conducción (bloqueo sino-auricular, bloqueos auriculoventriculares de distintos grados). Muy raros: Bradicardia marcada o paro sinusal en pacientes con disfunción sinusal y/o pacientes ancianos. Torsades de Pointes. Trastornos endocrinos: Frecuentes: hipotiroidismo, hipertiroidismo a veces mortal Muy raros: aumento de creatinina en la sangre. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Trastornos oculares: Muy frecuentes (>10%): micro-depósitos corneales, normalmente limitados al área subpupilar. Pueden acompañarse de percepción de halos coloreados ante luz muy intensa, o visión borrosa. Los micro-depósitos corneales son reversibles tras la suspensión del medicamento. Muy raros: neuropatía/neuritis óptica. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Alteraciones digestivas benignas (náuseas, vómitos, alteraciones del gusto) habitualmente aparecen con el tratamiento de ataque y se resuelven con la reducción de la dosis. Trastornos Hepatobiliares: Muy frecuentes: Elevación de las transaminasas, de forma aislada y generalmente moderada (1,5 a 3 veces los valores normales) al inicio del tratamiento remitiendo tras la reducción de la dosis o de forma espontánea. Frecuentes: alteraciones hepáticas agudas con hipertransaminasemia y/o ictericia, incluyendo casos de insuficiencia hepática, a veces mortales. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: temblor extra-piramidal, pesadillas, alteraciones del sueño. Poco frecuentes: neuropatías periféricas sensitivo-motoras y/o miopatías, generalmente reversibles al cese del tratamiento. Muy raros: Ataxia de tipo cerebeloso, Hipertensión intracraneal benigna. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Toxicidad pulmonar (neumonitis o fibrosis alveolar/intersticial, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización/BONO) en ocasiones mortales. Muy raros: Broncoespasmo en pacientes con insuficiencia respiratoria grave y especialmente en asmáticos, Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, a veces mortal, por lo general inmediatamente después de la cirugía (posible interacción con altas concentraciones de oxígeno).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Suele ocurrir semanas o meses después de suspender su uso, por el tiempo de vida media prolongado. Aumenta la depresión miocárdica el uso concomitante con: anestésicos locales (Bupivacaína, levobupivacaina) y otros antiarrítmicos. Riesgo de arritmias ventriculares con: disopiramida, quinidina, eritromicina parenteral, moxifloxacina, antimaláricos (cloroquina, hidroxicloloroquina, mefloquina, quinina); antipsicóticos que prolongan el intervalo QT, haloperidol, fenotiacinas, tioridacina, nefinavir, sotalol. Aumentan riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica: beta-bloqueadores, diltiazem, verapamilo. Aumenta concentraciones plasmáticas de: flecainida, quinidina, ciclosporina, digoxina, eplerenona y tiroxina. Inhiben el metabolismo de cumarínicos y fenitoína (efectos incrementados); elevan concentraciones plasmáticas de atazanavir y ritonavir; con diuréticos incrementan toxicidad cardiaca si la hipopotasemia ocurre, aumentan riesgo de miopatía por simvastatina y de hipotiroidismo por litio.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría general de riesgo D en el embarazo. Estudios en animales revelaron embriotoxicidad. Debido a la concentración significativa de amiodarona en la leche humana, la prolongada T_{1/2} y la carga de yodo asociado al medicamento, no se iniciará lactancia o esta deberá ser suspendida en caso de que se requiera el medicamento en mujeres en esta etapa.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica (ya viene preparada la ampolla).

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

En un contenedor de vidrio la solución es estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

REFERENCIAS

1. Bot Plus (Internet). bot pluss. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
2. Gustavo Isaza, Jesualdo Isaza, Carlos Isaza, Tulio Marulanda, Olga Buritica, Jorge Machado, et al. fundamentos de farmacología en terapéutica. 6 ED. CELSUS; 2014, 111- 115 p.
3. Guía de utilización clínica (Internet). Available from: <http://www.scartd.org/arxius/quesada.pdf>
4. Terapéutica farmacológica. Pubchem. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov//compound/2157?-from=summary#section=Top>
5. Mc Cormack O, Zaborowski A, King S, Healy L, Daly C, O'Farrell N, et al. New-onset Atrial Fibrillation Post-surgery for Esophageal and Junctional Cancer: Incidence, Management, and Impact on Short- and Long-term Outcomes. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):772–8.
6. Spiering M. Peripheral amiodarone-related phlebitis: an institutional nursing guideline to reduce patient harm. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* 2014 Dec;37(6):453–60.
7. VADEMECUM (Internet). VADEMECUM. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a047.htm>
8. PR Vademecum. Available from: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=782>
9. Farmacología cardiovascular (Internet). Available from: http://www.segurneo.es/images/stories/GUIA_FARMACOLOGICA/CARDIOVASCULAR/AMIODARONA.pdf
10. Fármacos Antiarrítmicos (Internet). Fármacos Antiarrítmicos. Available from: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/antiarrimicos.pdf>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

11. Fármacos fundamentales del SVCA (Internet). Available from: https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@private/@ecc/documents/downloadable/ucm_312610.pdf
12. Center for History and New Media. Guía rápida (Internet). Available from: http://zotero.org/support/quick_start_guide
13. Ficha Técnica de Medicamentos (Internet). Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48048/FT_48048.pdf
14. Kang IS, Kim KJ, Kim Y, Park S-H. The diagnostic utility of chest computed tomography scoring for the assessment of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean J Intern Med.* 2014 Nov;29(6):746–53.
15. Yuan Y, Bai X, Luo C, Wang K, Zhang H. The virtual heart as a platform for screening drug cardiotoxicity. *Br J Pharmacol.* 2014 Nov 3;
16. Yılmaz M, Aydin U, Arslan ZI, Balcı C, Kocogullari CU, Ata Y, et al. The effect of lidocaine and amiodarone on prevention of ventricular fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2014 Oct 1;17(5):E245–9.
17. AMIODARONA (Internet). Available from: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=554>
18. Amiodarona (Internet). Available from: <http://adolfoneda.com/amiodarona/>
19. Guía Farmacológica (Internet). Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/cuidados_criticos_y_urgencias/ficheros/paue_prescripcion.pdf
20. Amiodarone Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/amiodarone.html>

AMITRIPTILINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N06AA0901
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidepresivos Tricíclicos
NOMBRES COMERCIALES:	TRYPTANOL®
PRESENTACIÓN:	TAB 25 mg

DOSIS:

VO. Tratamiento de: DEPRESIÓN y BULIMIA: dosis inicial 75 mg/día en 1 – 3 tomas, mantenimiento 75 – 100 mg/día, máximo 300 mg/día. ENURESIS NOCTURNA: 10 mg (menores de 6 años), 10 – 20 mg (6 – 10 años) o 25 – 50 mg (11 – 16 años) al acostarse. DOLOR NEUROPÁTICO: dosis inicial 25 – 75 mg/día en 1 – 3 tomas, que puede aumentarse según tolerancia. Dosis máxima 100 mg/8 h. INSOMNIO: 25 – 50 mg noche.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhibe la receptación de serotonina y noradrenalina en las sinapsis neuronales de forma no selectiva. Afecta también a otros sistemas de neurotransmisores, con acciones anticolinérgica, antihistamínica H1 y bloqueante de receptores alfa-adrenérgicos. Si la amitriptilina se utiliza para combatir la depresión, pueden ser necesarias varias semanas (2 a 3 semanas) para que el medicamento empiece a causar efecto (periodo de latencia farmacológico). Si se utiliza para dolor neuropático el medicamento generalmente empieza a causar efecto entre los 5 a 7 días. Produce sedación intensa. Suele haber tolerancia a este efecto después de varias semanas de tratamiento. Se desconoce el modo de acción en la enuresis, sin embargo, parece estar relacionado con las propiedades anticolinérgicas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	37% a 59%
Metabolismo:	Hepático vía CYP2D6 para generar usualmente metabolitos inactivos. Este citocromo presenta polimorfismos variables que pueden predisponer a reacciones adversas si se es metabolizador lento (PM), o ausencia de efecto terapéutico si se es metabolizador ultrarrápido (UM).
Volumen Aparente de Distribución:	15 L/Kg
Vida Media (T ½):	16 – 26 h
Eliminación:	Renal.

RAM DESTACADAS:

Este medicamento es ampliamente relacionado en la lista de fármacos con efectos indeseables (no debe utilizarse) en población geriátrica (Ver CRITERIOS DE BEERS).

Las RAM, derivan de su mecanismo de acción inespecífico. Frecuentes (>10%): somnolencia, sequedad de boca, aumento del apetito, náusea, hipotensión ortostática, debilidad y

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

estreñimiento. Poco frecuente: arritmias, tremor, hipotensión, nerviosismo, parkinsonismo, disminución de la capacidad sexual, diarrea, sudoración, agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas, alopecia, ansiedad, ginecomastia, convulsiones, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, tinnitus. Debe Administrarse preferentemente en horas de la noche para evitar sus efectos sedantes.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Alcohol, depresores del SNC: riesgo de depresión del SNC, respiratoria e hipotensión; incrementa el efecto del alcohol, especialmente durante los primeros días de tratamiento. Inhibidores de la MAO, furazolidona, selegilina: riesgo de hiperpirexia, convulsiones, crisis hipertensiva y muerte. Antitiroideos: incrementa riesgo de agranulocitosis. Fenotiazinas, Haloperidol: potencia efectos sedativos, anticolinérgicos y síndrome neuroléptico maligno. Clonidina: disminuye su efecto hipotensor. Simpaticomiméticos: riesgo de arritmias, hipertensión e hiperpirexia. Antihistamínicos, anticolinérgicos: efectos aditivos anticolinérgicos. Anticoagulantes orales: puede aumentar el efecto anticoagulante. Anticonvulsivantes: puede aumentar depresión sobre el SNC, disminuye el umbral convulsivo. La carbamazepina y el fenobarbital pueden disminuir la concentración sérica de la amitriptilina por inducción enzimática. Cocaína: incrementa el riesgo de arritmias. Fluoxetina: puede incrementar la concentración de la amitriptilina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Los estudios sobre animales, utilizando dosis muy superiores a las terapéuticas humanas, han registrado efectos teratógenos. La amitriptilina y dos de sus metabolitos activos (nortriptilina e hidroxinortriptilina) se excretan con la leche materna en pequeñas concentraciones. Aunque no se han detectado niveles mensurables de amitriptilina y sus metabolitos en el suero del lactante, se desconocen los efectos adversos (en especial sobre el SNC a largo plazo) de bajas cantidades de estos agentes en leche materna en el recién nacido. Evaluar riesgos/beneficios. Es poco probable que dosis moderadas produzcan efectos adversos en el lactante.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Gobierno de Colombia. (Internet) Bogotá Colombia <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf> (consultado Oct. 25 2014).
2. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997 Jun;13(6):327-31.
3. Ministerio de Salud Perú. Amitriptilina clorhidrato. (Internet) Lima Perú http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Amitriptilina_clorhidrato.pdf (accedido Oct. 25 2014)
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Professional; 2005.
5. Sjöqvist F. Pharmacogenetic factors in the metabolism of tricyclic antidepressants and some neuroleptics. In: Kalow W, ed. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York: Pergamon Press, 1992: 689-700.
6. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009138

Juan Manuel Pérez Agudelo

7. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Fármacos tricíclicos y fármacos relacionados para la enuresis nocturna en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
<http://es.summaries.cochrane.org/CD002117/farmacos-triciclicos-y-farmacos-relacionados-para-la-enuresis-nocturna-en-ninos#sthash.10FVp8wz.dpuf>
8. Servicio Galego de Saúde. Amitriptilina. (Internet) La Coruña, Santiago de Compostela, Galicia, España
<https://www.sergas.es/docs/Farmacia/Amitriptilina.pdf> (consultado Nov. 7 2014)
9. St Jude Children's Research Hospital. Medicina del paciente, Amitriptilina. (Internet) Memphis, Estados Unidos.
http://www.stjude.org/SJFile/amitriptyline_spa.pdf (accedido Nov. 7 2014)
10. Cánovas L., Illodo G., Castro M., Mouriz L., Vázquez-Martínez A., Centeno J., Calvo T. Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos. (Internet) SciELO España.
<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n8/original2.pdf> (accedido Nov. 7 2014)
11. National Center for Biotechnology Information, Pubchem Substance, Amitriptyline hydrochloride. (Internet) Washington, Estados Unidos.
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=562885> (accedido Nov. 7 2014)
12. Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de la Salud, Amitriptilina. (Internet) Washington, Estados Unidos. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682388-es.html> (accedido Nov. 8 2014)
13. Vidal Vademécum Spain, Amitriptilina. (Internet) Madrid, España. <http://www.vademecum.es/principios-activos-amitriptilina-n06aa09> (accedido Nov. 8 2014)
14. Laboratorios Bagó, Argentina, Tryptanol Amitriptilina Clorhidrato 25 mg. (Internet) Buenos Aires, Argentina.
<http://www.bago.com.ar/vademecum/wp-content/uploads/2013/07/tryptanol1.pdf562885> (accedido Nov. 8 2014)
15. Instituto Químico Biológico, Vademécum Amitriptilina. (Internet) Madrid, España.
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a048.htm> (consultado Nov. 8 2014)
16. De Castro J, Torres LM Cánovas L. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. (Internet) Revista de la sociedad española de dolor, Madrid España.
http://revista.sedolor.es/pdf/2004_08_03.pdf (accedido Nov. 8 2014)
17. Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez De Castro J, Torres LM. Eficacia de la gabapentina y de la amitriptilina en el Dolor neuropático del diabético. (Internet) SciELO España.
<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n5/revision1.pdf> (consultado Nov. 8 2014)
18. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ficha técnica Norbitol, (Internet) Madrid España.
http://www.kernpharma.com/wp-content/uploads/FT_Norbitol-F1.pdf (consultado Nov. 8 2014)
19. Steimer W, Zöpf K, Amelunxen S von, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Amitriptyline or Not, That Is the Question: Pharmacogenetic Testing of CYP2D6 and CYP2C19 Identifies Patients with Low or High Risk for Side Effects in Amitriptyline Therapy. *Clinical Chemistry*. 2005 Feb. 1;51(2):376–85.

AMLODIPINO

CLASIFICACIÓN ATC:	C08CA0101
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antagonista de canales de calcio: Dihidropiridínico
NOMBRES COMERCIALES:	AMDIPIN®, AMLOSIN®, NORVAS®, VASTEN®
PRESENTACIÓN:	TAB 5 y 10 mg

DOSIS:

VO para el tratamiento de: Hipertensión Arterial: Adultos: Inicialmente 5 mg/día una vez al día con una dosis máxima de 10 mg/día. Los efectos antihipertensivos máximos pueden tardar varias semanas en establecerse plenamente. En los pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial se debe reducir en un 50%. Población geriátrica: la dosis inicial debe ser de 2,5 mg una vez al día, ajustándose posteriormente en función de la respuesta. Angina estable o Angina vasoespástica (Prinzmetal): Adultos: Inicialmente 5 mg a 10 mg/día una vez al día. La dosis de mantenimiento suele ser de 10 mg/día. En los sujetos con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser de 2,5 mg. Los pacientes con insuficiencia renal no requieren reajustes de dosis. El medicamento debe utilizarse en MONODOSIS diaria dada su vida media prolongada.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
5 mg día	5 – 10 mg/día	10 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloquea los canales lentos de calcio (expresados mayoritariamente a nivel vascular periférico) e impide el paso de los iones calcio a través de la membrana especialmente del músculo liso impidiendo su contracción. Al hacer parte del grupo de las dihidropiridinas tiene menores efectos cardiodepresores que el verapamilo y diltiazem porque genera mejor respuesta cardíaca simpática (refleja) relativa a la vasodilatación que reduce la postcarga; como la frecuencia cardíaca permanece constante y hay menor trabajo cardíaco por disminución de la resistencia periférica, esto sumado a la intensa vasodilatación coronaria mejora los síntomas de angina y/o vasoespasmo coronario.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80%
Metabolismo:	Hepático, metabolizado extensamente por CYP3A4 a metabolitos inactivos (90%).
Volumen Aparente de Distribución:	21 L/Kg. Se une >90% a albúmina.
Vida Media (T _{1/2}):	35 – 50 h
Eliminación:	60% de excreción renal y 20 a 25% por las heces

RAM DESTACADAS:

Aunque en general el amlodipino es bien tolerado, debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas más comunes derivan de la vasodilatación periférica, además, en estudios

clínicos controlados con placebo, que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, las reacciones secundarias más comúnmente observadas fueron (>10%): EDEMA, CEFALEA, mareos, dolor abdominal, náuseas, PALPITACIONES, somnolencia; el edema suele ser periférico y en miembros inferiores. La presentación de dispepsia y náuseas es <1%.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los calcioantagonistas pueden inhibir el metabolismo dependiente de CYP3A4, de la cicloporina, de la teofilina y de la ergotamina. La carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede necesitarse aumentar la dosis de amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos. El jugo de toronja o pomelo suele alterar el metabolismo de algunos fármacos relacionados con el citocromo P450 entre ellos algunas dihidropiridinas, pero ensayos clínicos han demostrado que aunque las concentraciones plasmáticas pueden alterarse levemente no hay alteración del efecto terapéutico, se recomienda evitar el consumo de esta fruta concomitantemente con el amlodipino. En pacientes con insuficiencia hepática se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Estudios en ratas y conejas utilizando dosis 8-10 veces mayores que las terapéuticas humanas durante el periodo de organogénesis no mostraron efectos teratógenos, embriotóxicos y/o fetotóxicos. Sin embargo, en ratas utilizando dosis 8 veces mayores que las terapéuticas humanas durante 14 días antes del parto y durante la gestación, evidenciaron un descenso en el tamaño de las crías, un aumento en el número de muertes intrauterinas y una prolongación del parto y gestación. Se desconoce si se excreta con la leche, y las consecuencias que podría tener para el lactante. Una mujer tratada con 5 mg/24 h estuvo alimentando al pecho a su hijo durante 3 meses sin aparecer reacciones adversas en el niño. Se recomienda suspender la lactancia o evitar su administración.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Gobierno de Colombia (Internet) Bogotá Colombia
<http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf> (consultado Octubre 25 14).
2. Miyoshi K, Okura T, Nagao T, Masanori J, Irita J, Higaki J. Effects of Dividing Amlodipine Daily Doses on Trough Drug Concentrations and Blood Pressure Control Over a 24-Hour Period. *Clinical Therapeutics*. 2013 Sep 1;35(9):1418–22.
3. Hughes A d., Wijetunge S. The action of amlodipine on voltage-operated calcium channels in vascular smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*. 1993 May 1;109(1):120–5.
4. Abernethy DR, Gutkowska J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: Pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharm Ther*. 1990 Jul;48(1):76–86.
5. FASA Chile. (Internet) Santiago Chile <http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/PRODUCTO/P5142.HTM>
6. Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000 Nov 1;50(5):455–63.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

7. Williams DM, Cubeddu LX. Amlodipine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1988 Nov 1;28(11):990–4.
8. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autonoma de Mexico. (Internet) Mexico D.F, Mexico http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Amlodipino.htm (accedido Noviembre 3 14)
9. Faulkner J, McGibney D, Chasseaud L, Perry J, Taylor I. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1986 Jul 1;22(1):21–5.
10. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000 Sep 26;102(13):1503–10.
11. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. *Drugs*. 1991 Mar 1;41(3):478–505
12. Instituto Quimico Biologico. (Internet) Madrid España <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a049.htm> (accedido Noviembre 3 14)
13. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill Professional; 2005.

AMOXICILINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01CA04
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antibiótico betalactámico (grupo de las aminopenicilinas)
NOMBRES COMERCIALES:	ADBIOTIN®; AMOCYLIN®; AMOTAL®; AMOTEX®; AMOXAL®; AMOXIDAL®; DECACILIN®; DIZMOCILINA®; EUMOXIN®; FLEMOXON®; SERVAMOX®; TRIFAMOX®
PRESENTACIÓN:	CAP o COMP de 250 mg, 500 mg y 1 g; SUSP 125 mg, 250 mg y 500 mg/5 ml; AMP 1 g.

DOSIS:

Oral: Adultos 250 mg a 1 g cada 8 h; niños 70 a 90 mg/Kg/día divididos en 3 dosis. IM: Adultos 1 g dos veces al día, niños 500 mg cada 12 h. IV: Adultos 2 a 12 g/24 h, niños 100 – 200 mg/Kg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhibe la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (concretamente a PBP-1A); bloquea la actividad de enzimas endopeptidasas, carboxipeptidasas y transpeptidasas las cuales catalizan los enlaces cruzados de las cadenas de peptidoglucanos que conforman la pared celular. También activa enzimas autolíticas que lesionan la pared celular y la bacteria muere por efecto osmótico. Es un antibiótico de espectro moderado - activo contra una amplia gama de bacterias Gram -positivas, y una gama limitada de organismos Gram- negativos. Por lo general, es el fármaco de elección dentro ya que se absorbe mejor que otros antibióticos β - lactámicos. Es estable en un ambiente ácido y sensible a la degradación por β - lactamasas que producen algunas bacterias. La amoxicilina es a veces combinado con ácido clavulánico, un inhibidor de β - lactamasas, para aumentar el espectro de acción contra organismos Gram - negativos, y para vencer la resistencia bacteriana a los antibióticos mediada a través de la producción de β – lactamasas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	Mayor al 80%
Metabolismo:	En el hígado se metaboliza alrededor del 20 al 30% de la dosis administrada siendo el principal metabolito de la amoxicilina el ácido penicilóico, que carece de actividad antibacteriana.
Volumen Aparente de Distribución:	0.41 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	60 – 75 min
Eliminación:	70 al 74% de la dosis se excreta por la orina sin cambios mediante excreción tubular y filtración glomerular.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes >10%: hipersensibilidad (rash, eritema, urticaria), Frecuentes 1 – 10%: Náusea/vómitos, anorexia, diarrea, gastritis, y dolor abdominal. Poco frecuentes 0.1 – 1%: cefaleas, agitación, insomnio, y confusión, reacciones anafilácticas. Muy raras <0.1%: colitis pseudomembranosa, eosinofilia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aumenta posibilidad de rash cutáneo con: alopurinol. Antagonismo con: antibióticos bacteriostáticos. Secreción tubular disminuida por: probenecid. Disminuye eficacia de: anticonceptivos orales. Absorción disminuida por: antiácidos. Inactivación química acelerada por: ingesta de alcohol. Aumenta concentraciones de metotrexato.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. La academia americana de pediatría considera que la amoxicilina es compatible con la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Inyectar disolvente (AD 5 ml) y agitar hasta conseguir la mezcla homogénea del contenido.

ADMINISTRACIÓN: IM – IV: diluida directa (BOLO) o diluida intermitente (INFUSIÓN).

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: DAD – SSN – AD.

ESTABILIDAD: Reconstituido: 7 días entre 2 y 8 °C.

Diluido (parenteral): 6 h a T°ambiente.

REFERENCIAS

1. Fernández Vila S, Tojo Fernández B, Chao Millor M. Dispensación de productos farmacéuticos (Internet). España: µgraw-Hill España; 2013 (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10732313>
2. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. µgraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
3. Comprar Amoxicilina (Amoxil Genérico) 250mg y 500mg (Internet). EDrugs.eu. (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.edrugs.eu/amoxicilina/comprar/>
4. Fundamentos de farmacología en terapéutica - Isaza Carlos (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.celsus.com.co/pagina/libro.php?ID=14976>
5. Morera LMT. Tratado de cuidados críticos y emergencias. Arán Ediciones; 2002. 1412 p.
6. DrugBank, editor. Amoxicillin (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01060>
7. Mendoza Zepeda R. Antimicrobianos 2002 (Internet). México: Instituto Politécnico Nacional; 2010 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10365809>
8. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2009 Jan;27(1):44–52.
9. Cruz Cruz E, Sánchez Domínguez E. Modelación molecular de cuatro penicilinas: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. MediSur. 2009 Aug;7(4):13–20.

Juan Manuel Pérez Agudelo

10. Amoxicilina (Internet). Wikipedia, la enciclopedia libre. 2014 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Amoxicilina&oldid=77044289>
11. Pérez G M, Lamanna V, Villalobos J, Bider A, Sáenz H, De Nucci G. Estudio Farmacocinético de dos formulaciones de amoxicilina (500 mg TID en cápsulas vs 750 mg BID en tabletas dispersibles) en voluntarios humanos sanos. *Arch Venez Farm Ter.* 2001;52–62.
12. Lopes HV, Brundusino A, Grisetti M, Oliani C, Yang KY. Perfil farmacocinético de três diferentes doses diárias de amoxicilina. *Rev Bras Med.* 2000;70–4.
13. Amoxicillin Uses, Side Effects & Dosage Guide - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/amoxicillin.html>
14. Travassos AR, Pacheco D, Antunes J, Silva R, Almeida LS, Filipe P. A importância das provas epicutâneas de contacto no diagnóstico diferencial de reações a medicamentos. *Bras Dermatol.* 2011;21–3.
15. Sanchez-Quintero MJ, Torres MJ, Blazquez AB, Gomez E, Fernandez TD, Dona I, et al. Synergistic Effect between Amoxicillin and TLR Ligands on Dendritic Cells from Amoxicillin-Delayed Allergic Patients. *PLoS ONE* (Internet). 2013 Sep 16 (cited 2014 Nov 6);8(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774803/>
16. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost.* 2014 Oct;40(7):756–65.
17. Drago L, Nicola L, Rodighiero V, Larosa M, Mattina R, De Vecchi E. Comparative evaluation of synergy of combinations of beta-lactams with fluoroquinolones or a macrolide in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):845–9.
18. Li M, Anderson GD, Phillips BR, Kong W, Shen DD, Wang J. Interactions of amoxicillin and cefaclor with human renal organic anion and peptide transporters. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2006 Apr;34(4):547–55.

AMPICILINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01CA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antibiótico betalactámico (grupo de las aminopenicilinas) (3)
NOMBRES COMERCIALES:	AMFIPEN®; AMPIBEL®; AMPIBEX®; AMPIBLAN®; AMPISOL®; AMPIVRAL®; AMPLIBLAN®; AUSTRAPEN®; BINOTAL®; EUCILINA®; MAXIPEN®.
PRESENTACIÓN:	TAB 500 mg y 1 g; AMP 250 mg, 500 mg y 1 g; SUSP 125, 250 mg y 500 mg/5 ml

DOSIS:

Oral/parenteral: adultos 500 – 1000 mg cada 6 – 8 h; niños 50 – 200 mg/Kg/día cada 6 – 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhibe la tercera y última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la unión a las proteínas de unión a penicilina (PBPs) específicas situadas dentro de la pared celular bacteriana; inhibe la formación de puentes en la capa de peptidoglicano. La lisis celular es mediada por enzimas autolíticas tales como autolisinas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	35 – 50%
Metabolismo:	hepático 12 – 50%; metabolito: ácido penicilínico.
Volumen Aparente de Distribución:	0,2 – 0,4 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	1 – 2 h
Eliminación:	Renal 25 – 60% inalterado

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes >10%: hipersensibilidad (rash cutáneo, urticaria, erupción eritematosa maculopapular. Frecuentes 1 – 10%: diarrea, náuseas y vómito. Poco frecuentes 0,1 – 1%: sobreinfección por pseudomonas y Cándida, reacciones anafilácticas. Muy raras <0,1%: colitis pseudomembranosa y convulsiones.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Riesgo de reacción cutánea con: alopurinol. Antagonismo con: antibióticos bacteriostáticos. Disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales. Formas parenterales incompatibles con: hidrolizados de proteínas, emulsión lipídica o sangre completa en transfusión.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. El medicamento es compatible con la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Inyectar disolvente (AD 10 – 20 ml) y agitar hasta conseguir la disolución completa del contenido.

ADMINISTRACIÓN:

IM – IV: Sin diluir directa, diluida directa (BOLO) o diluida intermitente (INFUSIÓN)

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN

ESTABILIDAD: Reconstituido: 60 min a T°ambiente y 4 h a T° 2 – 8 °C

Diluido: 8 h a T°ambiente y 48 h a T° 2 – 8 °C

REFERENCIAS

1. Fernández Vila S, Tojo Fernández B, Chao Millor M. Dispensación de productos farmacéuticos (Internet). España: µgraw-Hill España; 2013 (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10732313>
2. Ampicilina (Internet). Wikipedia, la enciclopedia libre. 2014 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ampicilina&oldid=76776962>
3. Mendoza Zepeda R. Antimicrobianos 2002 (Internet). México: Instituto Politécnico Nacional; 2010 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10365809>
4. AMPICILINA « saludehijos.com (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: http://saludehijos.com/med23_AMPICILINA.html
5. Ampicilina Cápsulas (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/17.HTM
6. AMPICILINA - AMSA | PR Vademecum México (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://mx.pr-vademecum.com/producto.php?producto=5636>
7. (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/a/a11.htm
8. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. µgraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
9. Fundamentos de farmacología en terapéutica - Isaza Carlos (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.celsus.com.co/pagina/libro.php?ID=14976>
10. AMPICILINA (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/ampicilina_tabletas/10/101/53830/210
11. DrugBank, editor. Ampicillin (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00415>
12. Gennaro AR. Remington Farmacia. Ed. Médica Panamericana; 2003. 1138 p.
13. Bezgin T, Geçmen Ç, Özkan B, Alici G, Kalkan ME, Kargin R, et al. Kounis syndrome secondary to simultaneous oral amoxicillin and parenteral ampicillin use in a young man. Cardiovasc J Afr. 2013 Mar;24(2):e10–2.
14. Harris JR, Mahony JD, McCann JS, Lambert HP, Nye FJ, Stern H. Skin reactions to ampicillin. Br Med J. 1972 Mar 11;1(5801):687–8.
15. Mandal BK, Baumgard G. Ampicillin and "sore throat." Br Med J. 1972 Mar 11;1(5801):687.

ATORVASTATINA

CLASIFICACIÓN ATC:	C10AA05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Estatinas (modificadores de lípidos, hipolipemiantes)
NOMBRES COMERCIALES:	ATORLIP®; ATORSYN®; ATOVAROL CBG®; AXO®; BIOSTATIN®; CONTROLIP®; FARMALIP®; GLUSTAR®; LIPITOR®; LOWLIPEN®; NIVECO®
PRESENTACIÓN:	TAB 10, 20, 40 y 80 mg

DOSIS⁴:

Individualizada de acuerdo con los niveles de LDL-C y el riesgo cardiovascular evaluado a 10 años. Inicial: 10 mg una vez al día; DOSIS MÁXIMA: 80 mg una vez al día (administrar en la noche).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhibe competitivamente la enzima hepática de HMG – CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), responsable de la conversión de la HMG – CoA a mevalonato en la ruta de biosíntesis de colesterol; generando una disminución posterior en los niveles de colesterol hepático. La disminución de los niveles de colesterol hepático estimula la regulación positiva de los receptores hepáticos de LDL – C que aumenta la captación hepática de LDL – C y reduce las concentraciones de LDL – C en plasma (colesterol total y LDL – C sustancias íntimamente relacionadas con la arteriosclerosis y el aumento del riesgo cardiovascular). La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente y además aumentan moderadamente el HDL – C y reducen los triglicéridos plasmáticos. Como resultado de estos cambios, el cociente entre Colesterol total y Colesterol HDL – C, así como el cociente entre Colesterol LDL – C y Colesterol HDL – C se reducen.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	20%
Metabolismo:	Hepático a través de CYP3A4 – CYP2C9 – CYP2C19, formando metabolitos orto-y parahidroxilados, así como diversos metabolitos beta-oxidación (metabolitos orto y parahidroxilados son responsables del 70% de la sistémica de la HMG-CoA reductasa). La atorvastatina es a la vez sustrato e inhibidor de CYP3A4.

4 Las diferentes guías publicadas frente al manejo de estatinas recomiendan que el paciente debe ser evaluado de manera integral y en caso de requerir farmacoterapia, debe recibir la dosis más alta tolerada. En caso de prevención primaria, se inician cuando el paciente presenta un riesgo cardiovascular > 10% en 10 años, medido por escalas estandarizadas internacionales (QRISK 2 – Framingham corregido para Colombia). Fuente: Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease | Guidance and guidelines | NICE. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>

Juan Manuel Pérez Agudelo

Volumen Aparente de Distribución:	5,4 L/Kg. Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas: 98%
Vida Media (T ½):	14 h y se prolonga de 20 – 30 h debido a la inhibición de la HMO – CoA reductasa por acción de los metabolitos activos.
Eliminación:	Bilis, orina (<2%). No se presenta circulación entero-hepática relevante.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes >10%: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, mareo, erupción cutánea, prurito, mialgias, artralgias y reacciones alérgicas. Frecuentes 1-10%: anorexia, vómitos, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis, insomnio. Poco frecuentes 0.1-1%: hepatitis, ictericia colestásica, urticaria, miositis, rabdomiólisis, neuropatía periférica. Muy raras <0.1%: ginecomastia, anafilaxia, rotura tendinosa, edema angioneurótico, erupción ampollosa, insuficiencia hepática.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Niveles plasmáticos aumentados por: zumo de pomelo (toronja, consumo > 1 L/día). Aumenta concentraciones plasmáticas de: noretindrona y etinilestradiol. Con digoxina, warfarina, monitorización de forma adecuada. Riesgo de rabdomiólisis con: ácido fusídico y GEMFIBROZILO (No se recomienda bajo ninguna circunstancia la asociación ATORVASTATINA-GEMFIBROZILO). Aumentan los niveles de atorvastatina con: ciclosporina. Disminuyen hasta en un 35% las concentraciones plasmáticas de: antiácidos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría X de riesgo de uso en embarazo. Se contraindica su uso en mujeres en etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Takahashi K, Matsumoto Y, Do e Zhulanqiqige, Kanazawa M, Satoh K, Shimizu T, et al. Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses angiotensin II-induced aortic aneurysm formation. PloS One. 2013;8[8]:e72558.
2. Uso de Atorvastatina [Internet]. [cited 2014 Nov 9]. Available from: http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php?pageNum_Recordset1=113&totalRows_Recordset1=14901
3. Gigante A, Giraldi GDL, Gasperini ML, Barbano B, Liberatori M, Sardo L, et al. Rhabdomyolysis after midazolam administration in a cirrhotic patient treated with atorvastatin. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014 Aug 6;5[3]:196–9.
4. Atorvastatin - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cited 2015 Apr 8]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/atorvastatin.html>
5. DrugBank, editor. Atorvastatin [Internet]. DrugBank. 2013 [cited 2014 Nov 9]. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01076>
6. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 May 8]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg1817>. Fundamentos de farmacología en terapéutica - Isaza Carlos [Internet]. [cited 2014 Nov 6]. Available from: <http://www.celsus.com.co/pagina/libro.php?ID=14976>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

8. Sadeghi R, Asadpour-Piranfar M, Asadollahi M, Taherkhani M, Baseri F. The effects of different doses of atorvastatin on serum lipid profile, glycemic control, and liver enzymes in patients with ischemic cerebrovascular accident. *ARYA Atheroscler*. 2014 Nov;10(6):298–304.
9. Tello A, Marín F, Roldán V, García-Herola A, Lorenzo S, Climent VE, et al. Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, la trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Aug;58[8]:934–40.
10. Therapeutics Initiative: Altas dosis de estatinas frente a dosis convencionales en la enfermedad coronaria estable [Internet]. [cited 2014 Nov 9]. Available from: <http://www.ti.ubc.ca/es/newsletter/altas-dosis-de-estatinas-frente-dosis-convencionales-en-la-enfermedad-coronaria-estable>
11. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
12. Gelfand E, Cannon C. Management of Acute Coronary Syndromes. John Wiley & Sons; 2009. 243 p.
13. ATORVASTATINA [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a057.htm>
14. ATORLIP [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/atorlip_tabletas/108/101/44401/210#
15. Lipitor [atorvastatina] Aspectos farmacocinéticos [Internet]. News-Medical.net. [cited 2014 Nov 10]. Available from: [http://www.news-medical.net/health/Lipitor-\[Atorvastatin\]-Pharmacokinetics-\[Spanish\].aspx](http://www.news-medical.net/health/Lipitor-[Atorvastatin]-Pharmacokinetics-[Spanish].aspx)
16. Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014 Apr 23;5(2).
17. Chaipichit N, Krska J, Pratipanawatr T, Jarernsiripornkul N. Statin adverse effects: patients' experiences and laboratory monitoring of muscle and liver injuries. *Int J Clin Pharm*. 2015 Apr;37(2):355–64.
18. Atorvastatin: Drug Uses, Dosage, Side Effects - Drugs.com [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.drugs.com/atorvastatin.html>
19. Lo Schiavo A, Puca RV, Romano F, Cozzi R. Pemphigus erythematosus relapse associated with atorvastatin intake. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1463–5.
20. Kalantari S, Naghipour M. Statin therapy and hepatotoxicity: Appraisal of the safety profile of atorvastatin in hyperlipidemic patients. *Adv Biomed Res*. 2014;3:168.
21. Panchangam V. Statin-associated acute interstitial nephritis and rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2014 May;25(3):659–60.
22. Atorvastatin (Lipitor) Use During Pregnancy [Internet]. [cited 2015 Apr 12]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/atorvastatin.html>

AZITROMICINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01FA10
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antibiótico Macrólido
NOMBRES COMERCIALES:	ZARET®, ZITROMAX®, AZIBAY®, TROMIX®, CRO- NOZIT®, ATROMED®, CETRIDE®, AZITRO®, ZITRO- BIFAN®
PRESENTACIÓN:	SUSP 200 mg/5 mL, TAB 500 mg

DOSIS:

Adultos >15 años: VO, 250 – 500 mg una vez al día o 1 – 2 g en dosis única, IV: 250 – 500 mg al día.

Niños > 6 meses: 5 – 12 mg/Kg una vez al día o 30 mg/Kg en dosis única.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bacteriostático. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma de manera reversible e inhibiendo la translocación de los péptidos. La característica fundamental al igual que los demás macrólidos es su muy buena penetración tisular y en células como macrófagos. Es un antibiótico de amplio espectro que inhibe un número importante de especies aeróbicas y anaeróbicas Gram positivas y Gram negativas. Estas son: Bacterias Gram positivas: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae y Enterococcus faecalis. Bacterias Gram negativas: Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae. Otros microorganismos: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis. Micoplasma pneumoniae.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: Es más estable que eritromicina en el medio ácido gástrico. Cuando se administra con alimentos disminuye su biodisponibilidad. Por eso se aconseja tomarla 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%.

Metabolismo: Presenta escasa metabolización hepática. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica. Azitromicina difiere de la claritromicina en que no interactúa con el sistema del citocromo P450.

Volumen Aparente de Distribución: 31,1 L/Kg.

Vida Media (T_{1/2}): 68 h.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Eliminación: Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis.

RAM DESTACADAS:

Se tolera bien, con una baja incidencia de efectos secundarios. En total, sólo el 0,3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. La mayoría de los efectos secundarios fueron de tipo gastrointestinal, observándose ocasionalmente (no más del 10%). El tratamiento con azitromicina por vía intravenosa y oral en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad presentó una incidencia total de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de aproximadamente un 23%, siendo las más frecuentes diarrea/heces blandas, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Todas las reacciones gastrointestinales fueron leves o moderadas en cuanto a gravedad. Gastrointestinales: >1% <10%: DIARREA/heces blandas, NAUSEAS, VOMITOS y DOLOR ABDOMINAL. >0.1% <1%: DISPEPSIA, FLATULENCIA, GASTRITIS, CANDIDIASIS ORAL. Con menor frecuencia, ANOREXIA, ESTREÑIMIENTO, COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA y raramente decoloración de la lengua. Hepatobiliares: >1% y <10%: INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS, incluyendo incremento de la AST, incremento de la ALT e HIPERBILIRRUBINEMIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Se recomienda tener precaución cuando se administre simultáneamente con medicamentos como astemizol, carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides del cornezuelo, teofilina, Trimetoprim-sulfametoxazol y warfarina. Cabe resaltar que los antiácidos pueden reducir la absorción de la azitromicina y en el caso de los alimentos disminuyen la absorción porque actúan como una barrera mecánica que impide que el fármaco llegue a la superficie mucosa, por lo que se recomienda tomar con el estómago vacío (se reduce la biodisponibilidad un 43%).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Se recomienda administrar con precaución en mujeres en etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

La solución intravenosa se reconstituye adicionando 4,8 ml de AD para inyección al frasco ampula de 500 mg y se agita el frasco hasta que se haya disuelto todo el fármaco. Debido a que la azitromicina solución inyectable es suministrada al vacío, se recomienda utilizar una jeringa de 5 ml para asegurar que la cantidad exacta de 4,8 ml de agua esterilizada para inyectables se distribuya. Cada ml de solución reconstituida contiene 100 mg de azitromicina. No obstante el producto debe usarse de inmediato. Para obtener azitromicina en un rango de concentración de 1,0 a 2,0 mg/ml se debe transferir 5 ml de la solución de 100 mg/ml azitromicina a la cantidad apropiada de cualquiera de los diluyentes listados más adelante.

ADMINISTRACIÓN:

Después de reconstruido y diluido, la vía recomendada de administración es solo por infusión IV. No debe administrarse como un bolo IV o en inyección IM.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – LR – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: Las soluciones son estables 24 h a temperatura ambiente y 48 h si, además, son protegidas de la luz.

Diluido: No más de 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C.

REFERENCIAS

1. Azitromicina Mylan Pharmaceuticals 250 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelicula (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.diagnosia.com/es/medicamento/azitromicina-mylan-pharmaceuticals-250-mg-comprimidos-recubiertos-con-pelicula>
2. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Murciasalud.es (Internet). Available from: <http://www.murciasalud.es/gftb.php?idsec=474&opt=ficha1&cod=J01FA10&area=1>
3. M CAI, Mejia GI, M TM, Gonzalez JF. Fundamentos de farmacología en terapeutica (Internet). Postergraph; 1989. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=S4w0MwEACAAJ>
4. El hospital con alma PabloTobón Uribe. COMUNICADO DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS (Internet). hptu.org.co. Available from: <http://www.hptu.org.co/hptu/azitromicina.pdf>
5. Biomedica Colombiana. PRODUCTOS SEGUN CLASIFICACION ATC - CUM (Internet). biomedicacolombiana.com. Available from: <http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php?busqueda=Azitromicina&btnBuscar=Buscar>
6. Informe para la Comisión de Infecciones y política antibiótica HUSD. (Internet). elcomprimido.com. Available from: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALAZITROMICINA12.PDF>
7. Vidal Vademecum Spain. VADEMECUM (Internet). vademecum.es. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-azitromicina-j01fa10>
8. Laboratorios ICU-VITA S.A. Azitromicina ICU (Internet). icuvita.com. Available from: <http://www.icuvita.com.uy/esp/vademecum/12/azitromicina-icu>
9. Dr. Iván Herrera Ustariz. AZITROMICINA: UN MACROLIDO DIFERENTE. PERFIL TERAPEUTICO EN INFECCIONES ODONTOGÉNICAS. :fundacioncarraro.org.
10. Cosme V. Macrólidos (Internet). infecto.edu.uy. Available from: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/macro/macrolidos.htm>
11. Farmacéutico Pérez Giménez. FICHA TÉCNICA (Internet). CORDOBA: Laboratorios PÉREZ GIMÉNEZ; Available from: http://www.perezgimenez.es/gestor/ficheros/azitromicina_CUVE_FT.pdf
12. MINISTERIO DE SANIDAD. Informe (Internet). p. aemps.gob.es. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65616/65616_ft.pdf
13. Diagnosia Internetservices GmbH. Azitromicina Mylan Pharmaceuticals 250 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelicula (Internet). diagnosia.com. Available from: <http://www.diagnosia.com/es/medicamento/azitromicina-mylan-pharmaceuticals-250-mg-comprimidos-recubiertos-con-pelicula>
14. Prospecto de AZITROMICINA G.E.S. 500 mg Polvo para solución para perfusión , vial 12 ml (Internet). publispain.com. Available from: http://salud.publispain.com/prospecto/azitromicina_g.e.s._500_mg_polvo_para_solucion_para_perfusion_vial_12_ml.html
15. STADA. Azitromicina STADA EFG (Internet). Available from: <http://www.stada.es/sites/default/files/productos/ficha/Ficha-tecnica-Azitromicina-STADA-EFG.pdf>
16. GenéricosLam. Azitromicina LAM (Internet). <http://www.lam.com.do>. Available from: http://www.lam.com.do/index.php?page=shop.getfile&file_id=337&product_id=77&option=com_virtuemart&Itemid=62
17. OMS. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud Un recurso de la Organización Mundial de la Salud (Internet). medicinedocs. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/32.html>

BECLOMETASONA

CLASIFICACIÓN ATC:	D07AC15
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Corticosteroide
NOMBRES COMERCIALES:	ECLOSINT®, BECLOMAR®, BECLOVENT®, BECLOFORTE®, BECONASE®
PRESENTACIÓN:	INH 50 – 250 µg; SPRAY NASAL 0,1%

DOSIS:

Adultos: 200 – 400 µg/24 h en asma leve pudiéndose aumentar la dosis hasta 800 µg/24 h. En asma moderada se puede iniciar la dosis con 800 – 1600 µg/24 h incrementando a 2000 µg en casos severos. La dosis habitual de mantenimiento es de 200 – 400 µg/12 h. Si es necesario, puede aumentarse la dosis hasta 1600 µg/24 h, divididos en dos a cuatro dosis, y reducirse cuando se haya estabilizado el asma.

Niños de 6 a 12 años: hasta 100 µg de 2 a 4 veces al día, según la respuesta clínica. La dosis máxima es de 400 µg. En casos graves se puede aumentar hasta 800 µg divididos en dos a cuatro dosis, y reducirse cuando se haya estabilizado el asma.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Glucocorticoide. Reduce la producción de mediadores de la inflamación, la extravasación microvascular en las vías respiratorias e inhibe la afluencia de células inflamatorias al pulmón tras la exposición alérgica por lo que es administrado por vía inhalatoria. Los glucocorticoides inhalados disminuyen la síntesis de la IgE, aumentan el número de receptores b adrenérgicos en los leucocitos y disminuyen la síntesis del ácido araquidónico. En consecuencia, son eficaces en el tratamiento de asma bronquial crónica y las reacciones alérgicas. En efecto, durante la reacción alérgica, los alérgenos se fijan a los anticuerpos IgE de la superficie de los mastocitos, desencadenando la liberación de sustancias quimiotácticas por estas células. Se sabe que la activación de los mastocitos y las sustancias por ellos segregadas son responsables en parte de la hiperirritabilidad e inflamación de la mucosa pulmonar de los sujetos asmáticos. Esta inflamación puede ser retrasada por la administración de glucocorticoides.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: Tras administrar una dosis de beclometasona por inhalación, la mayor parte queda retenida en el dispositivo de inhalación y en la orofaringe, y es a continuación deglutida. El porcentaje que se deposita en los pulmones, y que es la parte farmacológicamente activa, constituye un porcentaje variable en función del dispositivo de inhalación utilizado (nebulizadores, cartuchos presurizados, inhaladores, cámaras espaciadoras), pero ronda de media el 15%. Los efectos comienzan a aparecer al cabo de 24 horas, pero los beneficios máximos pueden no alcanzarse hasta pasadas 1 – 4 semanas del tratamiento.

Metabolismo:	En el tejido pulmonar, el dipropionato de beclometasona se metaboliza muy rápidamente a monopropionato de beclometasona, que a su vez es hidrolizado más lentamente a beclometasona. Por otra parte, la fracción deglutida se metaboliza parcialmente por esterases intestinales, dando lugar a monopropionato de beclometasona y beclometasona libre. Finalmente, la beclometasona sufre un intenso metabolismo a través del CYP3A4, dando lugar a metabolitos inactivos de naturaleza polar. El metabolito más abundante es el 17-monopropionato de beclometasona (90%), siendo además una forma más activa que el dipropionato.
Volumen Aparente de Distribución:	El 87% de la dosis de beclometasona absorbida circula en plasma unida a las proteínas plasmáticas. VD 20 L/Kg.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	2,8 h
Eliminación:	Se elimina por metabolismo, siendo dichos metabolitos excretados a continuación con las heces (35 - 76% de dosis en 96 horas), y una pequeña fracción en orina (12 - 15%) siendo insignificante la excreción renal.

RAM DESTACADAS:

Respiratorias. Es muy común (>10%) que el paciente presente (CANDIDIASIS OROFARINGEA), que puede prevenirse si la administración se realiza antes de las comidas y a continuación el paciente se enjuaga la boca o se lava los dientes o si se emplea una cámara de inhalación. La candidiasis responde igualmente a una terapia antifúngica tópica. También es frecuente (1-10%) la aparición de irritación de garganta, (FARINGITIS), (RINITIS), (SINUSITIS), (RONQUERA) reversible que desaparece al interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o descansar la voz, y (TOS). Al igual que otros medicamentos administrados por vía inhalatoria, tales como los agonistas beta-adrenérgicos, la beclometasona podría dar lugar a fenómenos de broncoespasmo paradójico, caracterizado por la aparición de sibilancias, que requiere la administración de un agonista beta-adrenérgico de acción rápida inhalado, como salbutamol o terbutalina.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Debido a la muy baja concentración en plasma que se consigue después de inhalar la dosis, en general son improbables las interacciones clínicamente significativas con otros fármacos. Se debe tener un cuidado especial cuando se administra concomitantemente con potentes y conocidos inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, nefinavir, ritonavir) ya que existe la posibilidad de un incremento en la exposición sistémica a la beclometasona.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. La decisión de la suspensión del medicamento a la madre en etapa de lactancia se tomará en consideración a la importancia del uso del fármaco en la paciente. Escasa excreción láctea.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Agencia española. Ficha técnica Beclometasona. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66168/FT_66168.pdf
2. M CAI, Mejía GI, M TM, Gonzalez JF. Fundamentos de farmacología en terapeutica (Internet). Postergraph; 1989. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=S4w0MwEACAAJ>
3. Especialista de II Grado en Farmacología, Jefa de Sección del Departamento Nacional de Farmacoepidemiología DDMCB. Formulario nacional de medicamentos - beclometasona (Internet). p. Informed. Available from: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=496>
4. MEDIZZINE 2014. BECLOMETASONA INHALADA: INFORMACIÓN PARA PACIENTES (Internet). MedizzineMedizzinePortal hispano de medicina, medicamentos y plantas medicinales. Available from: http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/B/beclometasona_inhal.php
5. EcuRed (Internet). ecured.cu. Available from: <http://www.ecured.cu/index.php/Beclometasona>
6. Biomedica Colombiana. Productos SEGUN CLASIFICACION ATC - CUM (Internet). biomedicacolombiana.com. Available from: <http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php?busqueda=Beclometasona&btnBuscar=Buscar>
7. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; 1404 p.
8. Asma en el adulto (Internet). Available from: <http://www.sergas.es/docs/Farmacia/beclometasona.pdf>
9. Katzung BG. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2010. 1218 p.
10. Vidal Vademecum Spain. VADEMECUM (Internet). vademecum.es. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-azitromicina-j01fa10>
11. Beclometasona vademecum (Internet). iqb.es. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b004.htm>
12. Bayer. Manual de fármacos de urgencia beclometasona (Internet). clientes.entorno-digital. Available from: http://clientes.entorno-digital.com/clientes/bayer/salud/farm_urg/BECLOMETASONA.htm
13. Beclometasona inhalada (Internet). salud.es. Available from: <http://www.salud.es/principio/beclometasona-inhalada>

BETAMETASONA

CLASIFICACIÓN ATC:	D07AC01/H02AB01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Corticosteroide
NOMBRES COMERCIALES:	CELESTONE ®, CRNODOSE ®, INFLACOR®, DIPROSPAN® BETADERM T®, BENLIC CREMA®, DIPROFOS® BETNOVATE®, DIPROFORMO®, CORASAN®, LOTRIDERM®, BETADUO®, TRICLOGENTA®, BETADIP®, DIPROGENTA®, DIPROSALIC®, TRIDERM®, ALVIODERM®, SKINDERM®, CLIOGEN®, FUCICORT®, BUDECUTEN F®
PRESENTACIÓN:	Crema 0,05 – 0,1%; ungüento 0,1%; SOL inyectable 8 mg/2 ml; inyectable 4 mg /ml; inyectable 8 mg/2 ml; loción capilar 0,1%; TAB 0,5 mg y 2 mg.

DOSIS:

Oral: Dosis en niños: 0,017 mg – 0,25 mg/Kg/día, Dosis en adultos: 0,25 mg - 8 mg /día. Intraarticular, intralesional o en tejidos blandos, adultos: inicial hasta 8 mg/día IV, IM; niños: 0,02 – 0,125 mg/Kg/día IM. Edema cerebral: 2 – 4 mg/día. Rechazo de trasplante renal, 60 mg IV las primeras 24 h. Tétanos, dosis combinada IV y oral: 25 mg/día. Reducción de riesgos de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular en los bebés prematuros: betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas por 2 dosis. Enfermedades Osteomusculares: 0,4 – 6 mg. Reacciones postransfusionales: 4 – 8 mg IV, antes de la transfusión (no mezclar) máx. 4 veces/24 h; enfermedad de colágeno, dermatológicas y respiratorias: 1 ml (en graves 2 ml) 1 o más veces/sem IM. Intraarticular e intradorsal: bursitis, tendinitis, peritendinitis y afecciones periarticulares: 1 ml, a intervalos de 1 – 2 sem, máx. 3 – 4 inyecciones. Tópico: Aplique una película fina 2 – 4 veces por día en las áreas afectadas.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La hipótesis más aceptada del mecanismo de acción de los glucocorticoides es que cuando el glucocorticoide se une al receptor de glucocorticoide, se libera de sus interacciones con las hsp90 y esto induce un cambio en la conformación del receptor que tiene como resultado la activación del mismo, que se transloca al núcleo celular (uniéndose al elemento de respuesta al glucocorticoide), donde se unirá al ADN a través de su dominio central en forma de dímeros regula la transcripción por la ARN polimerasa II y factores de transcripción asociados. El complejo receptor-glucocorticoide también interactúa físicamente con NF-kappa B para bloquear su actividad transcripcional (NF-kappa B también induce la transcripción de la ciclooxigenasa 2, una enzima esencial para la producción de la prostaglandina). La betametasona induce anexina I, que mediante la inhibición de cPLA 2 α , bloquea la liberación de ácido araquidónico. El principal efecto antiinflamatorio se basa en la inhibición de la transcripción genética de numerosos genes que codifican proteínas proinflamatorias, entre las que se incluyen numerosas citocinas, las interleucinas (IL) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11 y 13, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), quimiocinas

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

(IL-8, RANTES, proteína α inflamatoria de los macrófagos, proteínas quimiotácticas de monocitos 1, 2, 3 y 4), moléculas de adhesión (molécula 1 de adhesión intracelular, molécula 1 de adhesión de células vasculares, E-selectina) y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores (óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa 2, fosfolipasa A2 (PLA2) citoplasmática) (4,10,14). Las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6 y el TNF estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), estableciendo un claro vínculo entre un sistema hormonal de respuesta al estrés y el sistema inmune. La IL-1, por ejemplo, puede estimular directamente la liberación de CRH, ACTH y glucocorticoides. Además de la respuesta inmunitaria humoral, tiene importantes efectos en la respuesta celular. Disminuyen la supervivencia de eosinófilos y reducen de forma significativa las células dendríticas (presentadoras de antígenos), lo cual contribuye al efecto antiinflamatorio que se observa en las enfermedades alérgicas. Además aumentan el recuento total de leucocitos y de neutrófilos, a la vez que disminuyen los otros tipos de glóbulos blancos. El mecanismo no genómico mejor descrito implica la activación de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Estimulan la actividad de la fosfatidilinositol-3-hydroxykinase (PI3K) en una dependiente del receptor de glucocorticoides, pero la transcripción independiente, de forma en las células endoteliales humanas. La activación de PI3K conduce a la fosforilación de Akt. Akt fosforilada luego fosforila y activa la eNOS, resultando en la producción de óxido nítrico. Nuevas evidencias indican que los corticoides son más inmunorreguladores que inmunosupresores pues no anulan la secreción de ciertas citocinas (IL-4, factor estimulante de colonias macrofágicas y factor de crecimiento transformante- β); aumentan la expresión de correceptores para casi todas las citoquinas (subunidad gp130) y optimizan el curso temporal de la respuesta de los linfocitos T a la IL-2. Esto señala la importante interrelación entre el HPA y el sistema inmune; los glucocorticoides son protectores de las consecuencias de una respuesta inflamatoria indiscriminada sobre el organismo. Efectos neuroendocrinos: Como parte de la retroalimentación del HPA, todos inhiben la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) a nivel hipotalámico y la de ACTH a nivel hipofisario. Tras su aplicación reprimen, casi de inmediato, la expresión del gen de proopiomelanocortina e impiden por mecanismos no genómicos la secreción de ACTH preformada. Los corticoides también inhiben por mecanismos similares a los ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal e hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Metabolismo de proteínas y carbohidratos: Las dosis elevadas favorecen un aumento del catabolismo proteico, inhiben la utilización periférica de glucosa y estimulan la gluconeogénesis. También actúan sobre el metabolismo celular reduciendo la liberación de AMP cíclico o disminuyendo la síntesis de ARN mensajero impidiendo que la célula permita el paso de glucosa a su interior. Metabolismo lipídico: Los glucocorticoides facilitan el efecto lipolítico de las catecolaminas, con el consiguiente aumento de los ácidos grasos libres en plasma. Promueven directamente el crecimiento adiposo troncal. Inducen quinasas específicas para síntesis de fosfolípidos en el pulmón gestante. Metabolismo hidroelectrolítico: Los glucocorticoides pueden exhibir un efecto "aldosterono-símil" con pérdida de K^+ y retención de Na^+ y agua. Efectos óseos: Los glucocorticoides son hipocalcémiantes, pues disminuyen la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, antagonizando los efectos del calcitriol; como resultado, estimulan indirectamente la resorción ósea mediada por la paratohormona. Inhiben los osteoblastos e inducen su apoptosis. Favorecen la maduración de los condrocitos y el cierre prematuro del cartílago de crecimiento. Efectos sobre SNC: Estos muestran gran variabilidad interindividual. Generalmente son estimulantes, provocando insom-

nio, excitación, y muy raramente confusión y alucinaciones (psicosis corticoide). Sin embargo, ciertos pacientes responden con depresión tras el uso crónico, sin conocerse con certeza los mecanismos involucrados; algunas evidencias apuntan a la atrofia de zonas cerebrales como el hipocampo. Efectos gastrointestinales: atenúan la producción de moco gástrico y reducen la capacidad de cicatrización.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático por CYP3A4
Volumen Aparente de Distribución:	0,5 – 2 L/Kg (VO: 1,2 L/Kg)
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	6,5 h
Eliminación:	Renal

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (1 – 10%): Acné, retención de sodio y agua, edema, HTA, ICC en pacientes sensibles, arritmias cardíacas o alteraciones electrocardiográfica (debidas a depleción de potasio), hipocalcemia, debilidad muscular, pérdida de la masa muscular, rupturas tendinosas, osteoporosis, necrosis aséptica de las cabezas del fémur y del húmero, dispepsia, euforia, ansiedad, insomnio, cefalea, aumento del apetito, aumento de peso, escozor en el área perineal (durante la administración IV). Poco frecuentes (0,1 – 1%): náusea, vómito, diarrea, constipación, candidiasis, miopatía proximal, osteoporosis, fracturas de huesos largos y vertebrales, irregularidades menstruales y amenorrea, síndrome de Cushing (con altas dosis, usualmente reversible), supresión adrenal, hirsutismo, hiperglucemia, balance de nitrógeno y calcio negativo, susceptibilidad aumentada a infecciones, dependencia psicológica, depresión, aumento de la tensión intracraneal con papiledema en niños. Poco frecuentes (0,1 – 1%): atrofia de la piel, telangiectasias, úlcera péptica (con perforación), distensión abdominal, pancreatitis aguda, ulceración esofágica, ruptura miocárdica en casos de infarto reciente, alteraciones hidroelectrolíticas, psicosis y agravamientos de la esquizofrenia, de la epilepsia, glaucoma, papiledema, cataratas subcapsular posterior, adelgazamiento corneal y exacerbaciones de enfermedades oculares virales y micóticas, leucocitosis, reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, náusea, malestar general e hipo.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Albendazol (disminuye su acción antiparasitaria); Andrógenos (aumentan posibilidad de mayores efectos adversos). Antiácidos, colestiramina, fibras laxantes, salvado (reducen la absorción de corticoides, administrar con 2 horas de diferencia). Azoles antifúngicos, macrólidos e inhibidores de la proteasa (inhibidores CYP3A4); Barbitúricos, carbamazepina, difenilhidantoína, hierba de San Juan y rifampicina (inductores CYP3A4). Hormonas tiroideas (aceleran el catabolismo de los corticoides); AINE (acción aditiva, también aumentan el riesgo de enfermedad úlcero-péptica). Antihistamínicos H1 y Antileucotrienos (potencian efecto); Ciclosporina (potencia efecto inmunosupresor); los relajantes musculares no despolarizantes (reduce efecto relajante); Diuréticos de asa y tiazidas (aumentan la excreción de K⁺ potenciando la hipokalemia). Con Quinolonas aumenta riesgo de ruptura tendinosa.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. La decisión de la suspensión del medicamento a la madre en etapa de lactancia se tomará en consideración a la importancia del uso del fármaco en la paciente.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

No aplica. Hidrosoluble. Agitar bien la solución antes de usar.

ADMINISTRACIÓN:

Administración IM profunda dentro de músculos largos, IV directa, Infusión IV diluida: diluir la dosis a administrar en solución de 50 - 100 ml de SSN o DAD. Infusión intravenosa continua diluir en 500 – 1,000 ml de solución; Intraarticular; intralesional o en tejidos blandos.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Diluido: Almacenar entre 2 y 30 °C. Proteger de la luz y de la congelación. Se puede almacenar hasta 24 h en refrigerador.

REFERENCIAS

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC structure and principles (Internet). 2011. Available from: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
2. Ministry of Public Health. National Licensed Drugs List (Internet). 2007. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/country_lists/afg_nldl_2007.pdf?ua=1
3. Biomedica Colombiana (Internet). Biomedica Colombiana. Available from: <http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php>
4. M CAI, Mejia GI, M TM, Gonzalez JF. Fundamentos de farmacología en terapeutica. Fundamentos de farmacología en terapeutica. 6th ed. Postergraph; 1989. p. 313–7.
5. Tecnoquimicas. Vademecum MK® (Internet). Tecnoquimicas. Available from: <http://www.tqfarma.com/VademecumMK/Dermatol/B3gicos/BetametasonaMKCremaal01yal005.aspx#present>
6. INVIMA. Consulta Datos de Productos (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
7. Germán E. Silva S. Pedia - Gess (Internet). Portal de Pediatría en Colombia. Available from: <http://www.pedia-gess.com/index.php/indice-terapeutico/35-corticoterapia/207-betametasona-oral.html>
8. Vélez GA. Which regimen of antenatal corticosteroids is better to improve lung maturity, single or multiple courses? it's a valid question today. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2004 Dec;55(4):308–14.
9. Vidal Vademecum Spain. Vademecum (Internet). Vademecum.es. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-betametasona-H02AB01>
10. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. Arch Bronconeumol. 2005 Feb;41(1):34–41.
11. Ller P por DA de la P, i. Glucocorticoides (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://glucocorticoides.blogspot.com/>
12. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier J-C, Rebsamen MC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. Nat Med. 2002 May;8(5):473–9.
13. McKay LI, Cidlowski JA. CBP (CREB Binding Protein) Integrates NF-κB (Nuclear Factor-κB) and Glucocorticoid Receptor Physical Interactions and Antagonism. Mol Endocrinol. 2000 Aug 1;14(8):1222–34.
14. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1711–23.

Juan Manuel Pérez Agudelo

15. Limbourg FP, Liao JK. Nontranscriptional actions of the glucocorticoid receptor. *J Mol Med Berl Ger.* 2003 Mar;81(3):168–74.
16. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Med B Aires.* 2012 Apr;72(2):158–70.
17. Ramírez-Torres MA P-MS. Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino - medigraphic.com (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=32956>
18. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2009 Aug;15(5):469–74.
19. El médico interactivo. Curso de Farmacología Clínica Aplicada (Internet). Available from: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema11-12/farmaco8.htm?botsearch>
20. Bultink IEM, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Feb;14(2):185–97.

BETAMETILDIGOXINA

CLASIFICACIÓN ATC:	C01AA08
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Inotrópico, digitálico glucósido
NOMBRES COMERCIALES:	LANITOP®, MYORITMO®, CARDIXIL®
PRESENTACIÓN:	AMP 0,2 mg/2 ml; TAB o COMP 0,1 mg; GOTAS solución oral 0,6 mg/ml frasco de 10 mL.

DOSIS:

Digitalización rápida: 3 ampollas al día por 2 a 4 días. Digitalización semi-rápida: 1-2 ampollas al día por 3 días. Digitalización lenta: puede iniciarse el tratamiento con la dosis de mantenimiento. Dosis de mantenimiento: La dosis media de mantenimiento es de 1 ampolla al día hasta cambiar al tratamiento oral). Tratamiento Oral: Digitalización rápida 0,6 mg diarios (2 comprimidos tres veces al día) durante 2 (hasta 4) días. Digitalización semi-rápida: 0,3 mg diarios (1 comprimido tres veces al día) durante 3 días. Gotas: 15 a 30 gotas seguidas de 15 gotas cada 6 horas. Inyectable 600 µg al día repartidos en 3 dosis. Dosis de mantenimiento: comprimidos: 1 – 3 TAB o COMP/día. Gotas: 7 a 23 gotas/día (dosis única).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhibidor potente y selectivo de la subunidad alfa de la ATPasa Na⁺/K La inhibición de esta enzima ocasiona un incremento de las concentraciones intracelulares de sodio, concentraciones que a su vez estimulan una mayor entrada de calcio en la célula. Estas mayores concentraciones de calcio son las que producen una mayor actividad de las fibras contráctiles de actina y miosina. Esta unión es reversible. Produce Aumento de la fuerza y velocidad de contracción del miocardio: acción inotrópica positiva está estrechamente relacionada con los cambios en el flujo de calcio; aumenta la concentración de calcio libre intracelular y en consecuencia la contractilidad. Este aumento conduce a un aumento en el gasto cardíaco, mejora la circulación en los órganos, reduce la congestión venosa y edema y promover la diuresis. Disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo). Disminución de la velocidad de conducción auriculoventricular que explica la disminución de la frecuencia ventricular producida por glucósidos digitálicos en la taquicardia supraventricular. Aumento de la excitabilidad ventricular: Este efecto se produce principalmente en el aumento de los niveles séricos de glucósidos y puede conducir a latidos prematuros ventriculares multiforme.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático, por desmetilación a digoxina. El metabolismo no se asocia usualmente al sistema CYP. Los conjugados glucorónidos y sulfato son los metabolitos predominantes por lo que se presume el papel metabólico vía fase II predominante.
Volumen Aparente de Distribución:	6 – 7 L/Kg

Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 48 – 72 h

Eliminación: Renal

RAM DESTACADAS:

El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de cardiotónicos digitálicos. El 5 – 20% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Se considera que la ventana terapéutica plasmática de la digoxina se encuentra entre 1 – 1,2 ng/mL, sin embargo hay que destacar que es un medicamento con un índice terapéutico muy estrecho. Son muy frecuentes (>10%): Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, apatía, fatiga, malestar, dolor de cabeza, alteraciones de la visión, depresión, psicosis, bradicardias y arritmias, erupción cutánea, somnolencia o vértigo. Cardiovasculares: ARRITMIA CARDIACA (TAQUICARDIA AURICULAR y/o BLOQUEO CARDIACO), (BRADICARDIA). Intoxicación digitálica: el reconocimiento de la toxicidad de la digoxina aún es una consideración importante en el diagnóstico diferencial de arritmias y síntomas neurológicos y gastrointestinales en pacientes que reciben glucósidos cardiacos. Las manifestaciones clínicas van desde síntomas gastrointestinales (hiporexia, náuseas, vómitos, diarrea), neurológicos (fatiga, confusión, insomnio, depresión, vértigo, visión a colores con halos verdes o amarillos sobre las luces), hasta síntomas cardíacos manifestados en el electrocardiograma (bradicardia, bloqueos aurículo ventricular grado I y II, extrasístoles ventriculares, taquicardias auriculares multifocales). También es característico los cambios que se producen por uso crónico de digoxina conocidos como “cubeta digitálica” en el electrocardiograma.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Toxicidad potenciada por: diuréticos (hidroclorotiazida – furosemida), sales de litio, corticosteroides, bloqueantes neuromusculares. Efecto aumentado por: AINES, amiodarona, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, trimetoprim, alprazolam, atropina, indometacina, verapamilo, anfotericina B, atorvastatina, metildopa. Aumento sérico variable con: nifedipino, diltiazem, IECA. Efecto disminuido por: antiácidos, caolín-pectina, neomicina, rifampicina, algunos citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina, fenitoína, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato y levotiroxina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. Los fabricantes recomiendan precaución con el uso en mujeres en etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica, ya viene la ampolla preparada.

ADMINISTRACIÓN: IV – VO.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: 24 h a temperatura ambiente.

REFERENCIAS

1. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, et al. Meta-Analysis of Digoxin Use and Risk of Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015 Jan 14
2. INVIMA. Consulta Datos de Productos (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
3. LANITOP. PR Vademécum: medicamentos de uso en Colombia (Internet). Licitelco; 2009. p. 616. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=ige2oAEACAAJ>
4. Análisis de ampliación de concentración o forma farmacéutica de medicamentos incluidos en el plan obligatorio de salud (Internet). Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/GRES/Actualizacion%20POS%202011/INFORME%20AMPLIACION%20DE%20CONCENTRACIONES%20DIGOXINA%20final.pdf>
5. Digitálicos. Vademécum VGM Colombia (Internet). Group Creative med. Available from: <http://www.creative-med.com/vademecum/contenido/productos/producto.php?pais=col&id=4093>
6. Vademecum Farmacológico-terapéutico. (Internet). Andres Bello; p. 132. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=zx31XEGsl9gC>
7. Martínez O. Caracterización de eventos adversos e intoxicaciones reportadas por fármacos de estrecho margen terapéutico al programa distrital de farmacovigilancia Bogotá D.C. 2008-2012 (Internet). Universidad de ciencias aplicadas y ambientales; 2014. Available from: <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/261/1/203757.pdf>
8. Lanitop (Internet). Doctoralia. (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.doctoralia.co/medicamento/lanitop-102630>
9. LANITOP. Los Medicamentos (Internet). Los Medicamentos. (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.losmedicamentos.net/medicamento/lanitop>
10. Bart BI, Biriukova MN, Savenkov PM, Rumiantseva IA. (Treatment of congestive heart failure with beta-methyl digoxin (lanitop)). *Kardiologija*. 1977 Apr;17(4):97–101.
11. IQB. Farmacología IQB (Internet). 2014. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d024.htm>
12. Atrial fibrillation: Digoxin use is associated with increased mortality in patients with AF regardless of concomitant heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Feb 3
13. Fernández PL. Fármacos con efecto inotrópico positivo. Velázquez Farmacología Básica y Clínica (Internet). Editorial Médica Panamericana; p. 357–62. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=BeQ6D-40wTPQC>
14. Medizzine. Medicamentos - metildigoxina (Internet). Available from: <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/D/digoxina.php>
15. García M. Estudio comparado entre digoxina y beta-metil-digoxina en niños. (Internet). VALLADOLID; 1983. Available from: <http://www.mastesis.com/tesis/estudio+comparado+entre+digoxina+y+beta-metil-digoxina+en+ni:20697>
16. Metildigoxin - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/international/metildigoxin.html>
17. St-Onge M, Dubé P-A, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2014 Nov;52(9):926–44.
18. Digoxin Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/digoxin.html>

BISACODILO

CLASIFICACIÓN ATC:	A06AB02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Laxante estimulante
NOMBRES COMERCIALES:	ANUMBRAL®; DULCOLAX®; LAXAMÍN®; MODA-TÓN®
PRESENTACIÓN:	COMP 5 mg

DOSIS:

Menores de 10 años: 5 mg/día; >10 años: 10 mg/día. Adultos: 5 a 15 mg/día cada 24 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Es un laxante de tipo estimulante, derivado del difenilmetano. Actúa estimulando el peristaltismo del colon, por acción directa sobre la mucosa o sobre los plexos mientéricos de Auerbach. Produce una acumulación de fluidos y electrolitos en el lumen intestinal. Inhibe absorción y aumenta secreción de agua y electrolitos, así reduce la consistencia e incrementa el volumen fecal. Se sugiere que bisacodilo puede disminuir la expresión de AQP3 en el colon, lo que inhibe la transferencia de agua del lumen hacia el lado vascular y conduce a un efecto laxante. Se ha postulado que aumenta la expresión de macrófagos y reduce las bacterias en el lumen.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	15%
Metabolismo:	Se hidroliza mediante las enzimas de la mucosa del intestino delgado, el desacetilbisacodilo resultante se absorbe en pequeña cantidad y se excreta en la bilis como glucurónido. La forma activa (difenol libre) se produce en el colón mediante el fraccionamiento bacteriano. El ciclo enterohepático explica el rápido inicio de la acción tras la administración rectal, en comparación con la administración oral.
Volumen Aparente de Distribución:	Sólo pequeñas cantidades de droga son sistémicamente disponibles después de la administración oral por lo que este dato no es relevante.
Vida Media (T ½):	16 h
Eliminación:	Se excreta predominantemente por las heces como desacetilbisacodilo, una pequeña parte se elimina por vía renal como glucurónido.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos del bisacodilo son, en general, leves y transitorios. Las reacciones adversas de relevancia son: Digestivas. Tras el uso continuado podrían aparecer dolor cólico

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

(Poco frecuentes: 0,1 – 1 %) y distensión abdominal. Alérgicas/dermatológicas: Es muy rara la presencia de erupciones exantemáticas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Digoxina. El uso prolongado de laxantes puede originar una depleción de los niveles de potasio, aumentando la toxicidad de la digoxina. Se recomienda controlar los niveles de electrolitos en pacientes en tratamiento con digoxina, se ha propuesto que puede ayudar a los fármacos ahorradores de potasio en la hipopotasemia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. Se considera como inocuo cuando se utiliza de forma ocasional. El bisacodilo no es detectado en la leche materna. Se desconoce el efecto en el niño. Se recomienda usar con precaución.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Bisacodilo, asociaciones (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://m.vademecum.es/mobile/principios-activos-bisacodilo,+asociaciones-a06ab52#main>
2. 5 Pill - bisacodyl 5 mg (Internet). (cited 2014 Oct 19). Available from: <http://www.drugs.com/imprints/5-7948.html>
3. Consulta al Vademecum Farmacéutico (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Bisacodilo
4. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011 Jul;9(7):577–83.
5. Pérez Sánchez I, Iraizoz Colarte A, Almirall Díaz I, Jordán Martínez G, Uribarri Hernández E. Influencia de la fuerza de compresión sobre la liberación de bisacodilo microencapsulado en tabletas. *Rev Cuba Farm.* 1995 Aug;29(2):0–0.
6. Bisacodyl - Pill Identifier | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.drugs.com/imprints.php?action=search&drugname=bisacodyl>
7. Bisacodyl | Reference drugs. (Internet). (cited 2014 Oct 19). Available from: <http://howdrugs.com/bisacodyl/>
8. Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of purgatives on antidotal efficacy of oral activated charcoal. *Hum Toxicol.* 1986 Jul;5(4):255–63.
9. Farack UM, Nell G. Mechanism of action of diphenolic laxatives: the role of adenylate cyclase and mucosal permeability. *Digestion.* 1984;30(3):191–4.

BROMURO DE IPRATROPIO

CLASIFICACIÓN ATC:	R01AX03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticolinérgico
NOMBRES COMERCIALES:	ATROVENT®, BERODUAL®, COMBIVENT®
PRESENTACIÓN:	INH 0,02 mg/dosis (200 dosis)

DOSIS:

Niños mayores de 12 años y adultos: 2 inhalaciones 4 veces al día. Si no hay respuesta se puede incrementar hasta máximo 12 inhalaciones al día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Al parecer inhibe los reflejos mediados vagales, antagonizando la acción de la acetilcolina con lo cual se previene un aumento en la concentración del GMPc provocado por la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico del músculo liso bronquial, dando como resultado una broncodilatación.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	7%
Metabolismo:	Parcialmente metabolizado a al menos 8 metabolitos formados primariamente vía hidrólisis y conjugación.
Volumen Aparente de Distribución:	4,6 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	2 – 4 h
Eliminación:	Renal

RAM DESTACADAS:

Frecuentes 1 – 10%: Tos, irritación local, cefaleas y mareo. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes 1 – 10 %: Sequedad de boca y estreñimiento. Raros < 0,1 %: Náuseas. Trastornos en el sistema inmunológico: Poco frecuentes 0,1 – 1%: Urticaria, dificultades en la acomodación visual. Raros < 0,1 %: Reacción anafiláctica; angioedema de lengua, labios y cara.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los beta-adrenérgicos y derivados de la xantina pueden potenciar el efecto broncodilatador. La administración de bromuro de ipratropio junto con otros fármacos anticolinérgicos podría potenciar los efectos anticolinérgicos. No usar en pacientes que se haya demostrado sensibilidad a la lecitina de soya y alimentos como el maní y la semilla de soya.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. En estudios realizados con ratones (dosis orales de 10 mg/Kg), administrando dosis varios cientos de veces superiores a las humanas, no se ha podido

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

evidenciar la aparición de reacciones adversas fetales. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, en mujeres embarazadas con asma grave, y especialmente si no responden adecuadamente a otros tratamientos. Efectos sobre la fertilidad: Tras administrar dosis de hasta 50 mg/Kg/24 h a ratas de ambos sexos, no se han encontrado efectos negativos sobre la fertilidad. Sin embargo, al administrar dosis de 90 mg/Kg/24 h se produjo una disminución de la tasa de concepción. Se desconoce si el bromuro de ipratropio se excreta con la leche materna. No obstante, tras su administración inhalada se obtienen concentraciones plasmáticas mínimas, por lo que no se espera que en leche aparezcan cantidades significativas. Tampoco es probable, debido a su polaridad, que el lactante pueda absorber cantidades significativas. Sin embargo, se desconocen los posibles efectos sobre el lactante, por lo que se recomienda precaución, y vigilar estrechamente al lactante por si apareciesen síntomas anticolinérgicos.

REFERENCIAS

1. Pubchem. Ipratropium What's new in this version? Go to previous version (Internet). Compound Summary for CID 657309. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/657309?from=summary#section=Top>
2. Ipratropium inhalation medical facts from Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 3). Available from: <http://www.drugs.com/mtm/ipratropium-inhalation.html>
3. Ipratropium Inhalation, oral/nebulization Advanced Patient Information - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.drugs.com/cons/ipratropium-inhalation-oral-nebulization.html>
4. DrugBank, editor. Ipratropium bromide (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00332>
5. de V-G Ana. Guía rápida de fármacos para emergencias extrahospitalarias. Arán Ediciones; 2008. 212 p.
6. Ipratropium Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 3). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/ipratropium.html>
7. Farmacología del sistema Respiratorio. Bases de neumonología clínica. CDCH UCV; p. 389–92.
8. Jiménez MSC. Broncodilatadores. Fundamentos básicos de anestesia y reanimación en medicina de urgencias, emergencias y catástrofes 3. Arán Ediciones; 2007. p. 156–9.
9. al AGP et. Epoc Y Asma. Manual de Medicina de Urgencia y Emergencia. Pedro Arcos González; p. 129–37.
10. Intensiva SA de T. Respiratorio. Terapia intensiva. Ed. Médica Panamericana; 2006. p. 311–4.
11. Ipratropium Inhalation Aerosol side effects - Search results. Page 1 of about 1 results (Internet). (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.drugs.com/search.php?searchterm=Ipratropium+Inhalation+Aerosol+side+effects>
12. Gustavo Izasa M., Olga C. Buritica A., Tulio Marulanda M, Jesualdo Fuentes G., Carlos A. Izasa M., Jorge E. Machado A. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6th ed. CELUS; 188-191 p.

BUTILBROMURO DE HIOSCINA

CLASIFICACIÓN ATC:	A03BB0101
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticolinérgico
NOMBRES COMERCIALES:	BUSCAPINA®, COLIK®, COMPOFEN®, DUOPAS®
PRESENTACIÓN:	COMP 10 mg – AMP 20 mg

DOSIS:

10 – 20 mg cada 6 a 8 h VO o IM. Lactantes y < 6 años: 0,3 – 0,6 mg/Kg/dosis 3 veces al día (dosis máxima 1,5 mg/Kg).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Anticolinérgico con elevada afinidad hacia los receptores muscarínicos localizados en las células de músculo liso del tracto digestivo. Al unirse a estos receptores, la Hioscina (butil-escopolamina) ocasiona un efecto espasmolítico. Butilbromuro de hioscina también es un buen ligando para los receptores nicotínicos ejerciendo, por tanto, un bloqueo ganglionar. Se tiene experiencia clínica con el manejo de este medicamento desde 1950.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50%
Metabolismo:	Clivaje hidrolítico hepático fase I y conjugación.
Volumen Aparente de Distribución:	1,7 L/Kg – Baja unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	5 h
Eliminación:	50 % se elimina a través de los riñones sin modificaciones.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes 1 – 10% (asociados a su marcado efecto anticolinérgico periférico): Alteraciones gastrointestinales: sequedad de boca, disfagia y estreñimiento. Alteraciones del SNC: somnolencia. Alteraciones dermatológicas: anhidrosis. Reacciones adversas poco frecuentes <1%: Alteraciones oculares: dificultad en la acomodación, incluyendo midriasis y visión borrosa, fotosensibilidad. Alteraciones renales y urinarias: disuria y retención urinaria (especialmente en hombres adultos mayores). Alteraciones endocrinológicas: disminución de la secreción de leche. Alteraciones cardiovasculares: cambios transitorios en la frecuencia cardíaca.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Metoclopramida: debido a su acción anticolinérgica, la hioscina puede inhibir el efecto procinético de la metoclopramida cuando ambos fármacos se administran concomitantemente. Depresores del SNC: el uso simultáneo con depresores del SNC puede potenciar los efectos sedantes. Ketoconazol: la hioscina puede incrementar el pH gástrico y disminuir

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

la absorción gastrointestinal de ketoconazol. Si fuera necesario administrar ambos fármacos simultáneamente, la escopolamina debería ser administrada al menos 2 horas después del ketoconazol. Antiácidos con calcio y/o magnesio, inhibidores de la anhidrasa carbónica, citratos o bicarbonato sódico: la excreción urinaria de la hioscina puede verse retrasada cuando se administran simultáneamente alcalinizantes urinarios, potenciándose los efectos terapéuticos y/o secundarios de la hioscina. Antihistamínicos y analgésicos narcóticos: la administración concomitante con otros fármacos anticolinérgicos puede producir efectos adversos de carácter aditivo como resultado del bloqueo colinérgico (xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, trastornos gastrointestinales -íleo parálítico-). Glucocorticoides: el uso concomitante de ha asociado a aumento de la presión intraocular.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Solo se recomienda su uso cuando el beneficio supere ampliamente el riesgo. El uso por periodos prolongados de hioscina disminuye o bloquea la producción de leche. No existe a la fecha información sobre efectos en el lactante se recomienda precaución con su uso.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN:

IV, IM o SC.

Se puede aplicar de manera directa IV en infusión lenta.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: No hay información disponible a la fecha.

REFERENCIAS

1. Butilbromuro de hioscina [Internet]. [cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b058.htm>
2. Emmott J, Sanghera B, Chambers J, Wong WL. The effects of N-butylscopolamine on bowel uptake: an 18F-FDG PET study. *Nucl Med Commun.* 2008 Jan;29(1):11–6.
3. Leppert W, Okulicz-Kozaryn I, Kaminska E, Szulc M, Mikolajczak P. Analgesic effects of morphine in combination with adjuvant drugs in rats. *Pharmacology.* 2014;94(5-6):207–13.
4. Pubchem. Butylhyoscine | C21H30BrNO4 - PubChem [Internet]. [cited 2016 Jan 27]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/656587>
5. Ristikankare M, Karinen-Mantila H. The role of routinely given hyoscine-N-butylbromide in colonoscopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Mar;51(3):368–73.
6. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide - a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Curr Med Res Opin.* 2008 Nov;24(11):3159–73.

CAPTOPRIL

CLASIFICACIÓN ATC:	C09AA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
NOMBRES COMERCIALES:	ALTRAN®, CAPOTEN®
PRESENTACIÓN:	TAB 25 y 50 mg

DOSIS:

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
25 mg/8 – 12 h	50 – 150 mg/día	450 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Se basa en la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) tanto tisular como circulante que es la encargada de conversión de ANGIOTENSINA I a ANGIOTENSINA II y en consecuencia el bloqueo de la cascada RENINA-ANGIOTENSINA. La inhibición de la ECA disminuye la resistencia vascular periférica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica en diversos estados de hipertensión. La reducción de angiotensina II produce una disminución de la secreción de aldosterona, y, por ello, se pueden producir pequeños incrementos de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	60 – 75%, la presencia de alimentos disminuye la absorción en un 35%.
Metabolismo:	Hepático vía CYP2D6 y fase II, obteniéndose un metabolito disulfurado inactivo.
Volumen Aparente de Distribución:	0,7 L/Kg – Baja unión a proteínas plasmáticas: 25 – 30%.
Vida Media (T ½):	3 h
Eliminación:	95 % renal.

RAM DESTACADAS:

El captopril presenta un perfil de reacciones adversas similar al resto de IECA, aunque parece ser que los trastornos del gusto y los fenómenos dérmicos que aparecen con él podrían ser debidos a la presencia de un grupo sulfhidrido en su molécula. La mayor parte de las reacciones adversas del captopril desaparecen al suspender el tratamiento. Cerca del 10% de los pacientes tratados con esta molécula, suspenden el tratamiento por RAM. Frecuentes (0,5 – 2%): Tos seca irritativa que puede llevar a disfonía. Exantema y cuadros eruptivos (1 – 6%). Poco frecuente (<1%): Náuseas, gastritis. Las alteraciones hepáticas se consideran en general muy raras con el uso de esta molécula.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

AINES: Incremento de riesgo de hiperkalemia e insuficiencia renal reversible. Los **AINES** disminuyen el efecto terapéutico de los antihipertensivos. **Alcohol:** Potencia el efecto hipotensor. **Alopurinol.** Existen varias comunicaciones de reacciones alérgicas graves e incluso mortales, incluidos casos de síndrome de Steven-Johnson y neutropenia. **Antiácidos.** En estudios farmacocinéticos se ha comprobado que los antiácidos con magnesio o aluminio podrían disminuir la absorción de captopril hasta un 50%. **Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales).** Se han descrito algunos casos clínicos muy raros e imprevisibles de pacientes en los que se produjo una hipoglucemia clínicamente relevante. **Fármacos hiperkalemiantes,** como diuréticos ahorradores de potasio, heparina, suplementos de potasio, eplerenona o sucedáneos de sal con potasio. Se han descrito casos de hiperpotasemia. **Simpaticomiméticos (agonistas alfa-adrenérgicos):** Podrían antagonizar la actividad antihipertensiva del captopril.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría D de la FDA. Feto-tóxico. Estudios en animales han demostrado malformaciones cráneo-faciales. Las concentraciones alcanzadas en leche materna son aproximadamente del 1% respecto a las plasmáticas. Se recomienda suspender la lactancia debido al desconocimiento de los efectos de la molécula en el lactante.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Yuan T. Captopril. In: Handbook of Metabolic Pathways of Xenobiotics [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118541203.xen129/abstract>
2. Román Aldama W, Castillo Herrera J, Fornaris A, Castillo J, Barber Gutiérrez E. Captopril: aspectos relevantes de su mecanismo de acción y aplicación clínica. *Rev Cuba Farm.* 1989 Aug;23(1/2):1-14.
3. Captopril (Capoten) Use During Pregnancy [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/captopril.html>
4. CAPTOPRIL EN VADEMECUM IQB [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.iqb.es/cba-sicas/farma/farma04/c014.htm>
5. Migdalof BH, Antonaccio MJ, Kinstry DNM, Singhvi SM, Lan S-J, Egli P, et al. Captopril: Pharmacology, Metabolism, and Disposition. *Drug Metab Rev.* 1984 Jan 1;15(4):841-69.
6. Captopril Side Effects in Detail - Drugs.com [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.drugs.com/sfx/captopril-side-effects.html>
7. DrugBank: Captopril [Internet]. [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01197>
8. Sruamsiri K, Chenthanakij B, Wittayachamnankul B. Management of patients with severe hypertension in emergency department, Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2014 Sep;97(9):917-22.

CARBAMAZEPINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N03AF01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiepiléptico
NOMBRES COMERCIALES:	CARBEPIL®, CARZEPHIN®, EPOSAL®, NEUGE- RON®, SIGILEX®, TEGRETOL®, VULSIVAN®
PRESENTACIÓN:	SUSP oral 100 mg/5 mL. TAB 200 y 400 mg

DOSIS:

Adultos: Iniciar 400 mg/día en 2 dosis o 4 dosis (suspensión oral). Ajustar cada semana 200 mg/día; dosis usual: 800 – 1200 mg/día; máxima 1600 mg. Niños: Iniciar 10 - 20 mg/día en 2 dosis o 4 dosis (suspensión oral). Ajustar cada semana hasta respuesta óptima. Máxima 35 mg/Kg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Antiepiléptico, relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos. Actúa inhibiendo la propagación del impulso nervioso desde el foco epiléptico. El mecanismo de acción se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. También es útil en la neuralgia del nervio trigémino al reducir la transmisión nerviosa a nivel del núcleo trigeminal. Otras acciones secundarias que presenta la carbamazepina son: sedante, anticolinérgica, antidepresiva, relajante muscular, antiarrítmica, antidiurética (debido a un incremento de la hormona antidiurética circulante,) e inhibidora de la transmisión neuro-muscular. En epilepsia suprime los ataques de epilepsia psicomotora, automatismo o epilepsia parcial con sintomatología compleja (epilepsia temporal), aunque también actúa en el gran mal o crisis tónico-clónicas generalizadas y en las crisis focales motoras o epilepsia jacksoniana y prácticamente no actúa en el pequeño mal o ausencias. La carbamazepina ejerce un efecto psicotropeo que facilita la readaptación social del paciente. Es eficaz en régimen monoterápico o combinado con neurolépticos, antidepresivos y litio para tratar la manía y prevenir la enfermedad maníaco-depresiva. Impide la aparición de paroxismos dolorosos en la mayoría de los casos de neuralgia esencial del trigémino. Eleva el umbral convulsivo rebajado del SNC en el síndrome de deshabitación del alcohol y reduce el riesgo de ataques. También mejora rápidamente los síntomas psíquicos y vegetativos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80%
Metabolismo:	Hepática. Vía epóxido; dando lugar al derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como metabolitos principales. CYP3A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación de la carbamazepina-10,11-epóxido a partir de la carbamazepina. El 9-hidroximetil-10-carbamoilacridán es un metabolito minoritario relacionado con esta vía.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Volumen Aparente de Distribución:	0,8 – 1,9 L/Kg. 75% de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T ½):	Inicial: 25 – 65 h. Crónico: 8 – 29 h.
Eliminación:	Renal: 72%

RAM DESTACADAS:

Efectos sobre el SNC (>10%) como: mareo, sedación, visión borrosa, diplopía, nistagmo, ataxia, incoordinación motora, enlentecimiento cognitivo, alteraciones de la memoria, confusión, depresión, tremor y cefalea. En niños cambios de comportamiento (1 – 10%). Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea. Exantema cutáneo, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de secreción inadecuada de ADH por uso crónico. Leucopenia leve y reversible, anemia aplásica rara e idiosincrática. Trombocitopenia al comienzo del tratamiento. La hepatotoxicidad es rara al igual que la presentación de bradicardias, arritmias y bloqueo AV.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aumenta el efecto/concentraciones cuando se administra con Isotretinoína, hidroclorotiazida y furosemida. Disminuye el efecto/concentraciones cuando se administra con fenobarbital, fenitoína, metosuximida, oxcarbazepina, clonazepam, ácido valpróico, teofilina, rifampicina, cisplatino o doxorubicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, lamotrigina, corticosteroides, doxiciclina, itraconazol e inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, contraceptivos orales, productos que contienen estrógenos y progestágenos, antidepresivos tricíclicos, anticoagulantes orales, ciclosporina, midazolam, digoxina, metadona, teofilina, levotiroxina, praziquantel; tramadol, fenitoína, paracetamol y pancuronio. Se aumenta el riesgo de efectos adversos cuando se administra con Isoniazida, antibióticos macrólidos, azoles, inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH, verapamilo, diltiazem, dextropropoxifeno, antidepresivos, antihistamínicos, acetazolamida, cimetidina, danazol y zumo de pomelo o toronja. Por otra parte, se ha señalado que el ácido valpróico aumenta el nivel plasmático del metabolito farmacológicamente activo carbamazepina-10,11-epóxido.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría D. Carbamazepina y su metabolito epóxido se transfieren a la leche con potenciales reacciones adversas serias al lactante, se recomienda la suspensión de la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Carbamazepina (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Carbamazepina.htm
3. Carbamazepine (Oral Route) - Drugs and Supplements - Mayo Clinic (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/carbamazepine-oral-route/description/drg-20062739>
4. Carbamazepina 200 mg (Internet). Available from: <http://www.induquimica.com/media/insertos/16.pdf>

Juan Manuel Pérez Agudelo

5. Isaza G, Isaza C, Marulanda T. Fundamentos de farmacología en terapeutica. Sexta. p. 289.
6. Tegretol, Equetro (carbamazepine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/tegretol-xr-equetro-carbamazepine-343005>
7. Carbamazepina (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/carbamazepina.htm#.VGDbATSUeFx>
8. Roob A. Epilepsy in adults (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.racgp.org.au/afp/2014/march/epilepsy/>
9. Carbamazepina (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-carbamazepina-n03af01>
10. CARBAMAZEPINA - Ministerio de Salud (Internet). Available from: http://www.ministeriodesalud.go.cr/inicio/propuestas_proyectos/reglamento_2010/medicamentos_para_consulta_publica_enero_2010/fichas_tecnicas_monograficas_de_medicamentos/fichas_tecnicas_monografias_parte_1/CARBAMAZEPINA.doc
11. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. Available from: <http://apjai.digitaljournals.org/index.php/apjai/article/viewFile/1634/1183>
12. Multi-Indication Carbamazepine and the Risk of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Korean Elderly Patients: A Korean Health Insurance Data-Based Study (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877105/>
13. Carbamazepine: MedlinePlus Drug Information (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682237.html>
14. Carbamazepine for epilepsy | Medicine | Patient.co.uk (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.patient.co.uk/medicine/carbamazepine-for-epilepsy>

CARVEDILOL

CLASIFICACIÓN ATC:	C07AG02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Bloqueantes Beta Adrenérgicos (No selectivo)
NOMBRES COMERCIALES:	DILATREND®, ARVEDIL®, VASODYL®, BETAPLEX®
PRESENTACIÓN:	TAB 6,25 – 12,5 y 25 mg

DOSIS:

VO: 6,25 mg dos veces al día, incrementando cada 1 o 2 semanas hasta 25 mg dos veces al día.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
6,25 mg/12 h	25 mg/día	50 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El carvedilol es un antiadrenérgico de acción múltiple con propiedades inhibitoras de los receptores adrenérgicos α_1 , β_1 y β_2 . El carvedilol ha demostrado tener efectos órgano-protectores. Es un potente antioxidante que neutraliza los radicales libres de oxígeno. El carvedilol es una mezcla racémica de dos enantiómeros, R (+) y S (-), que poseen ambas idénticas propiedades antioxidantes y bloqueantes de los receptores adrenérgicos α . Ejerce en el ser humano efectos antiproliferativos sobre las células de la musculatura lisa vascular. El carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca, pero (al igual que el propranolol) posee propiedades estabilizantes de las membranas. Inhibe el sistema RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA a través del bloqueo β , que disminuye la liberación de renina y evita así la retención de líquidos. El carvedilol disminuye las resistencias vasculares periféricas a través del bloqueo selectivo de los receptores α_1 . Atenúa el aumento de la tensión arterial provocada por la fenilefrina (agonista α_1), pero no el provocado por la angiotensina II. El carvedilol no altera el lipidograma, y mantiene el cociente normal entre las lipoproteínas de alta y de baja densidad (HDL/LDL).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	30 – 25%
Metabolismo:	Hepático. La glucuronidación es una de sus principales reacciones metabólicas. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico originan 3 metabolitos con actividad bloqueante de los receptores adrenérgicos β . El metabolismo oxidativo de carvedilol es estereoselectivo. El enantiómero R es metabolizado a través del CYP2D6 y el CYP1A2, mientras que el enantiómero S mediante el CYP2C9 y en menor medida por el CYP2D6. Otras isoenzimas de la familia del CYP450 involucradas en el metabolismo del carvedilol incluyen al CYP3A4, CYP2E1 y CYP2C19.

Juan Manuel Pérez Agudelo

Volumen Aparente de Distribución:	1,5 – 2 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 98%.
Vida Media (T ½):	7 – 10 h
Eliminación:	Cerca del 60% se secreta en la bilis y se elimina por las heces en forma de metabolitos en un plazo de 11 días.

RAM DESTACADAS:

Cardiovascular: HIPOTENSION ORTOSTATICA 2,1%, BRADICARDIA 1,1%, e HIPO-TENSION 0,8%. Infrecuentemente, SINCOPE, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica extremidades frías <1%, ANGINA DE PECHO 0,5%, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, EDEMA MALEOLAR <1%. Rara vez, BLOQUEO CARDIACO <1%, progresión de la insuficiencia cardiaca <1%. Respiratorio: CRISIS DE ASMA <1% y DISNEA 1,4% en pacientes predispuestos. Rara vez, CONGESTION NASAL 0,4%. Gastrointestinal: NAUSEAS 2,2%, DIARREA 0,9%, DOLOR ABDOMINAL 0,9%. ESTREÑIMIENTO y VOMITOS <1%.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aumenta riesgo de alteraciones en conducción AV con: verapamilo, diltiazem, antiarrítmicos clase I; contraindicados por vía IV. Riesgo de prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular con: digoxina. Aumenta presión sanguínea y disminuye ritmo cardiaco con: clonidina. Potencia efecto de: insulina y antidiabéticos orales. Riesgo de hipotensión y/o bradicardia severa con: reserpina, IMAO. Aumenta concentración de: ciclosporina. Sinergia de efectos inotrópico negativo e hipotensor con: anestésicos. Niveles plasmáticos disminuidos por: rifampicina. Niveles plasmáticos incrementados por: ISRS, fluoxetina, paroxetina, quinidina, propafenona, cimetidina. Aumenta presión sanguínea con: AINE.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. No hay datos de excreción del medicamento en la leche humana sin embargo se debe tener precaución en la administración a mujeres durante la etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Carvedilol (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://tgfarma.com.sv/Vadem%C3%A9cumTG/SistemaCardiovascular/Carvediteg.aspx>
3. Isaza C, Isaza G, Marulanda T. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta ED. p. 56.
4. Common and Rare Side Effects for carvedilol oral (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.webmd.com/drugs/2/drug-5574/carvedilol-oral/details/list-sideeffects>
5. Carvedilol (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-carvedilol-c07ag02>
6. Carvedilol (Internet). Available from: http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/prescripcion_productos/COREG/DRPIS_MOINS_COREG_COMP_VERSMARZ2014.pdf

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

7. Effects of carvedilol therapy on cardiac autonomic control, QT dispersion, and ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3658865/>
8. Epidemiology of cardioprotective pharmacological agent use in stable coronary heart disease (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3861288/>
9. Use of carvedilol in hypertension: an update (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3363143/>
10. Beta-bloqueadores en Insuficiencia Cardíaca Sistólica. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hipocrates/hip-2011/hip1125c.pdf>
11. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies: The OVERCOME Trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713013983>
12. Carvedilol (Oral Route) - Drugs and Supplements - Mayo Clinic (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/carvedilol-oral-route/description/drg-20067565>
13. Carvedilol in the Treatment of Portal Hypertension (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099066/>
14. Efficacy and Safety of Carvedilol in Treatment of Heart Failure with Chronic Kidney Disease (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/4/1/18.long>
15. Carvedilol: MedlinePlus medicinas (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a697042-es.html>
16. Carvedilol Uses, Dosage & Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/carvedilol.html>
17. Carvedilol oral : Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.webmd.com/drugs/2/drug-5574/carvedilol-oral/details>

CEFALEXINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01DB0101 – J01DB0102 – J01DB0103
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Cefalosporinas de primera generación
NOMBRES COMERCIALES:	DICRODEN®, CEPRAX®, CEFAPLEX®, KEFLEX®, LEXBAC®
PRESENTACIÓN:	TAB 1 g, CAP 500 mg, SUSP 125 y 250 mg/5 mL.

DOSIS:

Adultos: 250 a 500 mg cada 6 h durante 7 a 10 días. Dosis máxima aconsejada 4 g/día.

Niños, oral: 6,25 -12,5 mg/Kg/6 h. En infecciones graves, duplicar las dosis. En el tratamiento de la otitis media, cuando el germen causal no haya sido determinado, se recomiendan dosis diarias de 75 mg a 100 mg/Kg, fraccionados en 2 a 4 dosis, con objeto de incluir las infecciones producidas por *Haemophilus influenzae*. Para el tratamiento de faringoamigdalitis bacteriana aguda donde se sospeche *Estreptococo Betahemolítico* se sugieren dosis de 20 mg/Kg/día divididas en dos dosis por un periodo de 10 días y máximo 500 mg/dosis⁵. La cefalexina se considera de segunda línea en pacientes con alergia a penicilina.

En pacientes con insuficiencia renal:

Clearance de creatinina: 40 a 50 mL/min: máximo 3 g/día

Clearance de creatinina: 10 a 40 mL/min: máximo 1,5 g/día

Clearance de creatinina: 5 a <10 mL/min: máximo 750 mg/día

Clearance de creatinina: <5 mL/min: máximo 250 a 500 mg/día

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es muy similar al de las penicilinas; los compuestos se fijan a una o más proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) que son transpeptidasas e inhiben las uniones cruzadas de los peptidoglucanos en la pared celular bacteriana, generando inestabilidad osmótica que facilita la lisis y la muerte celular. La actividad intrínseca de una cefalosporina depende en parte de la resistencia de las betalactamasas, la afinidad por las PBP y la capacidad del agente de llegar a estos blancos extracelulares en las bacterias grampositivas y periplasmáticos en las bacterias gramnegativas. La cefalexina es una cefalosporina de primera generación por lo que ejerce su una actividad máxima contra bacterias grampositivas y mínima frente a las gramnegativas. Posee una actividad adecuada contra la mayoría de los estafilococos (aun los que producen penicilinas, aunque no los estafilococos resistentes a la metilina) y la mayoría de los estreptococos comunes (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*), pero no contra los enterococos.

5 Recomendaciones IDSA 2012. Fuente: Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. el 15 de noviembre de 2012; 55(10):e86–102.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	> 90%
Metabolismo:	No hay una biotransformación apreciable en el hígado. El 90% del fármaco se excreta sin cambios en la orina.
Volumen Aparente de Distribución:	0,23 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 20%.
Vida Media (T ½):	1 h.
Eliminación:	Vía renal

RAM DESTACADAS:

Las más frecuentes (1 – 10%) son gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal, hepatitis transitoria, ictericia y alteraciones en las pruebas de función hepática. < 1% Hemáticas y del sistema linfóide: eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica. En el sistema nervioso se puede presentar mareo, cefalea, alucinaciones, reacciones generales como anafilaxia y fatiga. En piel se pueden observar reacciones alérgicas, erupción cutánea, urticaria, edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y en el sistema genitourinario prurito genital y anal, vaginitis, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La administración concomitante de cefalexina puede aumentar las concentraciones plasmáticas y los efectos adversos de la metformina. El mecanismo es la inhibición competitiva de la secreción tubular renal activa. Tras la administración de dosis únicas de 500 mg de cefalexina y metformina, la concentración plasmática máxima media (C_{max}) de metformina aumentó un 34%, y el aclaramiento renal de metformina disminuyó un 14%. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de metformina. El uso simultáneo con fármacos nefrotóxicos puede incrementar el riesgo de reacciones adversas renales. Existe riesgo de nefrotoxicidad con diuréticos de asa (furosemida). Podría haber antagonismo entre algunas cefalosporinas y algunos antibióticos bacteriostáticos. Con la administración simultánea de alcohol se podrían presentar efectos adversos similares al efecto antabuse. Al igual que ocurre con otros antibióticos, se puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. El medicamento es compatible con la lactancia sin embargo, se recomienda usar con precaución. No se prevén efectos adversos graves en el lactante, no obstante, puede modificar la flora intestinal.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Para la SUSP: Agite y afloje el polvo contenido en el frasco, agregue agua hervida fría y agite hasta que la SUSP quede bien homogénea.

ADMINISTRACIÓN: Oral.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: Una vez reconstituido se puede almacenar 7 días a temperaturas no mayores de 30 °C, o 14 días en refrigeración (2 – 8 °C).

REFERENCIAS

1. RESOLUCIÓN NÚMERO 005521 DE 2013 (Internet). minsalud. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf>
2. Agudelo GM antonio, Lotero LWD, Villa AÁ. Antibacterianos. Manual de terapéutica (Internet). 14th ed. Corporación para Investigaciones Biológicas; p. 86–7. Available from: <http://www.cib.org.co/fec>
3. Cephalexin (Cephalexin Monohydrate,Biocef) | Drug Dosage and Side Effects (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.healthline.com/goldcontent/cephalexin>
4. CEFALEXINA-MK (Internet). Available from: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/26961.htm>
5. Ceporex. Vademecum Farmacologico-terapeutico. Andres Bello; p. 246–7.
6. Keflex (cephalexin) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (Internet). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/keflex-cephalexin-342490#6>
7. Patiño NM. Farmacología del embarazo. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 818.
8. Isaza MCA. Cefalosporinas. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica (Internet). 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 428–31. Available from: www.celsus.com.co
9. Gennaro AR. Drogas antiinfecciosas. Remington Farmacia. Ed. Médica Panamericana; 2003. p. 1817.
10. Artigas JMG, Pueyo JM. Antimicrobianos. Guía terapéutica antimicrobiana, 2008. Elsevier España; 2008. p. 61.
11. DrugBank: Cephalexin (DB00567) (Internet). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00567>
12. NAFACIL (Internet). Available from: <http://www.mufel.net/plm/prods/37984.htm>
13. Bello Andres. Antibioterapia. Vademecum Farmacologico-terapeutico. Andres Bello; p. 246.
14. Bazán BC, Salazar T, Cersso TC, Montesinos BA, Freyre AP, López SMÓ, et al. Comparación de la eficacia de la asociación de cefalexina y ambroxol versus cefalexina en la cura clínica de la faringoamigdalitis estreptocócica aguda que cursa con producción de secreciones. Rev Soc Peru Med Interna. 26(3):127–36.
15. Ming B. Cefalosporinas. Farmacología médica. INTEC; 1984. p. 41.
16. Longstreth KL, Robbins SD, Smavatkul C, Doe NS. Cephalexin-induced acute tubular necrosis. Pharmacotherapy. 2004 Jun;24(6):808–11.
17. KEFLEX (Internet). Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/keflex_capsulas/50/101/8228/14

CIPROFLOXACINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01MA0202 – J01MA0201
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antimicrobiano - Quinolonas
NOMBRES COMERCIALES:	CILAXON®, CIGRAM®, CIFLOXIN®, CIPRO®, QUI-NOPRON®, ALCONCILOX®, FLOBACT® OFT
PRESENTACIÓN:	TAB 250, 500 y 750 mg. TAB de liberación controlada de 500 mg. SOL inyectable 100 y 200 mg/10 ml. Suspensión oral 5 g/100 mL. SOL oftálmica con o sin dexametasona 0,3 – 0,1%/5 mL. SOL ótica con hidrocortisona; ungüento oftálmico al 3%.

DOSIS:

VO: 500 a 750 mg cada 12 h.

IV: 400 mg cada 12 h. Oftálmica: Instilar 1 – 2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Las quinolonas son antibióticos cuyo blanco primario son la ADN girasa o topoisomerasa II (en organismos Gram negativos) y la topoisomerasa IV (en organismos Gram positivos), enzimas encargadas de organizar el ADN, de separar las cadenas bicatenarias y permitir la introducción continua de superhélices negativas en el ADN por medio de una reacción que requiere de ATP, además de que son necesarias para la replicación y la transcripción. La ciprofloxacina inhibe solamente la topoisomerasa II teniendo como principal objetivo terapéutico las bacterias gram negativas como las enterobacteriaceas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	70 – 80%
Metabolismo:	Hepático. Se han identificado 4 metabolitos en orina humana Los metabolitos tienen actividad antimicrobiana, pero son menos activos que la ciprofloxacina sin cambios.
Volumen Aparente de Distribución:	3,5 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 20 – 40%
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	4 h.
Eliminación:	Aproximadamente del 40 a 50% de una dosis administrada por vía oral se excreta en la orina como fármaco inalterado.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (1 – 10%): Náuseas, dolor abdominal, diarrea, aumento de los niveles de aminotransferasas, vómitos, dolor de cabeza, aumento de creatinina sérica, erupciones, intranquilidad. 1%: Tendinitis y ruptura tendinosa. <1%: Acidosis, reacción alérgica, angina de pecho, anorexia, artralgia, ataxia, dolor de espalda, mal sabor, visión borrosa, dolor de

pecho, broncoespasmo, diplopía, mareo, somnolencia, disfagia, disnea, enrojecimiento, dolor en el pie, alucinaciones, hipo, hipertensión, hipotensión, insomnio, irritabilidad, rigidez en las articulaciones, letargo, migraña, nefritis, pesadillas, candidiasis oral, palpitación, fotosensibilidad, poliuria, síncope, taquicardia, tinnitus, temblor, retención urinaria, vaginitis. Se han reportado casos de aparición de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, también de insuficiencia renal y coagulopatías.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La exposición sistémica de tizanidina aumenta significativamente cuando el fármaco se administra de forma concomitante con ciprofloxacina. La administración simultánea de ciprofloxacino con la teofilina puede dar lugar a concentraciones séricas elevadas de teofilina y la prolongación de su vida media de eliminación. Algunas quinolonas, incluyendo ciprofloxacina, se han asociado con elevación transitoria de la creatinina sérica en los pacientes que recibieron ciclosporina concomitantemente. La administración simultánea de ciprofloxacino con un anticoagulante oral puede aumentar el efecto del anticoagulante. El tiempo de protrombina y el INR deben ser monitoreados frecuentemente durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino con un anticoagulante oral. Transporte tubular renal de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino que podría dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. Se deben tomar precauciones cuando se utilizan concomitantemente con ciprofloxacino fármacos que prolongan el intervalo QT puede tener un efecto aditivo sobre el intervalo QT. El uso concomitante con corticosteroides aumenta de manera importante el riesgo de ruptura tendinosa aquiliana⁶.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. La ciprofloxacina es considerada compatible con la lactancia por la sociedad americana de pediatría, sin embargo se debe considerar la posibilidad de alteraciones gastrointestinales en el lactante. Utilizar con precaución y decidir la suspensión o no de la lactancia en consideración a la importancia del medicamento para la mujer en periodo de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN: IV: Infundir 200 – 400 mg durante 60 minutos cada 12 h.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

SSN – LR – DAD – AD – DAD en cloruro de sodio.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica ya viene preparada la ampolla.

Diluido: Estable durante 14 días a temperatura ambiente o refrigerado.

⁶ De manera reciente la FDA ha indicado el seguimiento del riesgo de ruptura tendinosa en pacientes con manejo de ciprofloxacina oral o parenteral. El riesgo se incrementa en pacientes mayores de 60 años o con antecedente de trasplante renal, cardíaco o pulmonar. Fuente: http://www.drugs.com/pro/cipro-iv.html#ID_9f7354ba-39aa-4adc-995a-cb660d1b7e2b

REFERENCIAS

1. RESOLUCIÓN NÚMERO 005521 DE 2013 (Internet). Minsalud. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf>
2. Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Friedlaender M. Clasificación de los Antibióticos y sus aplicaciones clínicas. Tratamiento antibiotico y antiinflamatorio en oftalmología / Antibiotic and Anti-inflammatory Therapy in Ophthalmology. Ed. Médica Panamericana; 2010. p. 112.
3. Franco-Ospina LA, Matiz-Melo GE, Pájaro-Bolívar IB. A comparative biopharmaceutical study of brands of ciprofloxacin tablets available on the Colombian market. Rev Salud Pública. 2012 Aug;14(4):695–709.
4. Agudelo GMA, Lotero LWD, Villa AÁ. Antibacterianos. Manual de terapéutica (Internet). 14th ed. Corporación para Investigaciones Biológicas; p. 104–5. Available from: www.cib.org.co
5. Isaza MCA. Medicamentos para piel y mucosas. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 594–5.
6. Isaza CA. Quimioterapia. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 455–7.
7. Patiño NM. Fármacos utilizados en el embarazo. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 818.
8. Ciprofloxacina MK® (Internet). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/AntiinfeciososSist%C3%A9micosGenerales/CiprofloxacinaMK.aspx>
9. Fitzpatrick. Antibióticos. Dermatología En Medicina General / Dermatology in General Medicine. 7th ed. Ed. Médica Panamericana; 2010. p. 2201.
10. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Quinolonas. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18th ed. Ed. Médica Panamericana; p. 864.
11. Gennaro AR. Drogas Antiinfecciosas. Remington Farmacia. 20th ed. Ed. Médica Panamericana; 2003. p. 1837.
12. DrugBank: Ciprofloxacin (DB00537) (Internet). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00537>
13. Webb K, Jones AM. Coagulopathy in two patients with cystic fibrosis treated with ciprofloxacin. J Cyst Fibros. 2007 May;6(3):209–11.
14. Shilpashree HS, Sarapur S. Ciprofloxacin-induced erythema multiforme. J Pharmacol Pharmacother. 2012;3(4):339–41.
15. Cipro IV - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/cipro-iv.html>

CLONAZEPAM

CLASIFICACIÓN ATC:	N03AE0101 – N03AE0102
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Benzodiazepinas
NOMBRES COMERCIALES:	RIVOTRIL®, CLONAZEPAM®, CLOXAL®, ACE-PRAN®, CEFANTRAL®, CLONATRYL®, CLOZAM®, CLOXAQUIM®, COQUAN®, SEDATRIL®
PRESENTACIÓN:	SOL oral 2,5 mg/mL, TAB 0,5 y 2 mg, TAB sublingual 0,25 mg, SOL inyectable 1 mg/mL

DOSIS:

Como ansiolítico e hipnótico: 20 a 30 mg al día, en dosis divididas o en monodosis en la noche. En ancianos 5 a 10 mg al día, en ataques de pánico se recomiendan dosis iniciales de 0,25 mg tres veces al día, que pueden incrementarse después de tres días hasta 1 a 2 mg por día. Como antiepiléptico: Iniciar 0,5 mg tres veces/día; ajustar cada 3 días 0,5 mg/día hasta dosis usual de 2 – 8 mg/día en 3 tomas. Crisis y status epiléptico: 1 mg IV.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Las benzodiazepinas mimetizan los efectos del GABA (ácido gamma-aminobutírico). Hay receptores GABA inotrópicos (GABA-A y GABA-C) y receptores metabotrópicos (GABA-B). El receptor GABA-A situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico es el que se relaciona con los receptores de las benzodiazepinas. La acción del GABA-A facilita la entrada del ion cloro (Cl⁻) dentro de la neurona, lo que produce la hiperpolarización de la neurona haciéndola menos susceptible a los estímulos activadores y, por lo tanto, produciendo un estado de inhibición neuronal. Las benzodiazepinas potencian la acción de neurotransmisores centrales de carácter inhibitor, especialmente el GABA, dando como resultado la inhibición de la transmisión sináptica.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	Después de administración oral es del 90%
Metabolismo:	Hepático. Se produce biotransformación principalmente por la reducción del grupo 7-nitro en el derivado de 4-amino. Este derivado puede ser acetilado, hidroxilado, y glucuronizado. Los Citocromos P-450 incluyendo CYP3A4, pueden desempeñar un papel importante en reducción y oxidación del clonazepam.
Volumen Aparente de Distribución:	3 L/Kg. La unión a proteínas plasmáticas de clonazepam oscila desde 82 hasta 86%.
Vida Media (T _{1/2}):	30 – 40 h
Eliminación:	En orina se excreta entre el 50 – 70% de la dosis y entre el 10 – 30% se elimina como metabolitos en las heces.

RAM DESTACADAS:

>10%: Somnolencia. 1 – 10%: Incoordinación, Ataxia, depresión, discinesias, fatiga, confusión, disartria, rinitis, impotencia disminución de la libido aumento de frecuencia urinaria, disminución de la memoria, infección respiratoria superior, tos. Frecuencia no definida: Aumento de la salivación, empeoramiento de las convulsiones tónico- clónicas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Está contraindicado su uso con alcohol pues se potencializa la depresión del SNC. Se presentan crisis de ausencia con valproato. Tener precaución con fármacos que inhiben CYP3A (por ejemplo, antifúngicos azoles). El Clonazepam es antagonizado por inductores del CYP450 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo D. La cantidad excretada de clonazepam en la leche es mínima. No hay comunicados respecto al uso de este medicamento por la academia americana de pediatría por lo que se recomienda establecer con mucha precaución su utilización en mujeres en periodo de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN:

El contenido de la ampolla clonazepam deben mezclarse bien con el contenido de la ampolla de diluyente. La solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Inyección IV: Para evitar la tromboflebitis, durante la administración IV se debe elegir una vena de un buen calibre, la inyección debe administrarse muy lentamente con el monitoreo continuo de la respiración y la presión arterial.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD 2,5% - 5% y 10%

ESTABILIDAD:

Reconstituido: no aplica.

Diluido: puede considerarse física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente en la luz del día.

REFERENCIAS

1. Kacirova I, Grundmann M, Silhan P, Brozmanova H. A Case Report of Clonazepam Dependence: Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2881.
2. Clonazepam: Estudio preclínico de una formulación nacional (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol30_2_96/far03296.htm
3. Clot SW. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998 Feb 1;52(1):75–8.
4. Isaza Carlos. Ansiolíticos e Hipnóticos. *Fundamentos de Farmacología en Terapéutica*. 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 266–73.

Juan Manuel Pérez Agudelo

5. Secretaria distrital de salud de Bogotá. Medicamentos (Internet). saludcapital. Available from: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Medicamentos.pdf>
6. Isaza C. Antiepilepticos. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 283–9.
7. Clonazepam Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/clonazepam.html>
8. Manejo del dolor no obstétrico durante el embarazo. Artículo de revisión (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012033471200007X>
9. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Velásquez, Farmacología Básica y Clínica. 18th ed. Ed. Médica Panamericana; p. 275–85.
10. Vázquez JI de A, Falcón MLS, Molina JSS. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Farmacología práctica: para las diplomaturas en ciencias de la salud (enfermería, fisioterapia, podología) con autoevaluación. 1st ed. Ediciones Díaz de Santos; 2002. p. 168.
11. Cuesta-González F, González FC, Martínez GH, Joseph RRA, Parra S, Garay MMR, et al. Estudio de bioequivalencia de clonazepam, tabletas de 2 mg, en voluntarios sanos colombianos. Iatreia. 2007 Aug 24;20(3):pág. 268–74.
12. DrugBank, editor. Clonazepam (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01068>
13. Rivotril (Internet). roche australia. Available from: http://www.roche-australia.com/content/dam/internet/corporate/roche/en_AU/files/central_nervous_agents/rivotril-pi.pdf
14. Caraballo RH, Fejerman N. Fármacos antiepilepticos. Tratamiento de las Epilepsias. Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 34.
15. Catafau JS, Bosque CQ. Uso de los antiepilepticos en el dolor neuropático III. Fármacos con evidencia de eficacia en estudios abiertos y antiepilepticos en fase de desarrollo. Antiepilepticos en el manejo del dolor neuropático. Ed. Médica Panamericana; 2003. p. 95.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Rivotril (Internet). Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/52332/FT_52332.pdf
17. Klonopin (clonazepam) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (Internet). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/klonopin-clonazepam-342900#4>

CLONIDINA

CLASIFICACIÓN ATC:	C02AC01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihipertensivo Agonista Central alfa 2
NOMBRES COMERCIALES:	CATAPRESAN®
PRESENTACIÓN:	TAB 0,15 mg (150 µg)

DOSIS:

Vía Oral: 0,15 – 0,45 mg/día. Mantenimiento: 0,15 mg/12 h (mañana y noche). Hipertensión esencial, renal y maligna 0,2 – 0,8 mg/día dosis máxima 2,4 mg/día. Profilaxis en migraña 0,025 – 0,050 mg. Síndrome de abstinencia por narcóticos 0,1 mg. En casos resistentes, se han administrado hasta 0,15 mg/8 h. Ancianos: 0,05 – 0,1 mg/12 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Es un derivado de la 2-imidazolina. Inhibe la respuesta adrenérgica central y periférica por la estimulación de receptores α_2 presinápticos (centrales), al disminuir el tono simpático y aumenta el parasimpático, se reduce el gasto cardíaco y disminuye la resistencia vascular periférica. La disminución de la presión arterial se acompaña de un descenso en las concentraciones de catecolaminas circulantes. Estas observaciones sugieren que la Clonidina sensibiliza los centros vasopresores del tallo encefálico para la inhibición de los barorreflejos. Presenta mayor afinidad por los receptores α_2 que por los receptores α_1 . Los receptores α_2 se localizan en neuronas adrenérgicas presinápticas así como en algunos sitios postsinápticos. Es posible que la Clonidina actué en el cerebro para reducir la liberación de noradrenalina en sitios receptores importantes. También inhibe la liberación de la renina. Inicialmente también puede estimular los receptores alfa-adrenérgicos a nivel periférico, originando vasoconstricción transitoria. Su efecto agonista α_2 central se ha relacionado con efecto analgésico mediado por el incremento en la eficiencia moduladora del dolor, modificaciones en la función autonómica y disminución del nivel de ansiedad.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	95%
Metabolismo:	Hepático, a través de vías de menor importancia. El metabolito principal, p-hidroxiclonidina, está presente en concentraciones de menos de 10% de los de clonidina sin cambios en la orina. Cuatro metabolitos se han detectado, pero sólo p-hidroxiclonidina ha sido identificado.
Volumen Aparente de Distribución:	2,1 L/Kg. Unión a albúmina: 20 – 40 %.
Vida Media ($T_{1/2}$):	20 h
Eliminación:	Eliminación renal 60% sin cambios y en heces 20%

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): Hipotensión, somnolencia, sedación, xerostomía, alteraciones anímicas o del sueño, vértigo, náusea, anorexia, cefalea, fatiga, bradicardia, estreñimiento, aumento de peso, prurito y erupciones cutáneas. 1 – 10%: Edema de miembros inferiores, Síndrome de Raynaud, mareos.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Asociada con depresores del SNC y alcohol aumentan la depresión sobre el SNC. Propanolol y otros bloqueadores β presentan respuesta hipertensora paradójica. Antidepresivos tricíclicos, IMAO, disminuyen efecto antihipertensor. Glimepiride: reducción de su efecto hipoglucemiante. Nebivolol: Riesgo de pérdida del control de la presión cuando se inicia o se suspende la administración de Clonidina en pacientes que reciben Nebivolol. Este medicamento debe suspenderse de manera gradual para evitar una descarga adrenérgica súbita central: Crisis de HTA – Arritmias.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. Datos limitados han demostrado la presencia de clonidina en la leche humana. Los productores del medicamento indican precaución en la administración del medicamento a pacientes en etapa de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Nahman-Averbuch H, Dayan L, Sprecher E, Hochberg U, Brill S, Yarnitsky D, et al. Pain Modulation and Autonomic Function: The Effect of Clonidine. *Pain Med* Malden Mass. 2016 Feb 18;
2. Palomares CR, Arvizu AG, Mayagoitia SIM de O. *Farmacología para enfermeras*. 2.a ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill; 2011. p. 532.
3. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. p. 296.
4. Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. En: Dr Martín lazo de la vega, editor. *Farmacología básica y clínica*. 10.a ed. Mexico: El manual moderno; 2007.
5. Hossmann V, Maling TJ, Hamilton CA, Reid JL, Dollery CT. Sedative and cardiovascular effects of clonidine and nitrazepam. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 1980;28(2):167-76.
6. Castellano AL, Villagrasa V, Moreno L. *Manual de Farmacología: Guía para el uso racional del medicamento*. 2.a ed. Elsevier España; 2010. 426 p.
7. Arturo Londoño T, editor. *P.R. Vademecum*. 7.a ed. Colombia: Licitelco S.A; 2007.
8. Maciá JMC, Dexeus JMCJMCMDBSZI, Dols JM, Zantop BS. *Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus*. Elsevier España; 2006. 668 p.
9. Clonidine Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 8). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/clonidine.html>
10. Isaza CA, Mejía GI, Gonzalez JF, Buriticá OC. *Fundamentos de farmacología en terapéutica*. 6.a ed. Colombia: Celsus Editorial medica; 2014. 67 p.

CLOPIDOGREL

CLASIFICACIÓN ATC:	B01AC04
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiagregantes plaquetarios
NOMBRES COMERCIALES:	PLAVIX ®, ATELIT ®, ATEPLAX ®
PRESENTACIÓN:	TAB 75 y 300 mg

DOSIS:

VO: 75 mg día con dosis de carga de 300 mg o sin ella.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Es un profármaco del grupo de las tienopiridinas que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, bloqueando de forma irreversible su receptor en las plaquetas. Las plaquetas contienen dos receptores purinérgicos, P2Y1 y P2Y12: ambos acoplados a la proteína G para ADP. El receptor plaquetario P2Y1 activado por ADP se acopla a la vía Gq e induce cambios conformacionales y agregación. El receptor P2Y12 se acopla a Gi, y una vez activado por ADP, inhibe la adenilciclase, con lo cual disminuyen los niveles de AMP cíclico y en consecuencia, se produce una menor inhibición de la activación plaquetaria que depende de AMP. Con base en estudios farmacológicos la inhibición de uno u otro basta para bloquear la activación plaquetaria. P2Y12 es la diana del clopidogrel y otros antiplaquetarios como ticlopidina y prasugrel. Además la activación de los receptores de ADP interviene en el cambio de forma de las plaquetas y en la expresión del complejo glucoprotéico IIb -IIIa. Los efectos antiagregantes del clopidogrel dependen de la dosis, en 5 horas después de una dosis de 300 mg VO, 80% de la actividad antiplaquetaria será inhibida. La dosis de mantenimiento del clopidogrel es de 75 mg día y produce inhibición plaquetaria máxima. La duración del efecto antiplaquetario es de 7 a 10 días. Con la terapia antiplaquetaria a base de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o ticlopidina, con inhibidores de la ECA y con la terapia hipolipemiente (estatinas), se han corroborado disminuciones en las cifras de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular en individuos con arteriopatía periférica. El clopidogrel está indicado en los pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del ST que al ingreso presenten signos isquémicos en el ECG o movilización enzimática. Debe iniciarse una dosis de carga de 300 mg. La duración del tratamiento oscila entre 9 y máximo 12 meses. Si al ingreso existe la sospecha, por sus antecedentes, de que el paciente podría ser un candidato potencial a cirugía de revascularización miocárdica a corto plazo es recomendable no iniciar el clopidogrel hasta conocer su anatomía coronaria. De acuerdo con esta evidencia pareciera recomendable utilizar el clopidogrel durante al menos 9 meses. En un seguimiento promedio de 9 meses, el clopidogrel redujo el riesgo de muerte infarto o ACV un 20% (11,4% en el grupo placebo contra el 9,3% en el grupo clopidogrel) y la reducción de riesgo absoluta fue del 2,1% lo cual significa que debe tratarse 50 pacientes (NNT) para prevenir un evento durante este lapso. El hallazgo más significativo de este estudio es que la reducción de riesgo se produjo fundamentalmente al evitar infartos tipo Q. En las primeras horas de administrado el fármaco pudo demostrar beneficio en la disminución de la angina refractaria.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	<50%
Metabolismo:	Hepático por hidrólisis, biotransformación de primer paso. El clopidogrel se absorbe por el tracto gastrointestinal y 85% se hidroliza por esterasas. Un pequeño porcentaje se biotransforma a 2-oxi-clopidogrel, compuesto inestable que posteriormente se hidroliza al metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. In vitro, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19 (40% de la conversión al metabolito activo), CYP1A2 y CYP2B6. Se advierte <u>gran variabilidad de una persona a otra en la capacidad del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP</u> y se ha calificado a algunos pacientes de resistentes a los efectos antiplaquetarios del fármaco. Dicha variabilidad refleja, cuando menos en parte, polimorfismos genéticos en CYP que intervienen en la activación metabólica del clopidogrel, y de mayor importancia CYP2C19. Los enfermos tratados con clopidogrel y que tienen el alelo CYP2C19*2 de pérdida de función, muestran menor inhibición plaquetaria en comparación con los que tienen el alelo natural CYP2C19*1 (wt o wild type) y en ellos es mayor el índice de sangrados. Incluso sujetos con los alelos CYP2C19*3, *4 o *5 de menor función obtienen menos beneficio del clopidogrel que los que tienen el alelo CYP2C19*1 de función normal (metabolizadores extensos o EM). La FDA ha difundido de manera amplia que existen pruebas (genotipificación) a las que puede acceder el paciente para predecir su estado metabólico y de esta manera considerar el uso de antiagregantes alternativos.
Volumen Aparente de Distribución:	0,1 L/Kg. Clopidogrel y su metabolito principal circulante se unen de forma reversible in vitro a proteínas plasmáticas humanas (94 – 98%).
Vida Media (T ½):	8 h
Eliminación:	Excreción renal 50%, heces 46%

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): Hematomas, equimosis, hemorragia gastrointestinal y otras alteraciones gastrointestinales (dolor, estreñimiento, gastritis y úlceras). Hemorragias en otras localizaciones y diarrea con mayor frecuencia que en pacientes tratados con aspirina. Otros efectos (0,1 – 1%): Neutropenia, anemia aplásica, trombocitopenia, rash, prurito, trastornos hepáticos, cefaleas, mareos, vértigos y parestesias.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Debe evitarse su uso concomitante con OMEPRAZOL que es un fuerte inhibidor CYP2C19, impidiendo el paso del pro-fármaco al metabolito activo. Los inhibidores de la bomba de protones se prescriben a menudo para los pacientes que toman terapia antiplaquetaria dual para tratar de reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal, por lo que es particularmente relevante para saber si lo hacen reducir la eficacia de clopidogrel. Una reciente comparación aleatoria prospectiva de clopidogrel con prasugrel, un nuevo fármaco antiagregante de la familia de las tienopiridinas, en el que una tercera parte de los 14,000 pacientes estaban tomando un inhibidor de la bomba de protones al comienzo del estudio, no pudo confirmar ninguna interacción clínicamente significativa durante un periodo de seguimiento de 400 días. No hubo diferencias en la eficacia de clopidogrel o prasugrel en la prevención de eventos vasculares, entre los pacientes que estaban tomando inhibidores de la bomba de protones y los que no los tomaban; sin embargo, múltiples referencias internacionales enmarcan el uso concomitante de inhibidores de bomba de protones con menor actividad global del clopidogrel y la tendencia a complicaciones trombóticas⁷. Los niveles de clopidogrel pueden elevarse por efecto de AINEs, pentoxifilina, análogos de prostaciclina, derivados de la rifampicina y vitamina E. Los efectos anti coagulantes pueden incrementarse con salicilatos, trombolíticos y warfarina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Se debe considerar la suspensión o no de la lactancia en consideración a la necesidad del medicamento para la paciente.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Feb;54(2):147–66.
2. Villagrasa V, Moreno L, Lopez A. Uso racional del medicamento en enfermedades del sistema cardiovascular. *Manual de Farmacología: Guía para el uso racional del medicamento.* Barcelona, España: Elsevier España; 2010. p. 137.
3. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, Zhai Y, Smith MD, Lachowicz JE, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest.* 2001 Jun;107(12):1591–8.
4. Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Farmacología de la hemostasia y la trombosis. *Principios de Farmacología: Bases Fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 375.
5. Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. In: Dr Martin lazo de la vega, editor. *Farmacología básica y clínica.* 10th ed. Mexico: El manual moderno; 2007.
6. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. p. 869.

7 A partir del 2010 la FDA y la EMA han promulgado la interacción metabólica de clopidogrel y omeprazol. Enfatizan en riesgo MAYOR de reducción del efecto cardioprotector del clopidogrel.

Fuentes: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm> - Lozano I, Sanchez-Insa E, de Leiras SR, Carrillo P, Ruiz-Quevedo V, Pinar E, et al. Acute Coronary Syndromes, Gastrointestinal Protection, and Recommendations Regarding Concomitant Administration of Proton-Pump Inhibitors (Omeprazol/Esomeprazole) and Clopidogrel. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1;117(3):366–8.

Juan Manuel Pérez Agudelo

7. Intensiva SA de T. Terapia intensiva. Ed. Médica Panamericana; 2006. 1284 p.
8. Mesitskaia DF, Nikitina IM, Lomakin OV, Shchekochikhin DI, Kopylov FI. (Effect of original and generic clopidogrel on prognosis in relation to different gene polymorphisms). *Ter Arkhiv*. 2014;86(9):77–82.
9. Patiño NM. *Farmacología medica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana; 2008. 994 p.
10. Plavix, INN-clopidogrel - WC500042189.pdf (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000174/WC500042189.pdf
11. Coto E, Sánchez J, Nacher FJB. Riesgo y complicaciones en cirugía cardíaca. Ed. Médica Panamericana; 2004. 418 p.
12. Team APW. Variability in response to clopidogrel - Australian Prescriber. (cited 2014 Nov 10); Available from: <http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/62/3>
13. Amariles P, Holguín H, Angulo NY, Betancourth PM, Ceballos M. Efecto de la interacción clopidogrel-omeprazol en el reingreso hospitalario de pacientes por recidiva de síndrome coronario agudo: estudio de casos y controles. *Aten Primaria*. 2014 Oct;46(8):426–32.
14. Maciá JMC, Dols JM, Zantop BS. *Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus*. Elsevier España; 2006. 668 p.
15. Miranda HA, Buriticá OC, Ayala O. Eventos adversos a medicamentos en los servicios de Medicina Interna del Hospital de Caldas. 2003;9(1):1–7.
16. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc*. 2004 Aug;50(2):195–200.
17. Zuo LJ, Guo T, Xia DY, Jia LH. Allele and Genotype Frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese Populations. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Feb;16(2):102–8.
18. Yin S-J, Ni Y-B, Wang S-M, Wang X, Lou Y-Q, Zhang G-L. Differences in genotype and allele frequency distributions of polymorphic drug metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP2D6 in mainland Chinese Mongolian, Hui and Han populations: Genetic variant of CYP2C19 and CYP2D6 in Chinese Mongolian, Hui and Han. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Jun;37(3):364–9.
19. Aronson JK. Side effects of clopidogrel. *Meyler's Side effects of cardiovascular drugs*. United Kingdom: Elsevier; 2008. p. 544–8.
20. Salazar-Flores J, Torres-Reyes LA, Martínez-Cortés G, Rubi-Castellanos R, Sosa-Macias M, Muñoz-Valle JF, et al. Distribution of CYP2D6 and CYP2C19 Polymorphisms Associated with Poor Metabolizer Phenotype in Five Amerindian Groups and Western Mestizos from Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Sep;16(9):1098–104.
21. Clopidogrel Dosage (Internet). 2013 (cited 2013 Nov 3). Available from: http://www.drugs.com/dosage/clopidogrel.html#Usual_Adult_Dose_for_Percutaneous_Coronary_Intervention
22. Universidad Nacional de Colombia. REPORTE DE EVALUACION DE POSIBLE INCLUSION AL POS PARA CLOPIDOGREL (Internet). Colombia: Comisión de Regulación en Salud; 2010 Dec p. 1–16. Report No.: 1. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/CRES/UPC/Clopidogrel.pdf>

CLOTRIMAZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	A01AB18
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Azoles tópicos
NOMBRES COMERCIALES:	CANESTEN®, CUTAMYCON®, FUNGITRIX®, FUNGISTEM®, BENLIC®, CANDAZOL®, GYNOCANESTEN®
PRESENTACIÓN:	CREMA VAGINAL 1 - 2%, CREMA (100 g/1g Clotrimazol). COMP vaginal 100, 200 y 500 mg. OVULOS VAGINALES 200 mg.

DOSIS:

Tópico: Aplicar 2 veces al día por 4 semanas. Vaginal: aplicar crema o colocar un COMP vaginal al acostarse por 3 a 7 noches. Los COMP vaginales de 500 mg se colocan como monodosis.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Los fármacos de este grupo caracterizan por presentar en su estructura un anillo azólico de cinco átomos unido a otros anillos aromáticos. Se pueden encontrar dos grupos imidazoles, que presentan dos átomos de nitrógenos en el anillo azol entre ellos el clotrimazol, miconazol y ketoconazol y los triazoles con 3 átomos de nitrógeno en el anillo azol, como fluconazol e itraconazol. Ambos grupos interfieren la síntesis de ergosterol, inhibiendo la enzima del citocromo p-450 que transforma lanosterol en ergosterol, con lo que aumenta la permeabilidad de la membrana y produce la inhibición del desarrollo de los hongos. Su actividad es fungistática frente a un amplio espectro de hongos, levaduras, dermatofitos y algunas bacterias. El clotrimazol se emplea en las infecciones dermatofíticas, incluida la tiña versicolor, las candidiasis cutáneas y las candidiasis de mucosas y zonas mucocutáneas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	No aplica (uso tópico con pobre exposición sistémica).
Metabolismo:	Hepático, metabolizado a metabolitos inactivos.
Volumen Aparente de Distribución:	No aplica (uso tópico).
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	2 h
Eliminación:	Biliar

RAM DESTACADAS:

Poco frecuentes <1%: Genitourinarios: Sensación de quemadura o irritación vaginal. Hepáticos: anomalías en pruebas de función hepática. Piel: ampollas, edema, sensación de quemadura, urticaria y fisuras en la piel.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Sin interacciones de relevancia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Los fabricantes recomiendan precaución durante su administración en la etapa de lactancia, no se esperan niveles relevantes en la leche materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Mejía GI, Gonzalez JF. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6.a ed. Colombia: Celsus Editorial medica; 2014. 566 p.
2. Pérez L, Moreno L, Lizasoain H, Moro P, Fernández PL, Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; 1404 p.
3. Palomares CR, Arvizu AG, Mayagoitia SIM de O. Farmacología para enfermeras. Farmacología para enfermeras. 2.a ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill; 2011. p. 532.
4. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. p. 296.
5. Maciá JMC, Dexeus Dols JM, Zantop BS. Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus. Elsevier España; 2006. 668 p.
6. Clotrimazole topical Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 8). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/clotrimazole-topical.html>

CODEÍNA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AA59
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésicos opioides (Débiles)
NOMBRES COMERCIALES:	WINADEINE®, APRIX®, ALGIMIDE®, WINADEINE F®, ALGIMIDE F®, APRIX F®, CODEIDOL®, DOLOTRIN F®, WINADOL F®, NODOLF®, CODACET®
PRESENTACIÓN:	TAB 15, 30 y 8 mg + 500 mg de ACETAMINOFÉN. TAB 30 mg + 325 mg de ACETAMINOFÉN. TAB 30 mg + 50 mg de DICLOFENACO. SOL oral 0,2 g + 3,33 g/100 mL

DOSIS:

Adultos: Dosis de 15 a 60 mg cada 6 h; dosis máxima total de codeína en 24 horas 360 mg. Niños mayores de 12 años a 18 años: 30 a 60 mg cada 6 horas; dosis máxima 240 mg al día. La dosis se basa en el peso corporal (0,5 – 1 mg/Kg)

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Los receptores opioides se acoplan a proteínas G y funcionan como reguladores de la transmisión sináptica a través de este complejo molecular que a su vez activa/inactiva proteínas efectoras intracelulares. La unión del agonista opioide estimula el intercambio de GTP por GDP en el complejo de la proteína G. Como el sistema efector es la adenilatociclasa y AMPc situado en la superficie interna de la membrana plasmática, los opioides disminuyen el AMPc intracelular mediante la inhibición de la adenilatociclasa. Posteriormente, se inhibe la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P, GABA, la dopamina, la acetilcolina y la noradrenalina. Los opioides también inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón. La actividad analgésica de la codeína se debe en gran proporción a su conversión a morfina (metilmorfina), por lo que la codeína podría considerarse un profármaco. Los opioides cierran canales de calcio tipo N voltaje dependiente y cierran canales de potasio calcio dependientes. Esto resulta en la hiperpolarización y la reducción de la excitabilidad neuronal.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%. La concentración plasmática máxima se produce 60 minutos después de la administración oral. Los alimentos no afectan la velocidad y el grado de absorción de la codeína.
Metabolismo:	Hepático. El metabolismo de opioides implica etapas de desmetilación y glucuronidación, siendo esta última la principal vía de metabolismo. La vía de desmetilación se realiza por dos isoformas del citocromo P450. Por un lado, CYP3A4 es responsable de la transformación de la codeína en norcodeína a través de N-desmetilación. Por otro lado, la isoforma 2D6 (CYP2D6) lleva

a cabo la O-desmetilación, dando morfina como un producto de la biotransformación.

Volumen Aparente de Distribución: 6,3 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 25%.

Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 2 - 4 h.

Eliminación: Principalmente a través de los riñones, aproximadamente el 90% de una dosis oral se excreta por los riñones dentro de las primeras 24 h. El resto se excreta en heces.

RAM DESTACADAS:

Las RAM son dosis dependientes, por lo que se recomienda ajustar el régimen de dosificación para cada paciente de forma individual. Muy frecuentes: > 10% Estreñimiento, mareos, náuseas, vómito, somnolencia. Frecuentes: 1 – 10% Dependencia física y psicológica, tolerancia, muerte por depresión respiratoria en niños menores de 12 años después de haber sido sometidos a cirugía para extirpar las amígdalas (amigdalectomía) y/o las adenoides (adenoidectomía) para tratar el síndrome de apnea obstructiva del sueño, riesgo de muerte por intoxicación en metabolizadores ultrarrápidos CYP2D6. Poco frecuentes: 0,1 – 1% Convulsiones, retención urinaria, hipotensión, pancreatitis. Muy raras: < 0,1% Pérdida de audición, erupción cutánea.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El alcohol aumenta el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación, se potencian los efectos analgésicos con rifampicina debido a que este es inductor CYP3A4, disminuye la eficacia de la codeína el bupropión, fluoxetina, paroxetina y ritonavir por ser potentes inhibidores CYP2D6, el uso concomitante con otros opioides, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas o antieméticos) de forma concomitante con las tabletas de codeína sulfato puede dar lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma, el uso concomitante con anticolinérgicos puede dar lugar a un mayor riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico, la codeína no debe utilizarse en pacientes que toman iMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de tal tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. Se considera compatible con la lactancia, sin embargo se indica estrecha vigilancia al lactante.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic Drug Interactions of Morphine, Codeine, and Their Derivatives: Theory and Clinical Reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003 Nov;44(6):515–20.
2. Biomedica Colombiana (Internet). (cited 2014 Nov 3). Available from: http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php?pageNum_Recordset1=16&totalRows_Recordset1=14901

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

3. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima. FORMATO RCP DE MEDICAMENTO (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
4. Bhandari M, Bhandari A, Bhandari A. Recent updates on codeine. *Pharm Methods*. 2011;2(1):3–8.
5. Isaza CA. Medicamentos para el tratamiento del dolor. *Fundamentos de farmacología en terapéutica*. Sexta Edición. Editorial Médica CELSUS; p. 206–12.
6. Codeine Sulfate - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/pro/codeine-sulfate.html>
7. Codeine Phosphate Tablets 60mg - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23916/SPC>
8. Rivera Díaz R, Lopera Rivera A. Manejo del dolor no obstétrico durante el embarazo. Artículo de revisión. *Rev Colomb Anestesiol*. 2012 Aug;40(3):213–23.
9. DrugBank: Codeine (DB00318) (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00318>
10. Cytochrome P450 2D6 based electrochemical sensor for the determination of codeine (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914014004482>
11. Codeine (PIM 140) (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/codeine.htm#SectionTitle:6.3 Biological half-life by route of exposure>
12. OPATU - Clinical: Opiates Confirmation, Urine (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8473>
13. Tylenol-Codeine (Acetaminophen and Codeine) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.rxlist.com/tylenol-codeine-drug/clinical-pharmacology.htm>
14. Comunidad APS - Evidencia en la clínica cotidiana: Manejo del dolor neuropático en el ámbito ambulatorio (Internet). Comunidad APS. (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.comunidadaps.org.ar/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=3743
15. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105–20.
16. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. *Can Fam Physician*. 2011 Nov;57(11):1269–76.
17. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Apr;95(4):376–82.
18. Commissioner O of the. Comunicados de Prensa - La FDA advierte que el uso de codeína después de una cirugía puede poner en riesgo de muerte a algunos niños (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/comunicadosdeprensa/ucm316410.htm>
19. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. *N Engl J Med*. 2013 Apr 24;368(23):2155–7.
20. Lam J, Woodall KL, Solbeck P, Ross CJD, Carleton BC, Hayden MR, et al. Codeine-related deaths: The role of pharmacogenetics and drug interactions. *Forensic Sci Int*. 2014 Jun;239:50–6.
21. Codeine Sulfate - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/codeine-sulfate.html>

CROMOGLICATO DE SODIO

CLASIFICACIÓN ATC:	R01AC01 – S01GX01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorios respiratorios – Antialérgico oftalmológico
NOMBRES COMERCIALES:	NAZOTRAL®, CROMAX®, CROMOLIN®, WASSER-CROM®
PRESENTACIÓN:	SOL nasal al 2% y 4%, SOL OFT al 2% y al 4%.

DOSIS:

SOL nasal: Niños de 6 a 11 años: Dosis inicial, 5 mg cuatro veces al día, dosis máxima 10 mg cuatro veces al día. Niños ≥ 12 años y adultos: Dosis inicial, 10 mg cuatro veces al día, dosis máxima 10 mg ocho veces al día. SOL OFT: Adultos y niños: 1 a 2 gotas, cada 6 a 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloquea la degranulación de mastocitos provocada por diversos estímulos, son estabilizadores de estas células, previenen la liberación de histamina, de sustancias de anafilaxia de reacción lenta (SRS-A) y mediadores de reacciones alérgicas tipo I, tienen la capacidad de revertir la activación de leucocitos, la supresión de los efectos activadores de péptidos quimiotácticos en neutrófilos, eosinófilos y monocitos, la inhibición de los reflejos parasimpáticos y tusígenos y la inhibición de la destinación leucocitaria en las vías respiratorias. El proceso de bloqueo a la degranulación parece estar asociado a antagonismo de canales de calcio.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	1%
Metabolismo:	No se metaboliza en el organismo.
Volumen Aparente de Distribución:	A pH fisiológico, se encuentra ionizado y atraviesa las barreras citoplasmáticas de forma muy limitada.
Vida Media ($T_{1/2}$):	1,3 h
Eliminación:	Urinaria y Biliar.

RAM DESTACADAS:

El cromoglicato no tiene una alta absorción por vía sistémica cuando se utiliza por vía tópica, por lo tanto tiene un excelente perfil de seguridad. Muy frecuentes: > 10% Ardor o escozor en los ojos o nariz según la solución utilizada, usualmente leve y temporal, broncoespasmo, tos, irritación faríngea después de la inhalación. Frecuentes: 1 – 10% Irritación ocular, sequedad o hinchazón alrededor de los ojos. Poco frecuentes: 0,1 – 1% Sibilancias, estornudos, edema laríngeo, hinchazón y dolor articulares, angioedema, cefalalgia, erupciones cutáneas y náusea. Muy raras: < 0,1% Anafilaxia, inflamación de la membrana que cubre la esclerótica.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

No se ha registrado hasta ahora la existencia de interacciones farmacológicas. En insuficiencia hepática y renal se debe hacer una reducción en la dosis.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Se considera compatible con la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCION: No aplica.

REFERENCIAS

1. Cromolyn Sodium eent Monograph for Professionals - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/cromolyn-sodium-eent.html>
2. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Publicas (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
3. Isaza CA. Sistema respiratorio. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta Edición. Editorial Médica CELSUS; p. 141–2.
4. Bel EH. Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 7;369(6):549–57.
5. Sitio Web del IMSS (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.imss.gob.mx/>
6. Ginsburg MI, Baldwin AL. Disodium cromoglycate stabilizes mast cell degranulation while reducing the number of hemoglobin-induced microvascular leaks in rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 May;286(5):H1750–6.
7. Sano Y, Adachi M, Kiuchi T, Miyamoto T. Effects of nebulized sodium cromoglycate on adult patients with severe refractory asthma. *Respir Med*. 2006 Mar;100(3):420–33.
8. Edwards AM. The discovery of cromolyn sodium and its effect on research and practice in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr 1;115(4):885–8.
9. Laurence L. Brunton, PhD. Farmacoterapia del asma. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición. McGraw-hill interamericana; p. 726–7.
10. DrugBank, editor. Cromoglicic acid (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01003>
11. Yazid S, Ayoub SS, Solito E, McArthur S, Vo P, Dufton N, et al. Anti-allergic drugs and the Annexin-A1 system. *Pharmacol Rep PR*. 2010 Jun;62(3):511–7.
12. Cromolyn Disease Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/disease-interactions/cromolyn.html>
13. Neale MG, Brown K, Hodder RW, Auty RM. The pharmacokinetics of sodium cromoglycate in man after intravenous and inhalation administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 Oct;22(4):373–82.
14. Cromolyn ophthalmic Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/cromolyn-ophthalmic-side-effects.html>

DEXAMETASONA

CLASIFICACIÓN ATC:	A01AC02, C05AA09, D07AB19, D07XB05, D10AA03, H02AB02, H02AB02, R01AD03, S01BA01, S01CB01, S02BA06, S03BA01.
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Corticosteroides
NOMBRES COMERCIALES:	DECADRÓN®, ORADEXÓN®, DECADRONAL®, TÓPICO: DERMATREX®, BIODERM®, OFT: MAXITROL®, OPTHASONA®
PRESENTACIÓN:	AMP 8 mg/2 mL, AMP 4 mg/1 mL, AMP 8 mg/1 mL, Colirio al 1%. CREMA conjugada por cada 100 g/0,04 g de DEXAMETASONA.

DOSIS:

La dosis inicial varía de 0,75 a 9 mg/día dependiendo de la enfermedad bajo tratamiento. Cabe destacar que los requerimientos de dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad y la respuesta del paciente. En pacientes pediátricos, la dosis inicial de dexametasona puede variar dependiendo de la enfermedad. El rango de dosis iniciales es 0,02 a 0,3 mg/Kg/día en tres o cuatro dosis (0,6 a 9 mg/m²/día). Para los colirios, la frecuencia de aplicación varía según el caso. Por ejemplo en uveítis se debe iniciar con una gota o dos cada hora para luego disminuir la dosis gradualmente.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La dexametasona libre atraviesa las membranas celulares y se une con alta afinidad a los receptores de glucocorticoides citoplásmicos específicos. Este complejo se une a elementos del ADN (elementos de respuesta a glucocorticoides) que se traduce en una modificación de la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas con el fin de lograr la inhibición de la infiltración de leucocitos en el sitio de la inflamación, la interferencia en la función de mediadores de la respuesta inflamatoria, la supresión de la respuesta inmune humoral y reducción de edema o tejido cicatricial. Las acciones antiinflamatorias de dexametasona se piensa que involucran proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 (PLA2), lipocortinas, que controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático, vía CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	1 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 70%.
Vida Media (T _{1/2}):	36 – 54 h.
Eliminación:	Renal.

RAM DESTACADAS:

Gastrointestinales (>10%): Distensión abdominal, elevación de las transaminasas, hepatomegalia, aumento del apetito, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, esofagitis ulcerosa. Endocrinas (>10%): Tolerancia disminuida a carbohidratos, desarrollo de “estado cushinoide”, hiperglicemia, glucosuria, hirsutismo, hipertrichosis, aumento de los requerimientos de insulina o hipoglicemiantes orales en diabéticos, manifestaciones de Diabetes Mellitus latente, irregularidades menstruales, falta de respuesta corticosuprarrenal y pituitaria secundarias, supresión del crecimiento en pacientes pediátricos. Fluidos y electrolitos: Hipernatremia, hipokalemia. Cardiovasculares (1 – 10%): Bradicardia, paro cardíaco, arritmias cardíacas, Agrandamiento cardíaco, colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros, ruptura miocárdica tras infarto de miocardio reciente, edema, edema pulmonar, síncope, taquicardia, tromboembolismo, tromboflebitis, vasculitis. Piel (1 – 10%): Acné, dermatitis alérgica, xerodermia, equimosis y petequias, eritema, alteración de la cicatrización, hiperhidrosis, estrías, supresión de reacciones a las pruebas cutáneas, adelgazamiento de la piel, urticaria. Reacciones alérgicas Anafilaxia, angioedema. Musculo-esqueléticas: Necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, pérdida de masa muscular, debilidad, osteoporosis, fractura patológica de huesos largos, fracturas por compresión vertebral, miopatía esteroidea, ruptura de tendones. Neurológicas/psiquiátricas: Convulsiones, depresión, inestabilidad emocional, euforia, dolor de cabeza, aumento de la presión intracraneal con papiledema (generalmente después de la discontinuación del tratamiento), insomnio, cambios de humor, neuritis, neuropatía, parestesias, vértigo. Oftálmicas: Exoftalmos, glaucoma, aumentó la presión intraocular, cataratas. Otras: Depósitos anormales de grasa, disminución de la resistencia a infecciones, aumento o disminución de la motilidad y número de espermatozoides, malestar, cara de luna llena, aumento de peso (Cushing medicamentoso >10%).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Anfotericina B y agentes hipokalemiantes (diuréticos – β 2 agonistas): El uso concomitante con agentes que agotan el potasio, aumenta el riesgo de desarrollar hipokalemia. Macrólidos: Se ha reportado que causan una reducción significativa del aclaramiento de los corticosteroides. Inhibidores de la colinesterasa: El uso concomitante corticosteroides puede producir debilidad severa en pacientes con miastenia gravis. Si es posible, los agentes inhibidores de la colinesterasa deben ser retirados al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Anticoagulantes orales: La administración concomitante de corticosteroides y warfarina generalmente resulta en la inhibición de la respuesta a la warfarina, aunque ha habido algunos informes contradictorios. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser supervisados con frecuencia para mantener el efecto anticoagulante deseado. Antidiabéticos: Debido a que los corticosteroides aumentan la glicemia se requiere ajustar las dosis de antidiabéticos. Ciclosporina: El uso concomitante puede aumentar la actividad de ambos. Se han descrito convulsiones. Digoxina: Aumenta el riesgo de arritmias debido a la hipokalemia. Estrógenos: Pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides y por ende incrementar los efectos de estos últimos. Ketoconazol: Este disminuye el metabolismo de ciertos corticosteroides en hasta un 60%, aumentando el riesgo de efectos secundarios del corticoesteroide. Además, el ketoconazol puede inhibir la síntesis de corticosteroides suprarrenales provocar insuficiencia suprarrenal durante retiro del corticoesteroide. AINEs: El uso concomitante incrementa el riesgo de eventos adversos gastrointestinales. Talidomida: Se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica con el uso concomitante. Inductores de las enzimas hepáticas: Los medicamentos inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de los

glucocorticoides y reducir su eficacia. Las dosis de dexametasona pueden necesitar reajustes si alguno de estos fármacos es añadido o retirado durante el tratamiento con corticoides. Vacunas: Los pacientes en tratamiento con corticosteroides pueden mostrar una respuesta disminuida a vacunas debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos. Ciprofloxacina: Incrementa el riesgo de tendinitis y ruptura tendinosa.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. El fabricante recomienda que, debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN:

IM: Administrar lentamente en 2 min como mínimo. IV: La dosis generalmente debe ser la misma que la dosis oral. En ciertas situaciones agudas potencialmente mortales, la administración en dosis superiores a las dosis usuales puede justificarse y puede ser en múltiplos de las dosis orales. Diluir la dosis en 50 – 100 mL de solución. Infundir en 30 – 60 min.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica

Diluido: 1 día a temperatura ambiente. Proteger de la luz y el calor. No congelar las soluciones.

REFERENCIAS

1. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
2. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):485–90.
3. Hardy JR, Rees E, Ling J, Burman R, Feuer D, Broadley K, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med.* 2001 Jan;15(1):3–8.
4. ATC Index 2014 (Internet). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
5. Decadron (Internet). Available from: <http://www.rxlist.com/decadron-drug.htm>
6. Decadron clinical pharmacology (Internet). Available from: <http://www.rxlist.com/decadron-drug/clinical-pharmacology.htm>
7. Decadron indications and dosage (Internet). Available from: <http://www.rxlist.com/decadron-drug/indications-dosage.htm>
8. Decadron side effects (Internet). Available from: <http://www.rxlist.com/decadron-side-effects-drug-center.htm>
9. Dexametasona (Internet). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-dexametasona-H02AB02>
10. Dexamethasone (Internet). Available from: <http://www.drugs.com/pro/dexamethasone.html>
11. Dexamethasone dilution (Internet). Available from: http://www.globalph.com/dexamethasone_dilution.htm
12. DrugBank Dexamethasone (Internet). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01234>
13. Bertam G. Katzung, MD, PhD. *Farmacología básica y clínica.* 11th ed. Mc Graw Hill Lange; p. 682–92.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

14. Flórez J. Farmacología humana. 5th ed. Elsevier Masson; p. 1023–35.
15. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado JE. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6th ed. Celsus 2014; p. 313–7.
16. Manual de preparación de medicamentos parenterales (Internet). Available from: http://www.conasa.gob.ec/codigo/publicaciones/manual_prepa_m_parenterales.pdf
17. Marco Antonio Gonzáles Agudelo, William Darío Lopera Lotero, Álvaro Arango Villa. Manual de terapéutica. 14th ed. CIB. Corporación para investigaciones biológicas; p. 20–2, 39, 456, 475, 505, 518.
18. Tobi K, Imarengiaye C, Amadasun F. The effects of dexamethasone and metoclopramide on early and late postoperative nausea and vomiting in women undergoing myomectomy under spinal anaesthesia. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2014;17(4):449.
19. Zou Z, Jiang Y, Xiao M, Zhou R. The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Nausea and Vomiting after Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* (Internet). 2014 Oct 16 (cited 2014 Nov 14);9(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199613/>
20. Vademecum IQB (Internet). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d009.htm>

DICLOFENACO

CLASIFICACIÓN ATC:	M01AB05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorios no esteroideos
NOMBRES COMERCIALES:	Diclofenaco sódico: ARTREN®, VOLTAREN®, DICLOFENAC®, ARTRIDENE®. Potásico: ALFIGEN®, CATAFLAM®
PRESENTACIÓN:	AMP 75 mg/3 mL, GEL 1% y 5%. COMP 25, 50 y 100 mg. Supositorios 100 mg, Solución OFT 1 mg/mL, SUSP 1,8 mg/mL. Gotas 15 mg/mL.

DOSIS:

Diclofenaco sódico: VO: Adultos: 25 mg cada 8 h; máximo 200 mg al día. Niños 1 – 2 mg/Kg/día cada 12 h. IM: 1 – 2 AMP 75 mg/3 ml cada 24 h. Máximo por 2 días. IV: 1 AMP 75 mg/3 ml en infusión continua por 30 min – 2 h. Máximo 150 mg cada 24 h. Diclofenaco potásico: Niños: 0,5 – 2 mg/Kg/día cada 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Los efectos antiinflamatorios del diclofenaco están dados por la inhibición de la migración de leucocitos y la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), lo que lleva a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas sensibilizan receptores del dolor, de manera que la inhibición de su síntesis es responsable de los efectos analgésicos del diclofenaco. Los efectos antipiréticos pueden deberse a la acción sobre el hipotálamo, dando como resultado vasodilatación periférica, aumento cutáneo del flujo sanguíneo y la disipación consecuente del calor.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	55%
Metabolismo:	Hepático, mediante reacciones de hidroxilación y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos, sin actividad farmacológica significativa.
Volumen Aparente de Distribución:	1,3 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	1 – 2 h. Unión a proteínas plasmáticas: 99%.
Eliminación:	Renal 65% y biliar 35%

RAM DESTACADAS:

Gastrointestinales (>10%): Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, anorexia. Poco frecuentes: Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (con o sin sangrado o perforación). Muy raras: Colitis (incluyendo colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, trastorno esofágica, estenosis intestinales como diafragma, pancreatitis. Hepatobiliares, frecuentes: Elevación de las tran-

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

saminasas. Poco frecuentes: Hepatitis, ictericia. Muy raras: Hepatitis fulminante. Trastornos generales y en el sitio de la inyección, frecuentes: Reacción del sitio de la inyección, dolor en el sitio la inyección, induración del sitio de la inyección. Poco frecuentes: Edema, necrosis en el sitio de la inyección, fiebre. Tejido subcutáneo y piel, frecuentes: erupción. Raros: Urticaria. Muy raras: erupciones bullares, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome estafilocócico de la piel), dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito. Sistema cardiovascular (1 – 10%): Palpitaciones, dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión arterial, vasculitis. Sistema respiratorio: Poco frecuentes: Asma, disnea. Muy raras: Neumonitis. Sistema urogenital: Muy raras: Injuria renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar. Sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, mareo. Poco frecuentes: Somnolencia. Visión: Muy raras: Conjuntivitis, visión borrosa, diplopía. Sangre y sistema linfático: Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluidas hemolítica y aplásica), agranulocitosis. Sistema inmunológico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad, anafilaxia (con hipotensión y shock). Muy raras: Edema angioneurótico.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

ASA: Cuando se administra diclofenaco con aspirina, se reduce su unión a proteínas. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción; sin embargo, como con otros AINES, la administración concomitante de diclofenaco y ASA no se recomienda debido al potencial de eventos adversos. Litio: El uso concomitante puede aumentar la concentración plasmática de litio. Digoxina: El uso concomitante puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Metotrexato: Los AINEs pueden elevar la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo. Ciclosporina: Debido a los efectos de los AINEs sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Furosemida: el diclofenaco reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Warfarina: Los efectos de la warfarina y antiinflamatorios no esteroideos en hemorragia digestiva son sinérgicos, tales que los usuarios de ambas drogas juntos tienen un riesgo de sangrado gastrointestinal grave más alto que los usuarios que consumen sólo uno de estos dos fármacos. Inhibidores o inductores de CYP2C9: El diclofenaco es metabolizado por las enzimas del citocromo P450, predominantemente por CYP2C9. La administración concomitante de diclofenaco con inhibidores del CYP2C9 puede aumentar toxicidad de Diclofenaco. Del mismo modo la co-administración con inductores del CYP2C9 (rifampicina) puede conducir a comprometido eficacia de diclofenaco.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C. No hay datos concluyentes de excreción en la leche humana, se recomienda administrar con precaución.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN:

IM – IV. 1 ampolla de solución inyectable debe diluirse y administrarse en goteo continuo por un período de 30 min a 2 h. Si es necesario el tratamiento puede ser repetido un par de horas después sin exceder 150 mg en 24 h.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

SSN – DAD. La infusión debe ser tamponada con solución inyectable de bicarbonato de sodio (0.5 mL al 8.4% o 1 mL al 4.2% o un volumen correspondiente de otra concentración). El VOLTAREN® puede administrarse IV diluido sin el uso de bicarbonato.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: La solución es para uso inmediato, debe descartarse cualquier volumen no usado.

REFERENCIAS

1. ATC WHO (Internet). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AB05&showdescription=yes
2. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1378–89.
3. Cataflam indications and dosage (Internet). Available from: <http://www.rxlist.com/cataflam-drug/indications-dosage.htm>
4. Diclofenac (Internet). Available from: <http://www.drugs.com/pro/diclofenac.html>
5. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1715–31.
6. Diclofenac: new contraindications and warnings after a Europe-wide review of cardiovascular safety (Internet). Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON286975>
7. Diclofenac sodium solution for injection (Internet). Available from: http://portal.bpfk.gov.my/aeimages/File/Product_Info/poison/Diclofenac_Sodium_Solution_for_Injection.pdf
8. Niu X, de Graaf IAM, Langelaar-Makkinje M, Horvatovich P, Groothuis GMM. Diclofenac toxicity in human intestine ex vivo is not related to the formation of intestinal metabolites. *Arch Toxicol.* 2014 Apr 26;
9. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006 Jun 3;332(7553):1302–8.
10. DrugBank Diclofenac (Internet). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00586>
11. Bertam G. Katzung, MD, PhD. *Farmacología básica y clínica.* 11th ed. Mc Graw Hill Lange; p. 621–8.
12. Flórez J et al. *Farmacología humana.* 5th ed. Elsevier Masson; p. 421–44.
13. Goh CF, Lane ME. Formulation of diclofenac for dermal delivery. *Int J Pharm.* 2014 Oct 1;473(1-2):607–16.
14. Listado de registros invima (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
15. Gonzales M. *Manual de terapéutica.* 14th ed. CIB. Corporación para investigaciones biológicas; p. 11–2.
16. MedlinePlus Diclofenac (Internet). Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a689002.html>
17. POS 2014 (Internet). Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf>

DICLOXACILINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01CF01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antibióticos Betalactámicos – Resistentes a la penicilinas
NOMBRES COMERCIALES:	DICLOPLUS®, DICLORAN®, DICLOX®, DIXALIN®
PRESENTACIÓN:	CAP 250 – 500 mg; SUSP 125 – 250 mg/5 mL.

DOSIS:

Adultos: 250 - 1000 mg cada 6 h. Se deben tomar 1 hora antes o después de la comida para mejorar la absorción. Dosis pediátrica: 25 – 50 mg/Kg/día en 4 dosis. Periodo de tratamiento: 7 – 10 días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Esta penicilina hace parte de las isoxazolil-penicilinas, tiene actividad in vitro contra bacterias gram positivas y gram negativas, aerobias y anaerobias. Suprime la síntesis de mucopéptidos en la pared bacteriana, mediante la inhibición de enzimas bacterianas que cumplen funciones en la síntesis de la pared, conocidas como proteínas fijadoras de penicilina, con el cual se inhibe el paso de transpeptidación final en la síntesis del péptidoglicano de la pared celular bacteriana. La dicloxacilina inhibe la síntesis de péptidoglicanos en la pared celular hasta en un 40% y disminuye el grado de formación de enlaces cruzados desde un 52% normalmente encontrado, hasta un 10%. Todo esto lleva a lisis osmótica de la bacteria y es mediado por enzimas autolíticas de la pared bacteriana, tales como la autolisina; y es posible que la dicloxacilina interfiera con un inhibidor de esta. Este medicamento también posee una cadena lateral que impide la acción inhibitoria de la penicilinas. Esta penicilina se usa ampliamente frente a infecciones por *Staphylococcus aureus*, y se ha encontrado que dicloxacilina tiene acción intracelular frente a esta bacteria, aunque esto sigue siendo un tema controversial.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50%
Metabolismo:	La dicloxacilina es un sustrato de la glicoproteína P y de CYP3A4. La formación de metabolitos de las isoxazolil-penicilinas es pequeña, y sus actividades bactericidas dependen directamente de las concentraciones del compuesto base, por lo que es improbable que la concentración de metabolitos tenga efecto en los resultados terapéuticos. Existen dos formas de inactivación para las penicilinas, hidrólisis β -lactámica y remoción de cadenas laterales de la molécula. Se ha propuesto que esto ocurre por degradación no renal, probablemente en el hígado.
Volumen Aparente de Distribución:	0.3 L/Kg. La dicloxacilina se une en un 97% a proteínas plasmáticas.

Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	0,7 h.
Eliminación:	La dicloxacilina es rápidamente eliminada en la orina, por medio de filtración glomerular y secreción tubular. El 50% del medicamento se elimina en las primeras 6 h. Existe también eliminación biliar de este medicamento.

RAM DESTACADAS:

La mayor parte de los efectos adversos graves se deben a hipersensibilidad. En 0,05 % de los pacientes que reciben penicilina se produce choque anafiláctico. No hay evidencia convincente que una penicilina específica difiera con las de su grupo en cuanto a causar reacciones alérgicas. En orden descendente de frecuencia, aproximadamente, las manifestaciones alérgicas a la penicilina incluyen rash maculopapular, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y anafilaxis. Reacciones poco frecuentes de tipo enfermedad del suero incluyen, urticaria, fiebre, edema articular, edema angioneurótico, prurito intenso y alteraciones respiratorias, 7 a 12 días después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal, dosis altas de penicilina pueden causar convulsiones. Existen reportes de daño hepático y nefrotoxicidad inducidas por dicloxacilina. Puede también ocurrir que se produzca hipokalemia severa secundaria al uso de dicloxacilina. Efectos adversos hematológicos incluyen neutropenia, leucopenia, y trombocitopenia. Efectos adversos gastrointestinales incluyen náusea, vómito, diarrea, estomatitis, malestar epigástrico, flatulencia y colitis pseudomembranosa.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La dicloxacilina es un inductor de CYP3A4, se debe tener precaución al administrar concomitantemente con medicamentos con una ventana terapéutica estrecha y que sean sustratos de esta isoenzima. Se ha encontrado que la dicloxacilina disminuye la efectividad de los anticonceptivos, disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna contra la fiebre tifoidea y disminuye la efectividad anticoagulante de la warfarina. Hay numerosos reportes de caso y revisiones retrospectivas que describen una disminución en la respuesta anticoagulante a la warfarina con el uso concurrente de penicilinas resistentes a la penicilinas. Esto último lleva a un incremento de los requerimientos de warfarina durante la terapia concurrente con dicloxacilina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. No hay datos de la excreción de dicloxacilina en la leche humana. Se recomienda sin embargo precaución y vigilancia al lactante durante su administración.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC CODE J01CF01 (Internet). 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CF01
2. Carlos A. Isaza M., Gustavo Isaza M., Jesualdo Fuentes G., Tulio Marulanda M., Olga C. Buriticá A., Jorge E. Machado A., et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6 edición. 2014.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

3. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition. 2011.
4. Bertram G, Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. Farmacología Básica y Clínica. 11a edición. MCGRAW-HILL; 2010.
5. Oka T. Mode of Action of Penicillins In Vivo and In Vitro in *Bacillus megaterium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976 Oct;10(4):579-91.
6. DrugBank, editor. Dicloxacillin (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00485>
7. Nielsen SL, Black FT. The effect of dicloxacillin and fusidic acid on the extracellular and intracellular killing of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Aug;42(2):221-6.
8. Nauta EH, Mattie H. Dicloxacillin and cloxacillin: pharmacokinetics in healthy and hemodialysis subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1976 Jul;20(1):98-108.
9. Putnam WS, Woo JM, Huang Y, Benet LZ. Effect of the MDR1 C3435T variant and P-glycoprotein induction on dicloxacillin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;45(4):411-21.
10. Thijssen HHW, Mattie H. Active Metabolites of Isoxazolylpenicillins in Humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976 Sep;10(3):441-6.
11. Cole M, Kenig MD, Hewitt VA. Metabolism of Penicillins to Penicilloic Acids and 6-Aminopenicillanic Acid in Man and Its Significance in Assessing Penicillin Absorption. *Antimicrob Agents Chemother*. 1973 Apr 1;3(4):463-8.
12. Levitt DG. PKQuest: capillary permeability limitation and plasma protein binding - application to human inulin, dicloxacillin and ceftriaxone pharmacokinetics. *BMC Clin Pharmacol*. 2002 Sep 26;2:7.
13. Smith AL, Meeks CA, Koup JR, Opheim KE, Weber A, Vishwanathan CT. Dicloxacillin absorption and elimination in children. *Dev Pharmacol Ther*. 1990;14(1):35-44.
14. Solgaard L, Tuxoe JI, Mafi M, Due Olsen S, Toftgaard Jensen T. Nephrotoxicity by dicloxacillin and gentamicin in 163 patients with intertrochanteric hip fractures. *Int Orthop*. 2000;24(3):155-7.
15. Olsson R, Wiholm BE, Sand C, Zettergren L, Hultcrantz R, Myrhed M. Liver damage from flucloxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. *J Hepatol*. 1992 May;15(1-2):154-61.
16. Johnson DW, Kay TD, Hawley CM. Severe hypokalaemia secondary to dicloxacillin. *Intern Med J*. 2002 Jul;32(7):357-8.
17. Dicloxacillin Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/dicloxacillin-side-effects.html>

DIFENHIDRAMINA

CLASIFICACIÓN ATC:	R06AA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihistamínicos H1 de primera generación
NOMBRES COMERCIALES:	THERAFIL®, BENADRYL®, RESTAL®
PRESENTACIÓN:	JAR 250 mg/100 mL, TAB y CAP 25 y 50 mg; AMP 10 mg/mL

DOSIS:

Adultos: En alergias, 25 – 50 mg VO cada 4 – 6 h. Para prevenir cinetosis, 25 – 50 mg VO cada 6 – 8 h, 10 – 50 mg IV o IM, dosis máxima de 400 mg. Antitusivo, 25 mg VO cada 4 h, dosis máxima de 150 mg. Insomnio, 25 – 50 mg VO antes de dormir. Extrapiramidalismo, 25 – 40 mg VO cada 6 – 8 h, 10 – 50 mg IV o IM, dosis máxima de 400 mg. Niños > 2 años: En cinetosis, para edades de 2 – 6 años, 6,25 mg VO cada 4 – 6 h; 6 – 12 años, 12,5 – 25 mg VO cada 4 – 6 h; >12 años, 25 – 50 mg VO cada 4 - 6 h; como antitusivo se utilizan estas mismas dosis cada 4 h. En reacciones de extrapiramidalismo tipo distonía, 1 – 2 mg/Kg IV o IM, dosis máxima de 50 mg. Insomnio en mayores de 12 años, 25 – 50 mg VO antes de dormir. En alergias, en edades de 1 – 12 años, 5 mg/Kg/día VO, IM o IV, dividido en dosis cada 6 – 8 h, dosis máxima de 300 mg/día. En reacciones de hipersensibilidad aguda, 1 – 2 mg/Kg IV o IM, dosis máxima de 50 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La histamina es un potente vasodilatador, constrictor de musculo liso bronquial y estimulantes de los receptores nociceptivos (prurito); mediante los receptores H1 la histamina produce edema local en la piel y prurito. La difenhidramina actúa como antagonista histamínico H1 de primera generación, compitiendo con la histamina la libre por los sitios de unión de los receptores H1. Generan también acción anticolinérgica y sedativa por lo que se utiliza para el manejo de prurito; su acción sedativa deriva de su significativa acción antimuscarínica. Los mastocitos de la piel contienen histamina, y presentan receptores H1, H2 y H4, los receptores H1 y H2 están involucrados en la formación de las pápulas y el eritema, mientras que el agonismo H1 es el único que produce prurito; por esto la acción antihistamínica de la difenhidramina alivia el prurito, aunque parcialmente. Debido a su acción en los aferentes vestibulares y del tallo cerebral, se usan en prevención de cinetosis y emesis postoperatoria y posradiación.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	83%
Metabolismo:	La difenhidramina, tiene un extenso metabolismo de primer paso, es una amina terciaria, y es extensamente metabolizada en el hígado por medio dos N-desmetilaciones sucesivas, la amina primaria resultante es luego oxidada a ácido carboxílico. La mayor parte de la N-desmetilación de la difenhidramina es realizada por CYP2D6, y este medicamento actúa como substrato e inhibidor de este citocromo.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Volumen Aparente de Distribución:	3,3 – 6,8 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 98 – 99%.
Vida Media (T ½):	2 – 8 h.
Eliminación:	La mayor parte de sus metabolitos se eliminan por vía renal, muy poco porcentaje del medicamento es eliminado sin alteraciones.

RAM DESTACADAS:

La reacción adversa más frecuente de los anti-H1 de primera generación es la sedación (>10%). Otras acciones centrales indeseadas menos frecuentes incluyen mareo, tinnitus, lasitud, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nerviosismo, insomnio y temblores. También es frecuente encontrar dermatitis alérgica, fiebre y fotosensibilización. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales es poca, e incluye pérdida del apetito, náusea, vómito, malestar epigástrico, constipación o diarrea. Debido a las acciones antimuscarínicas de los anti-H1 de primera generación también puede ocurrir retención urinaria o disminución de la frecuencia, disuria, sequedad de la boca y pasajes respiratorios, e inclusive tos. También puede ocurrir hipotensión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, y extrasístoles.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Consumo concomitante de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central produce un efecto aditivo a la sedación. Anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos): podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, sin embargo se ha asociado a efectos oxitócicos y aumento de la incidencia de fibroplasia retrolental en prematuros de madres expuestas a difenhidramina. Lactancia: Puede ser inhibida por este medicamento. Se recomienda precaución y vigilancia al lactante durante su administración.

ADMINISTRACIÓN:

Su uso se recomienda cuando la administración oral es impráctica o no es posible. Se utilizan hasta 100 mg, con un volumen de infusión de 50 ml, y a una tasa de infusión de 20 – 30 min, para administrar IV, el goteo no debe superar los 25 mg/min. Se puede administrar sin diluir IM.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: DAD – SSN.

ESTABILIDAD: Diluido: 24 horas a temperatura ambiente.

REFERENCIAS

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC CODE R06AA02 (Internet). 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R06AA02

Juan Manuel Pérez Agudelo

2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado J. Fundamentos de farmacología en terapéutica. CELSUS 6 edición. 2014.
3. Diphenhydramine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 12). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/diphenhydramine.html>
4. Simons FER. Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease, Second Edition,. CRC Press; 2002. 517 p.
5. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition. 2011.
6. DrugBank. Diphenhydramine (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01075>
7. Albert KS, Hallmark MR, Sakmar E, Weidler DJ, Wagner JG. Pharmacokinetics of diphenhydramine in man. J Pharmacokinet Biopharm. 1975 Jun 1;3(3):159–70.
8. Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). Clin Pharmacokinet. 1985 Dec;10(6):477–97.
9. Akutsu T, Kobayashi K, Sakurada K, Ikegaya H, Furihata T, Chiba K. Identification of Human Cytochrome P450 Isozymes Involved in Diphenhydramine N-Demethylation. Drug Metab Dispos. 2007 Jan 1;35(1):72–8.
10. Scavone JM, Luna BG, Harmatz JS, von Moltke L, Greenblatt DJ. Diphenhydramine kinetics following intravenous, oral, and sublingual dimenhydrinate administration. Biopharm Drug Dispos. 1990 Apr;11(3):185–9.
11. Benadryl Injection (Diphenhydramine Injection) Drug Information: Side Effects and Drug Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.rxlist.com/benadryl-injection-drug/side-effects-interactions.htm>
12. Benadryl Injection - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/pro/benadryl-injection.html>
13. Intravenous Dilution Guidelines - DIPHENHYDRAMINE (BENADRYL ®) (Internet). Neither GlobalRPh. (cited 2014 Nov 11). Available from: http://www.globalrph.com/diphenhydramine_dilution.htm

DIHIDROCODEÍNA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AA08
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésicos Opioides (Débiles) – Antitusivos narcóticos
NOMBRES COMERCIALES:	PARACODINA®
PRESENTACIÓN:	JAR 68 mg/5 mL (1,36 %). SOL oral Cada mL contiene dihidrocodeína bitartrato 13,6 mg. Cada 100 ml JAR contiene dihidrocodeína bitartrato 0,242 g (2,42 mg/mL).

DOSIS:

Niños (> 2 años): la dosis es de 0,6 – 0,8 mg/Kg/día repartida en 3 – 4 tomas. Niños 2 – 5 años: 3 – 6 mg/8 h; niños 6 – 12 años: 6 – 12 mg/8 h. Adultos: 12 – 24 mg/8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La dihidrocodeína se une a receptores asociados a proteínas G ubicados en el sistema nervioso central, ejerciendo su acción agonista parcial específica sobre el centro respiratorio. Promueve la apertura de canales rectificantes específicos de entrada de potasio, e inhibe la apertura de canales de calcio activados por voltaje, principalmente del tipo N. Esto hiperpolariza la célula haciéndola menos proclive a disparar un potencial de acción, y además la disminución de la entrada de calcio reduce la liberación de neurotransmisores. El centro respiratorio se encarga de aumentar la tasa de ventilación por minuto, cuando aumenta la presión parcial arterial de CO₂, esto se conoce como respuesta hipercápnica. La acción de los opioides en el centro respiratorio esta mediada por receptores μ (MOR) y δ , en algunas regiones quimosensitivas, estos fármacos poseen un efecto depresor en la respuesta hipercápnica. En cuanto a la supresión de la tos, la acción de la dihidrocodeína a nivel de receptores no es clara, pero se sabe que la acción antitusiva de los opioides no se relaciona estrechamente con su acción analgésica y depresora respiratoria; los análogos opioides suprimen la tos, al inhibir la liberación de neuropéptidos a través de la acción sobre receptores μ . Como la codeína, la dihidrocodeína disminuye la secreción en los bronquiolos, lo que espesa el esputo e inhibe la actividad ciliar.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	20%
Metabolismo:	Es metabolizada en el hígado por el CYP2D6 en un metabolito activo, la dihidromorfina, y por el CYP3A4 en otro metabolito activo, la norhidrocodeína, además de otros metabolitos activos que comparte con la codeína. Aunque el metabolismo completo de la dihidrocodeína no está dilucidado completamente, se asume que sigue la misma vía metabólica de la codeína, y por tanto está sujeta a los mismos polimorfismos de citocromos, tales como el genotipo CYP2D6 *2/*2 que

puede llevar a un metabolismo incrementado y por lo tanto una sensibilidad aumentada a sus efectos, debido al incremento de las concentraciones séricas.

Volumen Aparente de Distribución:	3 L/Kg
Vida Media (T ½):	3,3 – 4,5 h
Eliminación:	Renal, con un aclaramiento de 300 mL/min. El 90% de la eliminación ocurre en el primer día.

RAM DESTACADAS:

Usualmente asociada a los efectos opioides, la más común es constipación y depresión respiratoria inclusive a dosis terapéuticas, pero también incluyen mareos, náusea, cefalea, sequedad de la boca, dificultad de la micción y euforia moderada. Efectos adversos menos comunes pueden incluir retardo del vaciamiento gástrico, hiperalgesia disfunción inmunológica y hormonal, rigidez muscular y mioclonía. Se han descrito fenómenos de tolerancia y dependencia con el uso repetido. Se han reportado casos de muerte por intoxicación con dihidrocodeína, e inclusive un caso de muerte con concentraciones en sangre menores que las letales (500 ng/mL).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los efectos depresivos respiratorios, sedativos e hipotensivos de alcohol, antihistamínicos y anestésicos se pueden ver aumentados. La dihidrocodeína potencia los efectos de depresores del sistema nervioso central, incluyendo ansiolíticos como el diazepam, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos y antipsicóticos; también posee un efecto antagonista frente a la metoclopramida y la domperidona.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. La dihidrocodeína y sus metabolitos se excretan con la leche materna, aunque se desconoce si las cantidades alcanzadas podrían afectar negativamente al lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento. Algunos expertos recomiendan interrumpir la lactancia hasta pasadas 4 - 6 h de la administración del fármaco.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC CODE N02AA08 (Internet). 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA08
2. DrugBank. Dihydrocodeine (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01551>
3. Dihydrocodeine - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/international/dihydrocodeine.html>
4. Dihydrocodeina Winthrop (Internet). <http://www.farmalisto.com.co>. (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.farmalisto.com.co/farmacia-y-medicamentos/3089-dihidrocodeina-winthrop-12-1mg-5ml-7705959009656.html>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

5. RESOLUCIÓN NÚMERO 005521 DE 2013 ANEXO 1 POS Colombia (Internet). 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/Resoluci%C3%B3n%205521%20de%2027%20dic%20de%202013.PDF>
6. The electronic Medicines Compendium. Dihydrocodeine 30mg Tablets (Internet). The electronic Medicines Compendium. 2014 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27763>
7. Vidal Vademecum Spain. Dihidrocodeína antitusivo (Internet). Vidal Vademecum Spain. (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-dihidrocode%EDna+antitusivo-r05da+m1>
8. Humphrey P. Rang, Maureen M. Dale, Rod J. Flower, Graeme Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. 7th edition.
9. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition. 2011.
10. Rowell FJ, Seymour RA, Rawlins MD. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(3):419–24.
11. Ammon S, Hofmann U, Griese EU, Gugeler N, Mikus G. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Sep;48(3):317–22.
12. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S105–120.
13. Al-Asmari AI, Anderson RA. The role of dihydrocodeine (DHC) metabolites in dihydrocodeine-related deaths. *J Anal Toxicol.* 2010 Oct;34(8):476–90.
14. Drug Bank Canada. Dihydrocodeine Pharmacological Aspects (Internet). DrugBank. 2014. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01551>

DILTIAZEM

CLASIFICACIÓN ATC:	C08DB0101
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Bloqueadores de Canales de Calcio (No dihidropiridínicos)
NOMBRES COMERCIALES:	ANGORAL®, DILTIAZEM®, TILAZEM®
PRESENTACIÓN:	TAB o CAP 60, 90, 120, 180, 200, 240 y 300 mg

DOSIS:

Fibrilación, Flutter Auricular y Taquicardia supraventricular: 60 – 360 mg/6 – 8 h.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
120 – 240 mg/día	120 – 540 mg/día	540 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Diltiazem inhibe el flujo de iones de calcio (Ca^{++}) durante la despolarización del músculo liso vascular y cardíaco por medio de los canales lentos de calcio dependiente de voltaje. Los beneficios terapéuticos del diltiazem en taquicardias supraventriculares están relacionados con su habilidad para disminuir el tiempo de conducción del nodo aurículo-ventricular (AV) y prolongar su refractariedad. El diltiazem exhibe efectos frecuencia-dependientes y uso-dependientes en la conducción del nodo AV, de esta forma, podría reducir selectivamente la frecuencia cardíaca durante taquicardias que involucran el nodo AV con mínimo efecto en frecuencias cardíacas con conducción AV normal; convierte la taquicardia paroxística supra ventricular a un ritmo sinusal normal interrumpiendo el fenómeno de reentrada en taquicardias con reentrada AV, por ejemplo el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Se ha demostrado que el diltiazem aumenta la tolerancia al ejercicio, probablemente por su habilidad de reducir las demandas de oxígeno del miocardio, esto por medio de la reducción de la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica, también se ha mostrado su potencial como dilatador de las arterias coronarias, así, éste, inhibe el vaso espasmo coronario. También, como la mayoría de bloqueadores de canales de calcio, gracias a su efecto sobre el músculo liso vascular, el diltiazem disminuye la resistencia periférica, resultando así en una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica. Por su efecto vasodilatador, el diltiazem es usado en gel para disminuir la presión del esfínter anal, en casos de fisuras anales crónicas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	40%.
Metabolismo:	Hepático de primer paso, por medio de CYP3A4, el cual por medio de una desmetilación, lo convierte en 6 metabolitos de los cuales los más importantes son desacetildiltiazem, con la mitad de la actividad farmacológica del diltiazem y el 35% a N-monodesmetildiltiazem, con un 20% de la actividad del diltiazem, estos tienen actividad farmacológica.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Volumen Aparente de Distribución:	7,8 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 70 – 80%.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	5 h.
Eliminación:	Cerca de 2 – 4% del fármaco se excreta sin cambios en las heces, y el resto se excreta en la bilis y la orina. La farmacocinética del diltiazem se altera por el envejecimiento y la enfermedad hepática, pero no por insuficiencia renal o hemodiálisis.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorios. Frecuente (1 – 10%): Hipotensión, cefalea, mareo, vértigo, bradicardia, edema periférico. Cutáneas (rash maculopapular <1%). Bloqueos AV de primer y segundo grado. Gastrointestinales (1%): Estreñimiento.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El diltiazem es tanto un sustrato como un inhibidor de CYP3A4. Otros fármacos que son sustratos específicos, inhibidores o inductores de este sistema enzimático pueden interactuar con diltiazem. Los pacientes que toman otros fármacos que son sustratos del CYP3A4, especialmente los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, pueden requerir un ajuste de dosis al iniciar o detener diltiazem. En tratamientos con amiodarona puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad y arritmias, el diltiazem puede incrementar el efecto y toxicidad del triazolam; el uso con cualquier otro antihipertensivo, puede aumentar el riesgo de desarrollar hipotensión por efecto aditivo. El consumo de jugo de toronja puede aumentar la concentración de diltiazem en algunos pacientes, ya que este inhibe CYP3A4 en las paredes intestinales, disminuyendo así el metabolismo de primer paso; además, con el consumo de alcohol, se podrían presentar efectos hipotensivos, y la coadministración con este medicamento, puede resultar en un efecto aditivo en la presión arterial.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C en embarazo, medicamento potencialmente teratogénico y con alta probabilidad de muerte fetal; en cuanto a lactancia, se recomienda la suspensión del tratamiento, puesto que este medicamento se difunde libremente hacia la leche materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Agbor-Etang BB, Setaro JF. Management of Hypertension in Patients with Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Dec;17(12):119.
2. James PR. Drugs in pregnancy. Cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Dec;15(6):903–11.
3. Isaza M CA, Isaza M G, Fuentes G J, Marulanda MT, Buriticá OC, Machado JE. *Fundamentos de Farmacología en Terapéutica.* Sexta. Colombia: Editorial Médica Celsus; 2014.
4. González MA, Lopera Lotero WD, Arango Villa Á. *Manual de terapéutica (2013-2014).* 16th ed. Fondo Editorial CIB;
5. Diltiazem (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00343>

Juan Manuel Pérez Agudelo

6. Diltiazem pharmacodynamics (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=4060>
7. Higuma T, Oikawa K, Kato T, Mori Y, Kudo T, Yamamoto T, et al. Comparison of the effects of long-acting nifedipine CR and diltiazem R in patients with vasospastic angina: Aomori coronary spastic angina study. *J Cardiol*. 2010 Nov 1;56(3):354–60.
8. Diltiazem - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/pro/dilt-cd.html>
9. Goodman LS, Gilman A, Chabner B, Brunton L. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. Mc Graw Hill;
10. Bulus H, Varol N, Tas A, Coskun A. Comparison of topical isosorbide mononitrate, topical diltiazem, and their combination in the treatment of chronic anal fissure. *Asian J Surg*. 2013 Oct 1;36(4):165–9.
11. Diltiazem, Drug Bank (Internet). Canada's Drug Bank. (cited 2014 Nov 1). Available from: <http://www.drug-bank.ca/drugs/DB00343>
12. Yeung PKF, Prescott C, Haddad C, Montague TJ, McGregor C, Quilliam MA, et al. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in healthy males and females following a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 1993 Jun 1;18(2):199–206.
13. Diltiazem IQB Vademecum (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d033.htm>
14. Diltiazem (Internet). US National Library of Medicine Toxicology Data Network. (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+42399-41-7>
15. Gholami K, Ziaie S, Shalviri G. Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in outpatients. *Pharm Pract*. 2008 Jan;6(1):51–5.
16. Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thai*. 2014 Sep;32(3):246–50.
17. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Senger C, Goldsobel G, Kuzman D, et al. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res*. 2010 Jan;38(Database issue):D237–43.
18. Diltiazem and Alcohol / Food Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/food-interactions/diltiazem.html>
19. Diltiazem Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/diltiazem.html>

DIPIRONA/METAMIZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	N02BB0
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorios no Esteroideos (Atípico) - Pirazolona
NOMBRES COMERCIALES:	GIFARIL®, CONMEL®, NOVALGINA®
PRESENTACIÓN:	COMP 500 mg; JAR 150 y 200 mg/mL; AMP 500 mg; SOL 20 gotas = 500 mg.

DOSIS:

Adultos: 0,5 – 1 g cada 6 – 8 h. Niños: 125 – 400 mg cada 6 – 8 h (6 a 12 años); 50 – 125 mg cada 8 h en < 6 años.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Ejerce su efecto analgésico por medio de la inhibición de la COX, de esta forma bloquea la producción de las prostaglandinas en el tejido nervioso, es decir, tiene acción analgésica predominante a nivel central. Su efecto como antipirético se debe a que sus metabolitos activos penetran en el SNC y gracias a la inhibición de la síntesis hipotalámica de prostaglandinas, produce antipirexia; la dipirona posee un efecto antiespasmódico mediante una inhibición directa sobre el músculo liso periférico, que disminuye su excitabilidad. Este efecto se deriva en parte de un aumento del óxido nítrico, que estimula la producción de GMP cíclico intracelular, lo cual implica un efecto relajante para el músculo liso. Se ha observado igualmente una acción inhibitoria de la dipirona sobre las neuronas que inervan las estructuras musculares lisas, bloqueando la liberación de mediadores algógenos. La dipirona tiene un potente efecto analgésico con bajo efecto antiinflamatorio. Actualmente se encuentra en desuso en Estados Unidos y Canadá por el riesgo de discrasias sanguíneas severas (descontinuado en 1970); en Colombia, otros países de América latina, Europa y África, es ampliamente utilizada.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático; la dipirona como tal no es detectable en sangre, dado que luego de su administración tanto oral como parenteral se transforma en 4-metilamino-antipirina mediante hidrólisis. Éste compuesto sufre con posterioridad diferentes transformaciones metabólicas. Se conocen un total de 8 metabolitos de dipirona; de ellos, 4 son las sustancias que representan el 65 – 70% de la dosis total administrada: 4-metilamino-antipirina, 4-formilaminoantipirina, 4-amino-antipirina y 4-acetilamino-antipirina.
Volumen Aparente de Distribución:	0,5 L/Kg.
Vida Media (T _{1/2}):	3 – 4 h.
Eliminación:	Renal.

RAM DESTACADAS:

Frente a los AINEs típicos presenta menor posibilidad gastrolesiva y hemorrágica. Se han descrito: Agranulocitosis (<0.1%), discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas en piel y mucosas (1 – 10%), anafilaxia, náuseas (>10%), vómitos, irritación gástrica, xerostomía. El riesgo de discrasias sanguíneas mortales es de 1 caso por cada millón de exposiciones, no se recomienda su uso rutinario para el manejo de dolor en los pacientes.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

En un tratamiento simultáneo con ciclosporina, puede reducirse el nivel de la ciclosporina. Por lo tanto, es indispensable efectuar el control correspondiente. Reducción mutua de acción con fenilbutazona. Potencia la acción de warfarina. Potencia los efectos de algunos depresores del SNC.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en embarazo. Se recomienda evitar la lactancia durante 48 h tras su inicio.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN: IV o IM.

Generalmente se hace administración IM directa de una ampolla cada 6 horas, se puede diluir para administración IV.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Se puede diluir para utilización IV con SSN. Se mantiene estable por cuatro (4) días a temperatura ambiente y cinco (5) días a 10 °C.

REFERENCIAS

1. Dipirone (Internet). Vademecum Garrahan. (cited 2014 Nov 4). Available from: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Dipirone
2. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyron: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. Eur J Pharmacol. 1985;114(3):375–81.
3. González MA, Lopera Lotero WD, Arango Villa Á. Manual de terapéutica (2013-2014). 16th ed. Fondo Editorial CIB;
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica. 11th ed. Mc Graw Hill;
5. Isaza CA, Isaza M G, Fuentes G J, Marulanda M T. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 6th ed. CELSUS.
6. Nonsteroidal anti-inflammatory agents | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/drug-class/nonsteroidal-anti-inflammatory-agents.html>
7. Forrester MB. Pattern of dipyron exposure in Texas, 1998 to 2004. J Med Toxicol. 2006 Sep;2(3):101–7.
8. Ergün H, Bağdatoğlu C, Uğur HC, Temiz C, Attar A, Egemen N, et al. The vasorelaxant effect of dipyron on an experimental cerebral vasospasm model in rabbits. Neurol Res. 2000 Dec;22(8):815–8.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

9. DIPIRONA (METAMIZOL SÓDICO) (Internet). Formulario Nacional de Medicamentos. (cited 2014 Nov 2). Available from: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=301>
10. Md R-P, R E, Ae S, I M, A R, F A. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2014 Jan 1;25(1):121.
11. Metamizole - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/international/metamizole.html>
12. Klosidol Dextropropoxifeno - Dipirona (Internet). (cited 2014 Mar 11). Available from: http://www.bago.com.ar/vademecum/wp-content/uploads/2012/06/klosidol_iny_pp_pr_anmat_disp_8686.pdf
13. TGFarma (Internet). TGFarma. Available from: <http://tgfarma.com.sv/Vadem%C3%A9cumTG/SistemaNerviosoCentral/Dipiroteg.aspx#Mecan>
14. Avafontan (Internet). PR Vademecum. (cited 2014 Nov 3). Available from: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=4213>
15. Mao S, Yang S, Bi D. Pharmacodynamics and Potential Toxicity of Intranasally Administered Dipyrone. Biol Pharm Bull. 2006;29(7):1355–9.
16. Montoya GA, Vaca C, Parra MF. Adverse events associated with tramadol and dipirona administration in a level III hospital. Biomédica. 2009 Sep;29(3):369–81.
17. Noguera Rodrigue A, Sancho Chust V, Medina Hernandez C, Jimenez Torres NV. Estabilidad y compatibilidad del Metamizol en Jeringa y mezclas intravenosas. Farm Hosp (Internet). Available from: <http://www.sefh.es/revistas/vol23/n2/230203.pdf>
18. DIPIRONA (Internet). Scribd. (cited 2014 Nov 5). Available from: <https://es.scribd.com/doc/112786320/DIPIRONA>
19. Guzmán RE. Medicamentos y embarazo (Internet). (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.portales-medicos.com/publicaciones/articulos/1017/5/Articulo-de-revision.-Medicamentos-y-embarazo>

DOXICICLINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01AA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antimicrobianos Tetraciclinas
NOMBRES COMERCIALES:	DOXICLOR®, ETIDOXINA®, LAROSIN®, VIBRAMICINA®
PRESENTACIÓN:	CAP 100 mg

DOSIS:

100 mg cada 12 h. En insuficiencia renal con TFG de 30 ml/min: 100 mg/24 h. En insuficiencia hepática no hay cambios en la dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Las tetraciclinas inhiben las síntesis de proteínas bacterianas al ligarse al ribosoma bacteriano (subunidad 30s) e impedir el arribo del ARNt en el complejo ARNm-ribosoma, de esta manera impide la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento. Bacteriostático con actividad contra gran variedad de gramnegativos y grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad contra hongos. Entre los grampositivos inhiben con gran actividad *S.pyogenes* y *S.pneumoniae*. Los gramnegativos como *H.influenzae* y *N.meningitidis* suelen ser sensibles a las tetraciclinas. Cualquier sepa de *Pseudomona aeruginosa* es resistente. En las bacterias gramnegativas ingresa por difusión pasiva a través de canales hidrófilos, mientras que en las bacterias grampositivas el mecanismo aún no es bien conocido.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	95 – 100%, principalmente en la parte proximal del intestino delgado, y una porción del antibiótico permanece en la luz del intestino modificando la flora intestinal. La absorción de las tetraciclinas disminuye por la ingestión concomitante de lácteos; geles de hidróxido de aluminio; sales de calcio, magnesio, hierro, zinc; y subsalicilato de bismuto.
Metabolismo:	Hepático, mediado por CYP3A4 a metabolitos inactivos.
Volumen Aparente de Distribución:	0,7 L/Kg.
Vida Media (T ½):	18 h. Unión a proteínas plasmáticas: 90%.
Eliminación:	Biliar y renal a concentraciones biológicamente activas.

RAM DESTACADAS:

Gastrointestinales >10%: Dispepsia, vómito, diarrea, úlcera esofágica. Pancreatitis (<1%). Eritema, prurito y reacciones cutáneas (1 – 10%). Decoloración dental y alteraciones óseas (1 – 10%), en pacientes menores de 9 años expuestos. Se ha descrito la posibilidad de inducir hepatotoxicidad (<1%). Síndrome de Fanconi tras el uso de tetraciclinas post-fecha de caducidad.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El uso concomitante de doxiciclina e inductores de enzimas microsomales hepáticas como barbitúricos disminuyen la vida media de la doxiciclina, esta interacción permanece hasta 2 semanas después de haber finalizado la administración del barbitúrico. Al igual que los barbitúricos la vida media de la carbamazepina puede verse reducida. Se ha reportado nefrotoxicidad con uso concomitante de metoxiflurano. Las tetraciclinas pueden influir en la absorción y producción de la vitamina K, además disminuye la actividad de la protrombina en plasma por lo que se debe tener cuidado con pacientes que reciben anticoagulación con warfarina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría D. Durante la segunda mitad del embarazo, las tetraciclinas pueden causar (debido a su potente capacidad quelante del calcio) decoloración permanente de los dientes, hipoplasia del esmalte dentario e inhibición del crecimiento óseo, especialmente el crecimiento lineal. Se ha aprobado su uso en una posible exposición al ántrax en periodo de gestación cuando otras alternativas no estén disponibles. Aunque la Academia Americana de Pediatría considera el uso de tetraciclina compatible con la lactancia materna, se recomienda precaución en el uso de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Majewski M. A current opinion on the safety and efficacy of doxycycline including parenteral administration – A review. *Pol Ann Med.* 2014 Jun;21(1):57–62.
2. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado JE, et al. *Quimioterapia. Fundamentos de farmacología en terapéutica.* Sexta ED. Celsus; p. 409–533.
3. González MA, Lopera WD, Arango Á. *Antibacterianos. Manual de terapéutica 2012-2013.* 15th ed. corporación para investigaciones biológicas; p. 97–134.
4. Pérez L, Moreno L, Lizasoain H, Moro P, Fernández PL. *Antibióticos aminoglucósidos. Tetraciclinas y cloranfenicol.* Velázquez *Farmacología Básica y Clínica.* Ed. Médica Panamericana; p. 825–40.
5. Arévalo J, Azaá JM, Balsa J, Berbel A, Contreras JD, Gaudó J., et al. *Antimicrobianos. Green Book Diagnóstico, Tratamiento Médico.* p. 2091–109.
6. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos.* Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw Hill Professional; 2005. p. 1173–201.
7. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug 1;58(2):256–65.
8. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A. Macrofilicidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2005 Jun 24;365(9477):2116–21.
9. Tahan V, Sayrak H, Bayar N, Erer B, Tahan G, Dane F. Doxycycline-induced ulceration mimicking esophageal cancer. *Cases J.* 2008;1(1):144.
10. Ocal S, Selçuk H, Korkmaz M, Unal H, Yilmaz U. Acute pancreatitis following doxycycline and ornidazole coadministration. *JOP J Pancreas.* 2010;11(6):614–6.
11. Nitya S, Deepa K, Mangaiarkkarsi A, Karthikeyan K. Doxycycline induced generalized bullous fixed drug eruption - A case report. *J Young Pharm JYP.* 2013 Dec;5(4):195–6.

ENALAPRIL

CLASIFICACIÓN ATC:	C009AA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
NOMBRES COMERCIALES:	BIOCRONIL®, BIOLAPRIL®, ENALBAY®, ENETIL®, RENITEC®, UNIPRIL®
PRESENTACIÓN:	TAB 5, 10, 20 mg

DOSIS:

En hipertensión: 5 – 40 mg día (cada 12 h). En insuficiencia cardíaca: 2,5– 20 mg cada 12 h.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
5 mg/día	10 – 40 mg/ día (2 dosis)	40 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El mecanismo de acción principal de este medicamento se basa en la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) tanto tisular como circulante que es la encargada de conversión de ANGIOTENSINA I a ANGIOTENSINA II y en consecuencia el bloqueo de la cascada RENINA-ANGIOTENSINA. La inhibición de la ECA disminuye la resistencia vascular periférica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica en diversos estados de hipertensión. El enalapril es un profármaco que se convierte por hidrólisis en su principio activo, el enalaprilato.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	70%, no es afectada por los alimentos.
Metabolismo:	Esterasas intestinales.
Volumen Aparente de Distribución:	1 – 2,4 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 60%.
Vida Media (T ½):	11 h.
Eliminación:	Renal.

RAM DESTACADAS:

El enalapril presenta un perfil de reacciones adversas similar al resto de IECA, siendo por lo general bien tolerado. Debido a la ausencia de grupo sulfhidrilo que aparece en el captopril, es menos probable que aparezcan reacciones adversas como las alteraciones del gusto, las reacciones cutáneas o la proteinuria. No obstante, como consecuencia de la larga duración de los efectos, el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal aguda es mayor comparado con el de otros IECA de acción rápida. La mayor parte de las reacciones adversas del enalapril son leves y transitorias, y desaparecen al suspender el tratamiento. No obstante, alrededor del 3% de los pacientes hipertensos y del 6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se han visto obligados a suspender el tratamiento por las reacciones adversas, especialmente

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

como consecuencia de la hipotensión, los vértigos, cefalea o erupciones cutáneas. La tos (>10%) puede disminuir con el manejo crónico del medicamento. Frecuente: Hiperpotasemia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los AINES pueden reducir el efecto hipotensor al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Bloqueo dual del eje renina-angiotensina como combinaciones con ALISKIRENO, otro IECA, o antagonista del receptor de angiotensina II se ha asociado con hiperkalemia, hipotensión y alteraciones en la función renal. Con en el litio se ha encontrado que en algunos individuos las concentraciones séricas del litio se aumentan en un 30%.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA (1er trimestre), categoría D de la FDA (2º y 3er trimestre). Durante el segundo y tercer trimestre de gestación el uso de enalapril está asociado con injurias fetales y neonatales como hipotensión, anuria y falla renal. Aunque no se han observado efectos adversos en el lactante, existe el riesgo de que se produzca hipotensión. Se recomienda evitar la utilización de enalapril o suspender la lactancia materna, a pesar de que la Academia Americana de Pediatría considera el enalapril compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Enalapril - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 9). Available from: <http://www.drugs.com/pro/enalapril-tablets.html> http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anexo:C%C3%B3digo_ATC_C09&oldid=65185032
2. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado JE, et al. Antihipertensivos. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta. Celsus; p. 75–86.
3. González Agudelo MA, Lopera Lotero WD, Arango Villa Á. Inhibidores de la enzima convertida de angiotensina (IECA). Manual de terapéutica 2012-2013. 15th ed. corporación para investigaciones biológicas; p. 239–42.
4. Ramos A. Cardiología. Compendio médico: herramientas para una efectiva práctica clínica. Alexander Ramos; 2008. p. 23–80.
5. García DJC, Cardiovascular SC de C y C, Olmos JA. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca. Texto de cardiología. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 712–29.
6. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; p. 389–404.
7. Brunton L, Lazo J, Parker K. Renina y Angiotensina. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Professional; 2005. p. 789–821.
8. Patiño NM. Biotransformación o metabolismo de fármacos. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 48–62.
9. Katzung B, Masters S, Trevor A. Fármacos antihipertensivos. Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition. McGraw Hill Professional; 2009. p. 167–89.
10. Patiño NM. Fármacos antihipertensivos. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 479–92.
11. Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity : A review. *Reprod Toxicol.* 2001 Sep;15(5):467–78.
12. Akat PB, Bapat TR, Murthy MB, Karande VB, Burute SR. Comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan and enalapril in patients of mild to moderate essential hypertension. *Indian J Pharmacol.* 2010 Jun;42(3):153–6.

Juan Manuel Pérez Agudelo

13. Cleland JG, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JI, et al. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985 Nov 9;291(6505):1309–12.
14. Arévalo Serrano J, Azaá Defez JM, Balsa Barro J, Berbel Garcia A, Contreras Sánchez JD, Gaudó Navarro J., et al. Hipertensión arterial. *Green Book Diagnóstico, Tratamiento Médico.* 186th–199th ed. p. 2091–109.
15. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.* McGraw Hill Professional; 2011. p. 424–31.
16. Hari P, Sahu J, Sinha A, Pandey RM, Bal CS, Bagga A. Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2013 Oct;50(10):923–8.
17. Enalapril Tablets - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 2). Available from: <http://www.drugs.com/pro/enalapril-tablets.html>
18. Muela Molinero A, Linares Torres P, Domínguez Carbajo AB, Olcoz Goñi JL. Hepatitis colestásica inducida por enalapril. *An Med Interna.* 2002 Sep;19(9):64–9.
19. Vallejo MS, Ruiz SV, Peralta Rodrigo, Pastor. Interacciones medicamentosas. *Tratado de Psicofarmacología.* Ed. Médica Panamericana; p. 88–102.
20. Al-Maawali A, Walfisch A, Koren G. Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician Médecin Fam Can.* 2012 Jan;58(1):49–51.

ENOXAPARINA

CLASIFICACIÓN ATC:	B01AB05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticoagulantes Parenterales – Heparinas Fraccionadas
NOMBRES COMERCIALES:	CLENOX® CLEXANE® ENOXAPAR®
PRESENTACIÓN:	SOL iny 20 mg/0,2 mL jeringa prellenada. SOL iny 40 mg/0,4 mL jeringa prellenada. SOL iny 60 mg/0,6 mL jeringa prellenada, SOL iny 80 mg/0,8 mL.

DOSIS:

Uso SC únicamente. Cirugía abdominal y trombosis venosa profunda 40 mg cada 24 h; dosis inicial 2 h prequirúrgico y continuar por 7 – 10 días. En el tratamiento pos fase inicial Infarto agudo de miocardio: 1 mg/Kg cada 12 h. En general para las principales indicaciones 1 mg/Kg cada 12 h; o 1,5 mg/Kg cada 24 h; la dosis única no debe exceder 180 mg. La enoxaparina profiláctica se administra por vía subcutánea 30 mg cada 12 h o 40 mg 1 vez al día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Anticoagulante con estructura de mucopolisacárido (glucosaminoglucano) sulfatado, formado por cadenas de 10 – 27 monosacáridos, con un peso molecular medio de 4,500 Daltons (3,500 – 5,500). La distribución del peso molecular es la siguiente: fracciones < 2000: < 20 %, fracciones de 2000 a 8000: > 68 % y fracciones > 8000: < 15 %. Se une a la antitrombina III, acelerando de esta forma la unión de esta proteína con algunos factores de coagulación, donde el factor IIa y Xa son los más afectados. Su acción anticoagulante se deriva de la inactivación de la trombina. La enoxaparina ha demostrado ser útil en el proceso trombótico bien establecido. A las posologías utilizadas para la profilaxis del tromboembolismo, la enoxaparina no influye negativamente de forma significativa sobre los parámetros globales de coagulación. No modifica la agregación plaquetaria ni la fijación del fibrinógeno sobre las plaquetas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	87 – 98%
Metabolismo:	Debido a su bajo peso molecular no sufre biotransformación metabólica hepática relevante (10%) y es eliminada rápidamente por la orina.
Volumen Aparente de Distribución:	0,1 L/Kg. 80% de unión a albúmina.
Vida Media (T _{1/2}):	4,5 h. En pacientes con enfermedad renal crónica la vida media se prolonga al igual que su actividad anticoagulante.
Eliminación:	Renal.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes: Sangre: (1 – 10%): (HEMORRAGIA). Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir, en cualquier localización, principalmente en presencia de factores de riesgo asociados: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia. (< 0,01%) Se han comunicado casos de hemorragias mayores, incluso retroperitoneales e intracraneales. Algunos de estos casos han sido letales. Raramente (0,01 – 0,1 %) se han notificado casos de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia intradural/epidural con los consecuentes daños neurológicos en diversos grados incluyendo la parálisis de remisión a largo plazo y permanente. TROMBOPENIA (1 – 10 %) algunos casos de trombocitopenia moderada, transitoria y ocasionalmente grave asociada con trombosis venosa o arterial. Se han comunicado casos aislados de trombocitopenia inmunoalérgica. En algunos casos la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de la extremidad. Locales: (1 – 10 %) (IRRITACION) local moderada, dolor y (HEMATOMA), así como (EQUIMOSIS) en el punto de inyección (dependientes de la técnica de inyección utilizada). En raros casos (0,01 – 0,1 %) pueden observarse nódulos duros en el lugar de la inyección.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Potenciales interacciones con medicamentos antiplaquetarios, fibrinolíticos, con anticoagulantes nuevos como dabigatran, rivaroxaban y apixaban, que llevan a aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas y plaquetarias.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo B. Varios estudios han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular no cruzan la placenta en ningún trimestre de gestación, y estas son tan efectivas como la heparina no fraccionada para la tromboprolifaxis, además tienen menos riesgo de hemorragia. Si es posible el fármaco debe suspenderse 24 h antes del parto a fin de minimizar el riesgo de hemorragia posparto. No se sabe si la enoxaparina se excreta en la leche humana, en las madres durante el periodo de lactancia. Por tanto, en este periodo, las madres no deben proceder a la lactancia materna, si están bajo tratamiento con enoxaparina.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN: SC únicamente.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

No aplica, jeringa prellenada (precargada).

REFERENCIAS

1. Beledo JF, Simón JAA, Martínez ÁM. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. Farmacología humana. Elsevier Health Sciences Spain; 2013. p. 725–46. 2.
2. González Agudelo MA, Lopera Lotero WD, Arango Villa Á. Anticoagulantes heparinoides. Manual de terapéutica 2012-2013. 15th ed. corporación para investigaciones biológicas; p. 384–7.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

3. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado JE, et al. Anticoagulantes. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta. Celsus; p. 378–81.
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Professional; 2005. p. 1467–88.
5. Katzung B, Masters S, Trevor A. Fármacos utilizados en trastornos de la coagulación. Basic and Clinical Pharmacology 12/E. McGraw Hill Professional; 2012. p. 587–603.
6. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Farmacología de la trombosis y la hemostasia. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; p. 763–90.
7. Gomes M, Ramacciotti E, Litinas E, Fareed J. Concerns on generic enoxaparin use in acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol. 2010 Oct;95(4):551–2.
8. Frydman A. Low-Molecular-Weight Heparins: An Overview of their Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Metabolism in Humans. Pathophysiol Haemost Thromb. 1996;26(2):24–38.
9. Medigraphic. Profilaxis de la trombosis venosa profunda con enoxaparina en pacientes con fracturas mayores de las extremidades inferiores. Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología. Medigraphic; 1998. p. 391–8.
10. Vega S J, Martínez R G, Goecke S H. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? Rev Médica Chile. 2010 Apr;138(4):487–95.
11. Goldman L, Schafer AI. Tratamiento antitrombótico. Cecil y Goldman, 24a Ed : tratado de medicina interna. Elsevier España; 2013. p. 173–9.
12. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999 Nov;181(5):1113–7.
13. Enoxaparin Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 2). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/enoxaparin-side-effects.html>
14. Seco-Melantuche R, Delgado-Sánchez O, Álvarez-Arroyo L. (Incidence of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients). Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp. 2013 Feb;37(1):27–34.
15. Trejo I. C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuad Cir. 2004 Dec;18(1):83–90.
16. Katsourakis A, Noussios G, Kapoutsis G, Chatzitheoklitos E. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis: a case report. Case Rep Med. 2011;2011:857391.

ERGOTAMINA/CAFEÍNA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02CA52
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Ergóticos y Xantinas
NOMBRES COMERCIALES:	MIGRADORIXINA®, ERGOBEN®, CAFERGOT®
PRESENTACIÓN:	Spray nasal 9 mg/ml, COMP o TAB de 1 mg (Ergotamina) + 100 mg (Cafeína).

DOSIS:

VO: 1 mg (Ergotamina) cada 30 a 60 minutos, sin pasar de 6 mg en un mismo día, o de 10 mg por semana. Inhalado: una inhalación (0,36 mg) a la aparición del ataque para repetir a necesidad cada 5 min, sin pasar de 6 inhalaciones en 24 horas, ni de 15 en una semana.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La ergotamina es un potente agonista α_1 adrenérgico con efectos estimulantes directos sobre el musculo liso de los vasos sanguíneos craneales y periféricos. Produce depresión de los centros vasomotores centrales. Tiene propiedades de antagonismo serotoninérgico. La cafeína también es un vasoconstrictor craneal, se añade para mejorar aún más el efecto vasoconstrictor sin necesidad de incrementar las dosis de ergotamina. Las propiedades farmacológicas de ergotamina son extremadamente complejas; algunas de sus acciones no están relacionados entre sí, e incluso antagónicas. El fármaco tiene actividad agonista parcial y actividad antagonista triptaminérgica, dopaminérgica y adrenérgica alfa, dependiendo de su sitio de acción. Se comporta de manera adicional como un estimulante uterino altamente activo.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	2% - 5%, en general su absorción es pobre pero mejora con la adición de cafeína.
Metabolismo:	Hepático. La ergotamina ha demostrado inhibir CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	2 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	2,7 h y 21 h (Comportamiento bifásico). La vida media de eliminación plasmática de la Cafeína es aproximadamente de 3,5 horas.
Eliminación:	Biliar

RAM DESTACADAS:

Náuseas, vomito, inquietud, mareos, dificultad para dormir, dolores musculares, ergotismo, prurito y parestesias. Cardiovasculares (>10%) incluyen hipertensión, taquicardia, bradicardia, angustia precordial, dolor en el pecho y la enfermedad valvular.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El uso concomitante con TRIPTANES, especialmente SUMATRIPTAN no debería ser administrado en las 24 horas siguientes después de consumir ergotamina. Su combinación está relacionada con episodios vasoespásticos al igual que con propranolol. La coadministración con potentes inhibidores de CYP3A4 (ritonavir, nelfinavir, eritromicina, claritromicina) se han asociado a intoxicación aguda con ergóticos. La nicotina puede potenciar la vasoconstricción en algunos pacientes.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo X. Debido a que limitada experiencia publicada con ergotamina durante la lactancia, podría causar efectos adversos importantes en el lactante, la mayoría de las autoridades consideran que la ergotamina no debe ser utilizada en el periodo de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Rostoff P, Gajos G, Latacz P, Wozniczko M, Matysek J, Piwowarska W. Ergotamine-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and clinical significance. *Int J Cardiol.* 2010 May 14;141(1):111–4.
3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacos que modifican la actividad simpática. *Farmacología humana.* 6° ed. Masson; 2014. p. 268–9;
4. M CAI, Mejia GI, M TM, Gonzalez JF. Antimigrañosos. *Fundamentos de farmacología en terapéutica.* 6° ed. Postergraph; 2014. p. 237–9.
5. Compound Summary for CID 8223 (Internet). <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ergotamine#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>
6. Cafergot, Migergot (caffeine and ergotamine (oral/rectal)) Drug Side Effects, Interactions, and Medication Information on eMedicineHealth. (Internet). eMedicineHealth. (cited 2014 Nov 8). Available from: http://www.emedicinehealth.com/drug-caffeine_and_ergotamine_oralrectal/article_em.htm
7. Ergotamine and Caffeine - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugs.com/pro/ergotamine-and-caffeine.html>
8. Cafergot Ergotamine tartrate 1 mg and Caffeine 100 mg Tablets (Internet). 2014. Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/cafergottab.pdf>
9. Ergotamine and Caffeine (Ergotamine Tartrate / Caffeine) - Description and Clinical Pharmacology (Internet). Druglib.com. Available from: http://www.druglib.com/druginfo/ergotamine-and-caffeine/description_pharmacology/
10. CAFERGOT® (Internet). Available from: [http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20C\)/CAFERGOT.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20C)/CAFERGOT.html)
11. ERGOTAMINE/CAFFEINE - ORAL side effects, medical uses, and drug interactions. (Internet). MedicineNet. (cited 2014 Nov 8). Available from: http://www.medicinenet.com/ergotamine_with_caffeine-oral/article.htm
12. Ayarragaray JEF. Ergotism: A Change of Persepective. *Ann Vasc Surg.* 2014 Jan;28(1):265–8.
13. Zapalska-Pozarowska K, Szponar J, Górska A, Niewiedziół M. (Ergotamine poisoning: a case study). *Przegląd Lek.* 2012;69(8):627–8.
14. Cafergot (Ergotamine Tartrate and Caffeine) Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.rxlist.com/cafergot-drug.htm>

ESPIRONOLACTONA

CLASIFICACIÓN ATC:	C03DA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Diurético antagonista de receptores de aldosterona
NOMBRES COMERCIALES:	ALDACTONE®, KESPIRONA®
PRESENTACIÓN:	TAB 25, 50 y 100 mg

DOSIS:

Insuficiencia cardiaca, Hipertensión (asociado a otro antihipertensivo): 25 – 50 mg/día.
Ascitis y aldosteronismo 100 a 400 mg/día.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
25 mg/día	50 – 100 mg/día	400 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Diurético ahorrador de potasio con estructura esteroidea. Es antagonista específico de la aldosterona, actuando principalmente a través de la unión competitiva a los sitios específicos de intercambio de sodio/potasio dependientes de aldosterona del receptor en el túbulo con-torneado distal renal. Causa un incremento en las cantidades de sodio y agua excretadas, mientras retiene potasio. Adicionalmente ha demostrado una ligera acción antihipertensiva, que parece estar relacionada con su capacidad para inhibir los efectos de la aldosterona en el músculo liso arteriolar. Inhibe la biosíntesis de la aldosterona adrenocortical en pacientes con hiperaldosteronismo primario, de modo que la corrección de la hipopotasemia y de la hipertensión en estos pacientes es presuntivo de diagnóstico en hiperaldosteronismo primario. En pacientes con hiperaldosteronismo secundario con edema actúa como diurético. Se han puesto de manifiesto ciertas propiedades antifibrogénicas de la espironolactona en el músculo cardiaco, resultando eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca al disminuir la masa ventricular y mejorar tanto la función sistólica como la diastólica.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>90%
Metabolismo:	Hepático CYP3A4, con la generación de metabolitos activos e inactivos. Algunos de los metabolitos poseen actividad anti-androgénica. Las vías metabólicas de la espironolactona son complejas.
Volumen Aparente de Distribución:	10 – 18 L/Kg. 90% de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T ½):	1,4 h.
Eliminación:	Es excretada en la orina y en las heces en forma de metabolitos. La acción renal de una sola dosis alcanza su punto máximo después de 7 h, y su actividad persiste por al menos 24 h.

RAM DESTACADAS:

20 – 80% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Metabólicas/endocrinas: (1 -10%: HIPERPOTASEMIA particularmente en pacientes con alteración de la función renal, diabéticos o tratados con suplementos de potasio, HIPONATREMIA en menor grado que las tiazidas, ACIDOSIS METABOLICA. Genitourinarios: >10%: con dosis de 200 mg/día: MASTALGIA, GINECOMASTIA 6 – 7% con dosis de 50 mg/día, hasta el 50% con dosis de 150 mg/día, generalmente remitió tras la interrupción del tratamiento. IMPOTENCIA SEXUAL con dosis superiores a 100 mg/día y en tratamientos prolongados, TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL. Se han comunicado casos de AMENORREA en pacientes tratadas con 100 - 200 mg/día durante más de un mes.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Digoxina, sales o suplementos de potasio, warfarina, AINES, heparinas, litio, narcóticos, IECAs, corticosteroides, alcohol y barbitúricos, potencian las reacciones adversas cardiovasculares y metabólicas de la espironolactona.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo C. La canrenona (metabolito de la espironolactona) se excreta en leche materna, recibiendo el lactante un máximo estimado del 0,2 de la dosis materna diaria. Los posibles efectos en el recién nacido son desconocidos, no obstante, la Academia Americana de Pediatría considera su uso compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. INVIMA - Consulta de registro sanitario (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2. Drugbank.ca (Internet). Drugbank.ca. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00421>
3. Mejia GI, Gonzalez JF. Diuréticos. Fundamentos de farmacología en terapeutica. 6°ed. CELSUS; 2014. p. 92–3.
4. Aldactone (Spironolactone) Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.rxlist.com/aldactone-drug.htm>
5. Spironolactone: Uses, Dosage, Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/spironolactone.html>
6. Formulario Nacional de Medicamentos (Internet). Available from: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=512>
7. Spironolactone (Oral Route) (Internet). MayoClinic.org. Available from: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/spironolactone-oral-route/before-using/drg-20071534>
8. Schrier RW. INDICATIONS FOR DIURETIC DRUGS. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2140–2.
9. Aldosterone Antagonists in the Treatment of Heart Failure (Internet). Medscape. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/521319_4
10. Spironolactone (Internet). EMC. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24181/SPC>
11. Hargovan M, Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension: current status and future possibilities. JRSM Cardiovasc Dis (Internet). 2014 Feb 5 (cited 2014 Nov 6);3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930157/>
12. Vademecum (Internet). www.iqb.es. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e024.htm>

Juan Manuel Pérez Agudelo

13. spironolactone, Aldactone: Drug Side Effects and Dosing (Internet). MedicineNet. (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.medicinenet.com/spironolactone/article.htm>
14. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013 Dec 18;6:1–13.
15. WebMD (Internet). webmd.com. Available from: <http://www.webmd.com/drugs/2/drug-6288/spironolactone-oral/details#side-effects>
16. Aldactone (spironolactone) Drug Side Effects, Interactions, and Medication Information on eMedicineHealth. (Internet). eMedicineHealth. (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.emedicinehealth.com/drug-spironolactone/article_em.htm
17. Vademecum.es (Internet). Available from: <http://vademecum.es/principios-activos-espironolactona-C03DA01>
18. Spironolactone Interactions (Internet). eMedTV: Health Information Brought To Life. (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://hypertension.emedtv.com/spironolactone/drug-interactions-with-spironolactone.html>
19. Spironolactone (Internet). Available from: <http://www.medindia.net/education/familymedicine/pharma-spiro-nolactone.htm>

ESTRÓGENOS CONJUGADOS

CLASIFICACIÓN ATC:	G03CA57
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Estrógenos naturales y semisintéticos
NOMBRES COMERCIALES:	CLIMATROL E®, ESTERMAX®, FEVENY®, PREMARIN®, SUPLESTROL®
PRESENTACIÓN:	COMP recubierto o TAB 0,3 mg – 0,625 mg. CREMA VAGINAL 0,625 mg/g. POLVO ESTÉRIL INYECTABLE.

DOSIS:

Tratamiento de síntomas vasomotores, atrofia vulvar y vaginal y para prevención de osteoporosis postmenopáusicas: Empezar con dosis mínima efectiva: 0,3 mg/día, en régimen continuo o en ciclos de 25 días con 5 días sin administrar. Tratamiento paliativo de cáncer de seno 10 mg/día en tres tomas diarias.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Hormona sexual con actividad estrogénica. En mujeres postmenopáusicas u ovariectomizadas amortigua los cambios metabólicos y sus síntomas, asociados con la pérdida de la función ovárica. Actúa sobre receptores intracelulares específicos (similares a los de otras hormonas sexuales), induciendo la producción de ciertas proteínas a través de la síntesis de ARNm a partir de ADN. Genera feedback negativo que disminuye la secreción de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo, reduciendo la secreción de hormona folículo estimulante y luteinizante en la hipófisis.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	12%
Metabolismo:	Hepático. Especialmente vía CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	3,5 L/Kg. Los estrógenos circulan en la sangre unidos extensamente a la globulina fijadora de estrógenos y parcialmente a la albúmina.
Vida Media (T _{1/2}):	7,4 h
Eliminación:	Estradiol, estrona, estriol y se excretan en la orina, junto con glucurónido y sulfato conjugados. Los estrógenos exógenos se metabolizan en la misma manera que los estrógenos endógenos.

RAM DESTACADAS:

Los acontecimientos adversos comunicados en más del 10% de los pacientes son: tensión y dolor en los pechos, reacciones en el lugar de aplicación (principalmente eritema leve con el parche), dismenorrea, sangrado irregular y cefalea. Cardiovascular: (<1%): HIPERTEN-

SION ARTERIAL, EDEMA MALEOLAR. <0.1%: TROMBOEMBOLISMO VENOSO. Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno/progestágeno, como, trombosis venosa profunda de piernas o pelvis y embolismo pulmonar es más frecuente en las pacientes tratadas con THS que entre las no tratadas, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular ictus. Gastrointestinales: 1-10%: NAUSEAS, DISPEPSIA, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL. <1%: VOMITOS, FLATULENCIA. <0.01%: PANCREATITIS. Hepatobiliares: <0.1%: Enfermedad de la vesícula biliar, LITIASIS BILIAR. <0.01%: ICTERICIA COLESTATICA. Sistema nervioso: >10%: CEFALEA. 1 – 10%: DEPRESION, NERVIOSISMO, ALTERACIONES DEL HUMOR, INSOMNIO. <1%: MIGRAÑA, VERTIGO, PARESTESIA, ALTERACIONES DE LA LIBIDO. <0.01%: Comunicados casos de aumento del riesgo de DEMENCIA en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos. Aumento del riesgo de carcinoma endometrial y de mama <0,1%, trastornos de la coagulación y riesgo cardiovascular.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los estrógenos son inhibidores enzimáticos, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de determinados fármacos. Existen evidencias clínicas de la interacción con los siguientes: Antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, benzodiacepinas de metabolismo hepático, corticosteroides, teofilina y ciclosporina. Existen evidencias clínicas de interacción de estrógenos con otros medicamentos, por diferentes mecanismos de acción: Antibacterianos de amplio espectro (ampicilina, tetraciclinas): posible disminución de la actividad del estrógeno, por disminución de su reabsorción al destruirse la flora intestinal. Antihipertensivos: posible inhibición del efecto antihipertensor debido al efecto hipertensor intrínseco de los estrógenos. Antidiabéticos: posible disminución de la acción antidiabética, debido a un efecto hiperglucemiante de los estrógenos. Anticoagulantes: posible alteración de la actividad de los anticoagulantes, resultado del balance entre los efectos procoagulante y anticoagulante que poseen los estrógenos. La eficacia de los estrógenos puede ser reducida por fármacos que provoquen una inducción de su metabolismo hepático. Existen evidencias clínicas de esta interacción con los siguientes: Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), griseofulvina y rifampicina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría X de la FDA. Los estrógenos durante el embarazo tienen potencial teratógeno demostrado. Se ha descrito un síndrome conocido como VACTERL, nombre que agrupa las iniciales de los tipos de malformaciones a las que pueden dar lugar: vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, radiales y renales. Este síndrome aparece con una frecuencia del 0,1% de los fetos expuestos. Este medicamento es excretado en cantidades apreciables con la leche materna. La administración de estrógenos en madres lactantes se ha asociado con disminución de la cantidad calidad de leche materna. A causa del potencial de serias reacciones adversas en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

En 5 ml de agua estéril para 5,0 ml de solución a 5 mg/ml. Agitar con cuidado.

ADMINISTRACIÓN: IM – IV.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: Debe ser usado inmediatamente después de ser reconstituido.

Diluido: Uso inmediato.

REFERENCIAS

1. WHOCC - ATC/DDD Index (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G03CA57&showdescription=yes
2. Premarin coated tablet 0,625 mg (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.vademecum.es/equivalencia-lista-premarin+coated+tablet+0.625+mg-mexico-g03ca57-mx-B-19_1
3. Premarin (estrogens conjugated) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/premarin-estrogens-conjugated-342771>
4. Premarin (Conjugated Estrogens) Drug Information: Indications, Dosage and How Supplied - Prescribing Information at RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/premarin-drug/indications-dosage.htm>
5. DrugBank: Conjugated Estrogens (DB00286) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00286>
6. Complete Estrogens, Conjugated (Synthetic A or B) information from Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/ppa/estrogens-conjugated-synthetic-a-or-b.html>
7. Biologic and Pharmacologic Principles of ET for Menopause: Pharmacology: Not All Estrogens Are the Same (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/523196_4
8. Premarin (Conjugated Estrogens) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/premarin-drug/clinical-pharmacology.htm>
9. Estrogens, Conjugated Monograph for Professionals - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/estrogens-conjugated.html>
10. Side Effects of Premarin (Conjugated Estrogens) Drug Center - RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/premarin-side-effects-drug-center.htm>
11. Nocturnal Leg Cramps - American Family Physician (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.aafp.org/afp/2012/0815/p350.html>
12. Increased Risk of Endometrial Carcinoma among Users of Conjugated Estrogens — NEJM (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197512042932303>
13. Estrógenos conjugados (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-estr%F3genos+conjugados-g03ca57>
14. Curb J, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10;166(7):772–80.
15. Postmenopausal Estrogen Therapy: Route of Administration and Risk of Venous Thromboembolism - ACOG (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Postmenopausal-Estrogen-Therapy>

ETINILESTRADIOL – LEVONORGESTREL

CLASIFICACIÓN ATC:	G03AB03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticonceptivo hormonal sistémico
NOMBRES COMERCIALES:	ACTIVA®, ANULETTE®, AMESTRAL®, DIGENTIL®, LINDELLA®, MICROGYNON®, MINIPIL®, NEOGYNON®, NORDETTE®, NORVETAL®, SINOVUL®
PRESENTACIÓN:	COMP recubiertos 0,15 mg + 0.03 mg, 0,25 mg + 0,05 mg ó 0,1 mg + 0,02 mg (Levonorgestrel + Etinilestradiol).

DOSIS:

Un comprimido diario durante 21 días a partir del primer día del ciclo menstrual. Un descanso de 7 días en el cuál se presentará el sangrado menstrual y luego de los cuales el tratamiento se reanuda normalmente.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Supresión de gonadotropinas logrando inhibición de la ovulación (efecto anovulatorio); genera cambios en el moco cervical que dificultan la entrada de los espermatozoides hacia el útero, y cambios en el endometrio que disminuyen la probabilidad de implantación, para la prevención del embarazo.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	Para etinilestradiol 48%. Para levonorgestrel es 100%.
Metabolismo:	Hepático. Etinilestradiol es hidroxilado por CYP3A4 mayormente, convirtiéndose en un 90% en 2-Hidroxietinilestradiol. Levonorgestrel no tiene primer paso hepático.
Volumen Aparente de Distribución:	3,8 L/Kg: Etinilestradiol – 1,8 L/Kg: Levonorgestrel
Vida Media (T _{1/2}):	40 h para Etinilestradiol – 30 h para Levonorgestrel
Eliminación:	Hepática por conjugación.

RAM DESTACADAS:

Digestivas: >10%: DOLOR ABDOMINAL, NAUSEAS; 1-10% VOMITOS, DIARREA. Neurológicas/psicológicas: >10% CEFALEA; 1 – 10% MAREO. Aparato reproductor y mama: >10% HEMORRAGIA no relacionada con la menstruación; frecuentes 1 – 10% TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL, con retraso en la menstruación superior a 7 días, hemorragias irregulares y AUMENTO DE LA SENSIBILIDAD MAMARIA. Dermatológicas: <0,01% ERUPCIONES EXANTEMATICAS, PRURITO, URTICARIA, EDEMA CUTANEO. Generales: >10% ASTENIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Antipsoriásicos, antiretrovirales, antifúngicos, pueden disminuir los niveles sanguíneos y eficacia de Etinilestradiol Levonorgestrel por inducción metabólica. Tizanidina puede causar síncope, es necesario modificar las dosis. Griseofulvina disminuye los efectos de etinilestradiol levonorgestrel y aumenta la incidencia de desórdenes hematológicos. Fumar aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes que consumen etinilestradiol levonorgestrel.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría X de la FDA. Los estudios en animales de experimentación han mostrado que dosis muy elevadas de progestágenos pueden causar virilización en fetos hembras. El levonorgestrel se excreta con la leche. Se desconoce las consecuencias que podría tener para el lactante. Se recomienda tomar el levonorgestrel inmediatamente después de una toma, y evitar la lactancia tras su administración. Se desconoce cuántos días puede aparecer levonorgestrel en leche. Podría ser recomendable proceder a extraerse la leche antes de tomar levonorgestrel, y congelarla para usarla en los días posteriores.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Ethinylestradiol 30 microgram / Levonorgestrel 150 microgram tablets - blood clotting - eMC Medicines Guides (Internet). eMC Medicine Guides. 2014 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.medicines.org.uk/guides/ethinylestradiol~levonorgestrel/blood%20clotting>
2. Seasonique (Levonorgestrel, Ethinyl Estradiol) Drug Information: Medication Guide and Patient Information - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.rxlist.com/seasonique-drug/medication-guide.htm>
3. Levonorgestrel + etinilestradiol | PR Vademecum México (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=4518>
4. Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugs.com/pro/levonorgestrel-and-ethinyl-estradiol.html>
5. LEVONORGESTREL AND ETHINYL ESTRADIOL – Dailymed (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7d82aa5d-ae9-4c72-9b9b-af7adad21f4c>
6. DrugBank: Ethinyl Estradiol (DB00977) (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00977>
7. DrugBank: Levonorgestrel (DB00367) (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00367>
8. Alesse (Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at RxList (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.rxlist.com/alesse-drug/clinical-pharmacology.htm>
9. Wang B, Sanchez RI, Franklin RB, Evans DC, Huskey S-EW. THE INVOLVEMENT OF CYP3A4 AND CYP2C9 IN THE METABOLISM OF 17 α -ETHINYLESTRADIOL. Drug Metab Dispos. 2004 Nov 1;32(11):1209–12.
10. Ethinylestradiol (PIM 221) (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: [http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim221.htm#SectionTitle:6.4 Metabolism](http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim221.htm#SectionTitle:6.4%20Metabolism)
11. Levonorgestrel-Only Dosing Strategies for Emergency Contraception: Pharmacokinetic Data (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/552161_2

FLUCONAZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	J02AC01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antifúngicos: Triazoles sintéticos
NOMBRES COMERCIALES:	BATEN®, CIPLAFLUCON®, DIFLUCAN®, FARZUL®, FLUCIFEM®, FLUCOBAY®, FUNEX®, FUZOL PAULY®, CIPLAFLUCOL®, PRITENZOL®, TAVOR®, TERGONIL®
PRESENTACIÓN:	CAP 150 y 200 mg, SUSP 50 mg/5 mL, COMP recubierto 200 mg, SOL para perfusión 200 mg/100 mL.

DOSIS:

La posología en adultos se indica en la siguiente tabla.

CONDICIÓN O PATOLOGÍA	POSOLOGÍA
Candidiasis orofaríngea	200 mg el primer día. 100 mg/día como mantenimiento durante al menos dos semanas.
Candidiasis esofágica	200 mg el primer día. 100 – 400 mg/día por al menos tres semanas.
Candidiasis sistémica	400 mg/día.
Candidiasis vaginal	Monodosis oral de 150 mg.
Infecciones del tracto urinario y peritonitis	50 – 200 mg/día dos – tres semanas.
Meningitis criptocócica	400 mg el primer día. 200 mg/día como mantenimiento durante 10 - 12 semanas después de que el cultivo de líquido cefalorraquídeo sea negativo.
Profilaxis de pacientes con trasplante de médula ósea	400 mg/día antes de la granulopenia y 7 días después de que el recuento de neutrófilos sea mayor a 1000 por mL.

Niños: dosis inicial de 3 – 6 mg/Kg, seguida de 3 mg/Kg diarios durante 4 semanas como máximo.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Impide la conversión de lanosterol a ergosterol, alterando la permeabilidad de la membrana del hongo. Impide la transformación de la forma levaduriforme a micelial. Inhibidor altamente selectivo del citocromo P450 fúngico. La mayoría de los hongos muestran in vivo sensibilidad a fluconazol superior a la que muestran in vitro. Fluconazol ha demostrado ser activo en micosis oportunistas, tales como infecciones por *Cándida* spp., entre las que se incluyen candidiasis sistémicas en animales inmunocomprometidos; infecciones por *Cryptococcus neoformans*, entre las que se incluyen infecciones intracraneales; infecciones por *Microsporium* spp., e infecciones por *Trichophyton* spp. Ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, entre las que se incluyen infecciones por *Blastomyces dermatitidis*; infecciones por *Coccidioides immitis*,

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

incluyendo infección intracraneal; e infecciones por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos. Se han comunicado casos aislados ocasionales de *Cándida albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con SIDA recibiendo tratamientos prolongados. Como con anfotericina B y cualquier otro fármaco antiinfeccioso, pueden aparecer casos aislados resistentes a un tratamiento específico especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%. La absorción por vía oral no se ve afectada por la ingesta conjunta de alimentos. Debido a su alta biodisponibilidad, la mayor parte de los pacientes pueden ser tratados por vía oral con un ahorro importante de recursos.
Metabolismo:	Hepático, Fluconazol se comporta como inhibidor de las isoenzimas CYP2C9 – 2C19 y, sólo en altas dosis, a los compuestos metabolizados por CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	0,7 L/Kg. 11 – 12 % de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	20 – 50 h.
Eliminación:	Renal, 70% de la dosis sin modificar.

RAM DESTACADAS:

Sistema Nervioso Central y Periférico (1 – 10%): CEFALEA. Con menor frecuencia, MAREO. Muy rara vez, CONVULSIONES. Dermatológicas: ERUPCIONES EXANTEMÁTICAS, ALOPECIA, DERMATITIS EXFOLIATIVA, incluyendo, muy rara vez, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON. Gastrointestinal: DOLOR ABDOMINAL , DIARREA , FLATULENCIA , NAUSEAS , DISPEPSIA , VOMITOS . Hepatobiliar: HEPATOTOXICIDAD , INCREMENTO DE LOS VALORES DE FOSFATASA ALCALINA , HIPERBILIRRUBINEMIA , INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS , INSUFICIENCIA HEPÁTICA , HEPATITIS . Sangre y linfático: LEUCOPENIA, incluyendo NEUTROPENIA y AGRANULOCITOSIS, TROMBOPENIA. Inmunológicas: ANAFILAXIA incluyendo angioedema, edema facial, prurito. Metabólico/Nutricional: HIPERCOLESTEROLEMIA. En algunos pacientes, particularmente en aquellos que presentan enfermedades graves subyacentes tales como cáncer o SIDA, se han observado, durante el tratamiento con fluconazol y fármacos similares, alteraciones en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalías hepáticas, aunque su significado clínico y su relación con el fármaco es dudosa.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Como inhibidor de citocromo P450 (CYP), puede alterar el metabolismo de: Amiodarona, clopidogrel, digoxina, glibenclamida y warfarina. En combinación con estatinas puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad y rhabdomiolisis. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Aumentan la degradación del fluconazol los inductores enzimáticos: fenitoína y carbamazepina. Antidepresivos tricíclicos: se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos del antidepresivo, con potenciación de su toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Este medicamento se excreta con la leche materna en cantidades similares a las plasmáticas. A causa de los posibles efectos adversos en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN:

VO – IV. 200 mg/hora máximo. Como infusión intravenosa continua.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

SSN – DAD – Dextrosa 20 % - LR - Bicarbonato de sodio al 2%

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: 24 – 72 h a 25 °C.

REFERENCIAS

1. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. ATC drugs classification. Pharmaceutical online database. (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://atc.thedrugsinfo.com/?id=2760&name=j02ac01>
2. Fluconazole - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/pro/fluconazole.html>
3. Fluconazol (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-fluconazol-j02ac01>
4. Hunt-Fugate AK, Hennessey CK, Kazarian CM. Stability of fluconazole in injectable solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1993 Jun;50(6):1186–7.
5. Diflucan (fluconazole) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/diflucan-fluconazole-342587>
6. Fluconazol 2mg /mL - Vía de administración y dosificación: (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.fresenius-kabi.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=333%3Afluconazol-200mg-100mg&catid=69%3Aanti-infectivos&Itemid=542&limitstart=11
7. RxMed: Pharmaceutical Information - DIFLUCAN-150 (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: [http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-%20D\)/DIFLUCAN-150.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-%20D)/DIFLUCAN-150.html)
8. DrugBank: Fluconazole (DB00196) (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00196>
9. Fluconazole Pfizer (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=575>
10. DeMuria D, Forrest A, Rich J, Scavone JM, Cohen LG, Kazanjian PH. Pharmacokinetics and bioavailability of fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Oct;37(10):2187–92.
11. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Fluconazole in Humans. *Clin Infect Dis.* 1990 Mar 1;12(Supplement 3):S318–26.
12. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994 Apr 1;13(4):325–9.
13. Amiodarone and fluconazole Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/amiodarone-with-fluconazole-167-0-1096-0.html>

FLUOXETINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N06AB0301 – N06AB0302
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidepresivos, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS).
NOMBRES COMERCIALES:	ANSIDEP®, ANSILAN®, DEPREXIN®, DIZPAZIL®, FLUTIN®, FUCOV®, MOLTOBEN®, PRAGMATEN®, PRESENTINA®, PROZAC®, SALTIPAX®, XETINAX®, ZEIMER®, ZEPAX®
PRESENTACIÓN:	JAR 20 mg/5 ml, CAP y TAB 20 mg, CAP gastrorresistente 90 mg, SOL oral 10 mg/mL, TAB 10 mg.

DOSIS:

Adultos: Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): dosis inicial 20 mg/día, dosis de mantenimiento: 20 a 60 mg/día en una o dos dosis. Se comienza con 20 mg/día, si no hay efecto luego de 2 semanas, elevar gradualmente hasta 60 mg/día. Si no hay mejoría dentro de las 10 semanas, reconsiderar el tratamiento. Si es efectivo, mantener > 10 semanas. Se ha demostrado que no es efectivo a largo plazo (más de 24 semanas). Bulimia: 60 mg/día, no demuestra eficacia más de 3 meses. Depresión leve a moderada dosis inicial 10 mg/día, se puede elevar hasta 20 mg/día, si hay respuesta, reevaluar tras 6 meses de tratamiento; si no responde tras 9 semanas, reconsiderar tratamiento. Depresión grave: 20 mg/día, aumentar según respuesta hasta un máximo de 60 mg/día, duración mínima: 6 meses. Desorden del pánico: dosis inicial: 10 mg, luego de una semana debe aumentar hasta 20 mg/día. Dosis de mantenimiento: 20 – 60 mg/día. Niños: Depresión: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 7 años. 8 – 18 años: dosis inicial 10 – 20 mg/día, luego de una semana debe aumentar a 20 mg/día. En niños de bajo peso debe mantenerse en 10 mg/día y subir solo si el tratamiento es ineficaz. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): 7 – 18 años: dosis inicial 10 mg/día. Si el niño tiene sobrepeso, tras dos semanas debe aumentarse la dosis a 20 mg/día, si el tratamiento es insuficiente, pueden usarse dosis de hasta 60 mg/día. Si hay bajo peso, el aumento de dosis debe reconsiderarse tras varias semanas de tratamiento y no debe ser mayor a 30 mg/día. En caso de daño hepático, los cambios de dosis deben ser realizados tras 2 a 3 semanas de tratamiento.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La fluoxetina es un inhibidor de la recaptación presinápticas de serotonina. Bloquea la bomba de recaptación en la membrana neuronal, mejorando la unión de la serotonina sobre los auto-receptores 5HT-1A. Se busca prolongar el efecto de la serotonina para reforzar la transmisión neuronal serotoninérgica. Tiene muy poca afinidad hacia los receptores colinérgicos (M), y carece de actividad significativa sobre los receptores adrenérgicos (alfa y beta), dopaminérgicos (D), histaminérgicos (H) y otros neurotransmisores, por lo que apenas presenta actividad anticolinérgica y sedante.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: 60 – 85%

Metabolismo:	Hepático: La fluoxetina se metaboliza extensamente en el hígado a norfluoxetina. El metabolito activo sólo identificado, norfluoxetina, está formado por la desmetilación de la fluoxetina. La principal vía de eliminación parece ser el metabolismo hepático en metabolitos inactivos excretados por el riñón. <u>Variabilidad en el metabolismo</u> : Un subconjunto (aproximadamente 7%) de la población presenta reducción de la actividad de CYP2D6, estas personas se conocen como metabolizadores lentos (PM). En un estudio con enantiómeros etiqueta y etiqueta administrados en forma de racemato, estos individuos metabolizan fluoxetina a un ritmo más lento y por lo tanto consiguen mayores concentraciones del medicamento.
Volumen Aparente de Distribución:	20 – 45 L/Kg. 95 % de unión a proteínas séricas.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	2 – 3 días (administración aguda); 4 – 6 días (crónica).
Eliminación:	Excreción de metabolitos inactivos por el procesamiento hepático.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (>10%) cefalea, insomnio, somnolencia, sueños vívidos, náuseas, vomito, dolor abdominal, cambios en el apetito y nerviosismo. Efectos menos comunes (1 – 10%) son temblor, sudoración, boca seca, ansiedad, diarrea, estreñimiento y adinamia. Puede provocar también síndrome serotoninérgico (hipertermia, temblor y convulsiones), efectos extrapiramidales como acatisia, discinesia y síndrome parkinsoniano; puede inducir manía, hipomanía, desordenes sexuales, reacciones alérgicas, cambios hematológicos, ideas suicidas (población de riesgo: 18 a 24 años), tartamudeo, psoriasis y secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La fluoxetina es uno de los medicamentos que más interacciones ha presentado en diferentes estudios y en la práctica clínica, se resaltan los siguientes escenarios: Otros antidepresivos: Se han observado reacciones adversas graves (síndrome serotoninérgico manifestado por alteraciones del conocimiento, del comportamiento, del sistema nervioso autónomo y actividad neuromuscular) tras la administración combinada de fármacos anti-depresivos con distintos mecanismos de acción. Aunque algunos autores aceptan el uso conjunto para el tratamiento de depresiones refractarias, se aconseja de forma general, un periodo de lavado dependiendo de la semivida del antidepresivo. Uso conjunto contraindicado. Está contraindicada la combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). El tratamiento con fluoxetina puede iniciarse: a) dos semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible o, b) al menos 24 h después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible (moclobemida). Debe de transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción del tratamiento con fluoxetina y el inicio del tratamiento con cualquier IMAO (más tiempo si el tratamiento con fluoxetina era crónico o a dosis altas). Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina): aumento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

inhibición de su metabolismo hepático. Otros fármacos serotoninérgicos (triptanes, tramadol, linezolid, otros ISRS, litio y preparados de Hierba de San Juan): Riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico, manifestado entre otros síntomas por hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad del sistema autónomo. Cuando estos fármacos se combinen con fluoxetina, se aconseja precaución y se requiere un estrecho control del paciente, e iniciar la asociación con las dosis mínimas recomendadas. Otras posibles interacciones: Alcohol: aunque no se han observado aumenta de la toxicidad de ambos fármacos, se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento. Antagonistas del calcio (nifedipina, verapamilo): potenciación de la toxicidad del antagonista del calcio, con aparición de edemas, dolores de cabeza, etc., por posible inhibición de su metabolismo hepático. Warfarina: potenciación de la acción y/o toxicidad del anticoagulante, con aumento del INR. Monitorizar ante el posible riesgo de hemorragias. Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína): aumento de los niveles plasmáticos de antiepilépticos, con potenciación de su toxicidad, por posible inhibición de su metabolismo hepático. AINE: posible aumento del riesgo de hemorragia digestiva alta. Antipsicóticos (haloperidol): potenciación de la toxicidad, por posible adición de sus efectos adversos extrapiramidales. Benzodiazepinas (alprazolam, diazepam): aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepina, con potenciación de su toxicidad (alteraciones psicomotoras), por posible inhibición de su metabolismo hepático. Betabloqueantes (metoprolol, propranolol): potenciación de la toxicidad del betabloqueante, por posible adición de sus efectos sobre el ritmo cardiaco. Ciclosporina: aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina, con posible potenciación de su toxicidad. No se ha establecido el mecanismo. Posible inhibición del metabolismo hepático. Claritromicina: potenciación de la toxicidad de fluoxetina, por posible inhibición de su metabolismo hepático. Clopidogrel: aunque la interacción es teórica, podría reducirse la actividad antiagregante plaquetaria y eficacia de clopidogrel, con el consecuente aumento en el riesgo de sufrir acontecimientos aterotrombóticos. La interacción se ha demostrado para omeprazol y esomeprazol, pero, puesto que el mecanismo de interacción es debido a inhibición que ejercen sobre el CYP2C19, se desaconseja el uso concomitante de estos fármacos. Clozapina: aumento de los niveles plasmáticos de clozapina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático. Dextrometorfano: hay casos aislados de síndrome serotoninérgico (disonía, irritabilidad, mioclonía, alteraciones de la conciencia, taquicardia, fluctuaciones en presión arterial). Monitorizar de forma estrecha ante la posible seriedad del síndrome. Itraconazol: potenciación de la toxicidad de fluoxetina, con aparición de anorexia, por posible inhibición de su metabolismo hepático. Metoclopramida: se han registrado casos aislados de reacciones extrapiramidales (disonía aguda, discinesia tardía) tras la coadministración de metoclopramida. Se recomienda una estrecha monitorización. Morfina: inhibición del efecto de morfina, por posible antagonismo de sus acciones. Risperidona: posible inhibición del metabolismo hepático (CYP2D6) de risperidona, con incremento del riesgo de efectos adversos (efectos extrapiramidales, síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y monitorización estrecha del paciente. Puede ser necesario ajustar las dosis de risperidona cuando se inicie o interrumpa un tratamiento concomitante con ISRS. Sustratos del CYP2D6 con estrecho margen terapéutico (carbamazepina y antidepresivos tricíclicos): se aconseja vigilar posibles interacciones con estos fármacos. La vigilancia también será aplicable si la fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas, debido a su elevada vida media. Tamoxifeno: posible disminución en los niveles del metabolito activo de tamoxifeno. Riesgo de pérdida del efecto anticanceroso. Hasta que se realicen más estudios, sería recomendable monitorizar la eficacia de tamoxifeno. Terfenadina: potenciación de la toxicidad a nivel cardiaco de terfenadina, por posible inhibición de su metabolismo hepático. Tramadol: hay algunos casos registrados de adición de efectos

serotoninicos, con posible aparición de síndrome serotoninérgico. También hay que considerar que el riesgo de convulsiones asociado al tramadol puede verse potenciado por los ISRS (que disminuyen el umbral convulsivo). Monitorizar estrechamente.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Los estudios sobre ratas no han registrado efectos teratógenos aunque sí se observó una ligera disminución de la supervivencia neonatal (con dosis 5-9 veces superiores a las terapéuticas humanas) posiblemente debida a disminución del consumo materno de alimentos y a la falta de aumento de peso. La fluoxetina y su principal metabolito norfluoxetina atraviesan la placenta en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, no obstante, se han registrado casos aislados de malformaciones congénitas y abortos espontáneos con el uso de fluoxetina durante el embarazo. La fluoxetina se excreta con la leche materna (concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina del 20 – 30% de las plasmáticas maternas). No se han registrado efectos adversos en el recién nacido, excepto en el caso de un recién nacido (llanto, alteraciones del sueño, vómitos, heces sueltas). Así mismo, se desconocen los efectos sobre el comportamiento y el desarrollo neuronal a largo plazo. Evaluar la interrupción de la lactancia materna, el cambio a otro antidepresivo con menor excreción con la leche materna, o administrar la menor dosis efectiva de fluoxetina. El riesgo de efectos adversos en el lactante disminuye a medida que el lactante se hace mayor.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Fluoxetina - Equivalencias Internacionales (Internet). vademecum.es. (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.vademecum.es/medicamento_equivalencias_reneuron_3389_19
2. Prozac - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/prozac-capsules.html>
3. Fluoxetine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/fluoxetine.html>
4. Diniz JB, Shavitt RG, Fossaluza V, Koran L, Pereira CA de B, Miguel EC. A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Dec;31(6):763–8.
5. DrugBank: Fluoxetine (DB00472) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00472>
6. TOXNET: (Internet). Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~Z57Dfh:3>
7. Sakolsky D, Birmaher B. Developmentally Informed Pharmacotherapy for Child and Adolescent Depressive Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012 Apr;21(2):313–25.
8. Messiha FS. Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(4):603–30.
9. Fluoxetina (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-fluoxetina-n06ab03>
10. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake... - PubMed - NCBI (Internet). (cited 2014 Nov 12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761574>
11. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, brea... - PubMed - NCBI (Internet). (cited 2014 Nov 12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169695?dopt=Abstract>
12. Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. - PubMed - NCBI (Internet). (cited 2014 Nov 12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958101>
13. Fluoxetine use while Breastfeeding | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 12). Available from: <http://www.drugs.com/breastfeeding/fluoxetine.html>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

14. Fluoxetine Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/fluoxetine-index.html?filter=3&generic_only=1
15. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci.* 1998 Sep;43(5):1082–5.
16. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein São Paulo Braz.* 2012 Mar;10(1):110–5.
17. Molden E, Spigset O. (Interactions between metoprolol and antidepressants). *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række.* 2011 Sep 20;131(18):1777–9.
18. Park SH, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. *Curr Drug Saf.* 2013 Jul;8(3):207–23.
19. Murad H a. S, Suliaman MI, Abdallah H, Abdulsattar M. Does Curcumin or Pindolol Potentiate Fluoxetine's Antidepressant Effect by a Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Interaction? *Indian J Pharm Sci.* 2014 May;76(3):203–10.
20. Delavenne X, Magnin M, Basset T, Piot M, Mallouk N, Ressenkoff D, et al. Investigation of drug-drug interactions between clopidogrel and fluoxetine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Dec;27(6):683–9.

FUROSEMIDA

CLASIFICACIÓN ATC:	C03CA0101 – C03CA0102
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Diuréticos de asa o techo alto.
NOMBRES COMERCIALES:	FUROMIX®, LASIX®
PRESENTACIÓN:	TAB 40 mg, SOL iny 20 mg/mL y 40 mg/2 mL

DOSIS:

Furosemida es un medicamento muy versátil, fácil de utilizar y muy potente como diurético. Las dosis a utilizar deben ser las más bajas que puedan establecer el efecto deseado, pero todo depende de la condición individual, por ejemplo, pacientes con ICC pueden permanecer estables utilizando un tercio de la dosis que fue necesario usar para estabilizarlos clínicamente.

VO:

CONDICIÓN O PATOLOGÍA	POSOLOGÍA
Edema asociado a ICC	20 – 80 mg/día cada 12 – 8 h.
Edema asociado a IRC	Dosis inicial 40 – 80 mg/día cada 24 – 12 h ajustar según respuesta.
Edema asociado a síndrome nefrótico	40 – 80 mg/día, ajustar según respuesta.
Edema asociado a enfermedad hepática	20 – 80 mg/día, ajustar según respuesta.
Edema por quemaduras	20 – 80 mg/día.

Dosis Inicial Coadyuvante en HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
20 – 80 mg/día	20 – 40 mg/día	No establecida	SI

PARENTERAL:

Las formas parenterales se usan cuando no es viable o no son efectivas las formas orales. Es más beneficioso usar una administración intravenosa continua que varias dosis en bolo, sin embargo, cuando no puede usarse una administración continua, luego de un tratamiento agudo con dosis en bolo es mejor usar bajas dosis administradas en tiempos cortos que dosis altas de larga duración. Esto se hace con fines de mantener un mejor control en la administración del fármaco, ya que se ha demostrado que no hay diferencias significativas en la seguridad y la eficacia. Para adultos la dosis diaria máxima IV recomendada es de 1500 mg (Hasta 4000 mg en pacientes con IRC). Su uso en niños tiene como dosis diaria recomendada 1 mg/Kg hasta un máximo de 40 mg. Deben ser ajustadas según la respuesta del paciente y la patología a tratar. Inducción de diuresis: 20 a 40 mg vía intravenosa en dosis única, con aumento de 20 mg cada 2 horas hasta obtener el efecto deseado. Edema agudo de pulmón sin crisis hipertensiva: la dosis inicial es de 40 mg por vía intravenosa y puede repetirse con dosis de 80 mg/h si es necesario. Retención de líquidos por falla renal: 0,1 mg por minuto y luego aumentar la dosis progresivamente en relación a la respuesta. Para mantener la excreción de líquidos hay que corregir la hipovolemia, hipotensión, desequilibrio

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

ácido-base y de electrolitos antes de comenzar con el tratamiento. Se comienza con 40 mg IV, si no se logra llegar a la excreción deseada, se puede administrar por vía intravenosa en infusión continua de 50 a 100 mg por hora. Debe pasarse a vía oral tan pronto como sea posible. Antihipertensivo (coadyuvante): se usa en crisis hipertensiva de 20 a 40 mg por vía intravenosa en bolo, ajustando según respuesta.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La furosemida inhibe la absorción de agua bloqueando el cotransportador de sodio-potasio-cloruro ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$) en la rama ascendente del asa de Henle. Se acopla competitivamente al sitio de unión del cloruro en el cotransportador, impidiendo su absorción activa y bloqueando la reabsorción pasiva de sodio. De esta manera evita el paso del sodio desde la luz al espacio intersticial. En consecuencia el lumen se hace hipertónico y el agua es retenida por acción osmótica, interfiriendo con la capacidad del riñón de concentrar la orina. La porción ascendente del asa es donde se reabsorbe aproximadamente el 25% del sodio, haciendo de la furosemida un potente diurético. Es útil en el edema pulmonar porque además del efecto diurético, favorece el flujo de líquido desde el alveolo hacia el compartimiento venoso por vasodilatación, un efecto no diurético encontrado en la furosemida. Tiene acción sobre lechos vasculares venosos y arteriales, debido al hallazgo de co-transportadores $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ expresados tanto en el endotelio como en el músculo liso, causando una hiperpolarización y relajación de los miocitos. Otra acción vasodilatadora es secundaria a que induce a una mayor producción de prostaglandinas en el riñón y el endotelio.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	Adultos: 43% - 73%; neonatos: de 56% - 100%
Metabolismo:	Se metaboliza parcialmente en el hígado, generando el ácido 4-cloro-5-sulfamoil-antranílico.
Volumen Aparente de Distribución:	0,12 L/Kg. 95% de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media ($T_{1/2}$):	Adultos: 2 h; neonatos: 6 h
Eliminación:	Renal 80%

RAM DESTACADAS:

Los efectos secundarios de la furosemida son dosis-dependientes, y la consecuencia natural a su propia actividad farmacológica. Las cifras de suspensión del tratamiento rondan el 3,4% (pacientes tratados con insuficiencia cardíaca) y 4,8% (insuficiencia renal). Se han descrito las siguientes reacciones adversas: Digestivas. NAUSEAS, VÓMITOS, DIARREA, DISPEPSIA, ESTREÑIMIENTO y SEQUEDAD DE BOCA. En casos puntuales se ha descrito PANCREATITIS AGUDA, especialmente al utilizar dosis parenterales elevadas. Se han comunicado casos de trastornos del gusto, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Hepáticas. En casos aislados se puede desarrollar ICTERICIA, COLESTASIS o INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS. Se ha desarrollado ENCEFALOPATIA HEPÁTICA en pacientes con cirrosis o ascitis como consecuencia de los desequilibrios electrolíticos. Cardiovasculares. La hipovolemia intensa puede dar lugar a fenómenos de HIPOTENSIÓN e HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA. En casos extremos puede aparecer TROMBOSIS y EMBOLIA como consecuencia de la hemoconcentración. En ocasiones se han descrito VASCULITIS necrotizante de origen alérgico. En niños prematuros se ha ob-

servado DUCTUS ARTERIOSUS patente cuando se administra en las primeras semanas de vida. Neurológicas/psicológicas. Raramente aparece VERTIGO, MAREO, CEFALEA, PARESTESIA, OBNUBILACION leve o SOMNOLENCIA, como consecuencia de la hipotensión. Genitourinarias. La disminución de la volemia puede dar lugar a INSUFICIENCIA RENAL transitoria. Se ha observado (NEFRITIS INTERSTICIAL) en raras ocasiones. En niños prematuros, podría aparecer CALCULOS RENALES. Auditivas. Se han descrito casos de OTOTOXICIDAD, con TINNITUS, trastornos acústicos transitorios o permanentes y SORDERA, de naturaleza transitoria, en especial en pacientes tratados con altas dosis, por vía parenteral rápida, pacientes con insuficiencia renal o con hipoproteinemia como el síndrome nefrótico.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

AINE. Algunos AINE como la indometacina podrían reducir el efecto diurético y antihipertensivo, debido probablemente a la retención hidrosalina y a cambios en la resistencia vascular producidos por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas A y E. Esta interacción no se ha podido comprobar con otros como el metamizol o ketoprofeno, aunque no se puede descartar. Se recomienda evitar la asociación de diuréticos con indometacina, y controlar periódicamente la presión arterial en pacientes que reciban otro AINE. Por otra parte, el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal asociado al AINE, especialmente en pacientes deshidratados y con hipovolemia. Aliskiren. Los niveles de furosemida parecen disminuir cuando se administra junto a aliskiren. Usar con precaución, monitorizando la posible disminución de los efectos diuréticos. Aminoglucósidos. Existe un mayor riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o tratados con furosemida parenteral. Ante el riesgo de ototoxicidad irreversible, se recomienda evitar su asociación. En caso de que esto no fuera posible, se deben utilizar bajo riguroso control médico, controlando los niveles plasmáticos del aminoglucósido, y vigilando al paciente por si apareciesen síntomas de ototoxicidad (vértigo, tinnitus, pérdida de agudeza acústica) o nefrotoxicidad (oliguria, incremento de los niveles de creatinina plasmática). Antihipertensivos. A pesar de que los diuréticos se han asociado con éxito para el tratamiento de la hipertensión con otros antihipertensivos como IECA, beta-bloqueantes o antagonistas del calcio, se puede potenciar el riesgo de hipotensión. Puede ser necesario suspender el tratamiento algunos días antes de iniciar el tratamiento con otro antihipertensivo. Bloqueantes neuromusculares. La furosemida podría aumentar o disminuir los efectos de los bloqueantes, en función de la dosis. Además, los bloqueantes neuromusculares podrían aumentar el riesgo de ototoxicidad. Digoxina. La hipopotasemia podría aumentar el riesgo de toxicidad por digoxina (arritmias cardíacas). Se recomienda controlar los niveles de potasio, y en caso de hipopotasemia (<3,5 mEq/l) reducir la dosis de furosemida, administrar suplementos de potasio o asociar un diurético ahorrador de potasio o un IECA. Diuréticos tiazídicos. Riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico por sinergismo. Fármacos hipokalemiantes (agonistas beta-adrenérgicos, corticosteroides, anfotericina B, laxantes en caso de uso prolongado). Existe mayor riesgo de hipopotasemia, por lo que se recomienda controlar los niveles de potasio y si fuera necesario proceder a administrar un suplemento de potasio o un diurético ahorrador. Fenitoína. Existen casos clínicos de reducción de la actividad diurética de la furosemida. Ginseng. Posible disminución del efecto farmacológico de la furosemida. Litio. Se han descrito algunos casos de intoxicación por litio en pacientes tratados con furosemida cuando el paciente tenía otros factores de riesgo como dietas hiposódicas. Se recomienda evitar la asociación, y si no fuera posible, monitorizar periódicamente los niveles de litio. Prolongadores del intervalo QT (adenosina, antagonistas

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

5-HT₃, antiarrítmicos de clase Ia y III, antidepresivos a altas dosis, ciertos antihistamínicos H₁, antipalúdicos, trióxido de arsénico, formoterol, contrastes de gadolinio, ivabradina, levosimendan, macrólidos, neurolépticos, algunas fluoroquinolonas, suxametonio, tacrolimús, vardenafilo). La hipopotasemia inducida por diuréticos del asa podría incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT y la aparición de arritmias cardíacas ventriculares graves como la torsade de pointes. Se aconseja extremar las precauciones en estos pacientes, controlando la kalemia y corrigiéndola en caso de hipopotasemia. Propranolol. La furosemida podría aumentar los niveles de propranolol y potenciar la actividad betabloqueante. Resinas de intercambio iónico. La colestiramina y el colestipol reducen significativamente la absorción intestinal de furosemida. Se recomienda distanciar la toma. Risperidona. El uso concomitante en pacientes con demencia se ha asociado con una mayor incidencia de mortalidad. Tener precaución y evitar que el paciente sufra deshidratación. Sulfonilureas. La furosemida podría disminuir el efecto antidiabético de las sulfonilureas, aunque en menor medida que los diuréticos tiazídicos. Se recomienda controlar los niveles de glucosa, y si fuera necesario, proceder a un reajuste posológico. Teofilina. Los efectos de teofilina pueden incrementarse o disminuirse. Por otra parte, se incrementa el riesgo de hipopotasemia. Vancomicina. La furosemida podría favorecer la eliminación renal de la vancomicina, reduciendo su semivida y disminuyendo sus efectos. Además, ambos fármacos son ototóxicos. Alimentos. Los alimentos parecen reducir la cantidad de furosemida absorbida y la velocidad de absorción, aunque los efectos parecen no verse afectados. No obstante, se recomienda administrarla antes del desayuno.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. La furosemida se excreta con la leche materna. Se desconocen las posibles consecuencias para el lactante, pero ante el riesgo de reacciones adversas graves y debido a que los diuréticos pueden inhibir la lactancia materna, se recomienda evitar su utilización o suspender la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN:

IV o IM, esta última solo debe usarse si no es posible emplear la VO o la IV. No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o dilución. No debe administrarse a velocidad mayor a 4 mg/min; si hay deterioro grave de la función renal no se debe pasar de 2,5 mg/min.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: No debe almacenarse, usar tan pronto como sea posible.

REFERENCIAS

1. Furosemide - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugs.com/pro/furosemide.html#b5a14298-ecf6-4098-bd76-27c32bf324ad>

Juan Manuel Pérez Agudelo

2. Chao C-T, Chao J-Y. Furosemide and pancreatitis Importance of dose and latency period before reaction. *Can Fam Physician*. 2013 Jan 1;59(1):43–5.
3. Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI, Rapti AC, Margari ZJ, Terrovitis JV, Mitsibounas D, et al. Lowering of furosemide dosage after clinical stabilization in patients with congestive heart failure. *Acta Cardiol*. 2003 Dec;58(6):513–7.
4. Furosemida (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-furosemida-c03ca01>
5. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure - PubMed - NCBI (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331943>
6. Furosemide Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/furosemide-side-effects.html>
7. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates. *Pharmaceuticals*. 2013 Sep 5;6(9):1094–129.
8. DrugBank, editor. Furosemide (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00695>
9. Cotton R, Suarez S, Reese J. Unexpected Extra-renal Effects of Loop Diuretics in the Preterm Neonate. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012 Aug;101(8):835–45.
10. Pichette V, Souich P du. Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Feb 1;7(2):345–9.
11. Adverse drug reactions in elderly patients following discharge from... - PubMed - NCBI (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066228>
12. Puche Cañas E, Luna Del Castillo JD. (Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results). *An Med Interna Madr Spain* 1984. 2007 Dec;24(12):574–8.
13. Yeh M-L, Chang Y-J, Yeh S-J, Huang L-J, Yen Y-T, Wang P-Y, et al. Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):15–22.
14. Furosemide Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/furosemide-index.html?filter=3&generic_only=#E
16. Wright AA, Vesta KS, Stark JE, Smith WJ. Stevens-Johnson syndrome associated with furosemide: a case report. *J Pharm Pract*. 2010 Aug;23(4):367–70.

GEMFIBROZILO

CLASIFICACIÓN ATC:	C10AB04
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Hipolipemiantes – Fibratos
NOMBRES COMERCIALES:	LOPID®, SINLIP®, GEMFIBROZILO®, TRIGLIZIL®
PRESENTACIÓN:	TAB 600 mg y 900 mg

DOSIS:

Rango de 900 – 1200 mg/día VO. Dosis de 1200 mg dividido en dos dosis, 600 mg media hora antes del almuerzo y 600 mg media hora antes de la cena. Dosis de 900 mg toma única antes de la cena. En Insuficiencia renal leve-moderada iniciar con 900 mg/día. Dosis mínima diaria: 900 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO

El gemfibrozilo estimula la lipólisis periférica a través de la LPL (Lipoprotein-Lipasa) a nivel del tejido adiposo y disminuyendo a su vez la receptación hepática de ácidos grasos libres del plasma, disminuyendo la producción hepática de triglicéridos. También actúa inhibiendo la síntesis e incrementando la depuración de la apolipoproteínas B-VLDL, generando una reducción de VLDL, aumentando la depuración de VLDL y como consecuencia disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos. Como efecto adicional genera un aumento en la concentración de las subfracciones de la lipoproteína de alta densidad (30%), HDL2 y HDL3, así como de las apolipoproteínas A-I y A-II. El gemfibrozilo parece ser efectivo para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en individuos con insuficiencia renal leve a moderada y colesterol HDL de 40 mg /dL o menos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>90%; su absorción aumenta cuando se administra en administran 30 minutos aproximadamente antes de las comidas.
Metabolismo:	Hepático, dado por la oxidación de un grupo metilo del anillo para formar consecuentemente un metabolito hidroximetilo y carboxilo, siendo este último el principal metabolito activo, el cual tiene poca actividad farmacología respecto al gemfibrozilo, con una semi-vida de 20 horas aproximadamente. Se conoce por estudios realizados que inhiben el CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 y UGTA3.
Volumen aparente de distribución:	9 – 13 L/Kg, con una unión a proteínas cercana al 97%
Vida Media (T ½):	1,3 a 1,5 h.
Eliminación:	70% a través de la orina, en forma de conjugados de gemfibrozilo y como productos de su metabolismo, principalmente como el conjugado glucurónico, con

menos del 2% se excreta como gemfibrozilo sin cambios, 6% es eliminado en las heces.

RAM DESTACADAS

Las RAM que con mayor frecuencia se documenta son las de tipo gastrointestinal (1 – 10%), entre ellas está la dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia y estreñimiento. En el sistema nervioso central y periférico, genera vértigo y dolor de cabeza; menos frecuentemente visión borrosa, somnolencia, parestesia, neuritis periférica y depresión. También genera trastornos a nivel dermatológico, tipo eczema y erupción; con menos frecuencia dermatitis, prurito o alopecia. Se describen RAM muchas más raras (<0,1%) como anemia grave, leucopenia o hipoplasia de medula ósea con el inicio de la toma del medicamento; trastornos del ritmo cardíaco tipo fibrilación ventricular se han descrito. Con menor incidencia pero no menos importantes, están los trastornos musculoesqueléticos (1 – 10%) asociados a artralgia, sinovitis, mialgia, miopatía, dolor en las extremidades y miositis y rabdomiólisis.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Son múltiples las interacciones que tiene el gemfibrozilo al ser considerado un potente inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9, enzimas que participan en el metabolismo de warfarina e hipoglicemiantes orales, con riesgo de hemorragia e hipoglicemia. Gemfibrozilo potencia los efectos de anticoagulantes orales, se indica reducir la dosis para mantener tiempos de coagulación en rangos terapéuticos y disminuir las complicaciones hemorrágicas. El uso concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) aumenta el riesgo de daño muscular tipo rabdomiólisis, por lo que su combinación debe evitarse, debido a que el gemfibrozilo puede afectar la farmacocinética de las estatinas por varias rutas, fundamentalmente alterando el sistema enzimático CYP450, la vía de la glucuronidación hepática, inhibición de vía metabólica del UGTA1 y UGTA3, e interacción con proteínas de transporte, que conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas máximas de las estatinas. Del mismo modo se afecta la biodisponibilidad de ácidos biliares y de las resinas de intercambio, por lo que se recomienda ser administradas con intervalos de tiempo mayores a dos horas. Finalmente por la alta afinidad a proteínas plasmáticas puede generar desplazamiento de otros fármacos que tenga afinidad por las mismas, alterando en últimas la farmacocinética de estos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en embarazo. Se ignora si este medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

REFERENCIAS

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Nov 12;01.cir
2. Gemfibrozil (Internet). Drug Bank. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01241>
3. Gemfibrozilo (Internet). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-gemfibrozilo-c10ab04>
4. Gemfibrozilo (Internet). Available from: <http://www.roux-ocefa.com/medicinales/gemfibrozilRO.shtml>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

5. LOPID (IPPA) (Internet). Available from: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/24239.htm>
6. Gemfibrozilo MK (Internet). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/SistemaCardiovascular/GemfibroziloMK.aspx>
7. Cholesterol-lowering agents mechanisms of action | CME at Pharmacology Corner (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pharmacologycorner.com/video-lecture-cholesterol-lowering-agents-mechanisms-of-action/>
8. Anzola R, González M, Suárez M, Marval J, Berrizbeitia M, Monagas F, et al. Estudio comparativo sobre la eficacia y tolerancia de Lovastatina Vs. Gemfibrozil, en pacientes con dislipidemias. Arch Venez Farm Ter. 1997;74-7.
9. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):1123-30.
10. Lopid (Internet). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/lopid.html>
11. Nash DT. Hyperlipoproteinemia, atherosclerosis and gemfibrozil. Angiology. 1982 Sep;33(9):594-602.
12. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. Diabetologia. 2003 Mar;46(3):347-51.
13. Medicina clínica, Paula García Llopis, Alejandra González D'huicque, Vicente Palop Larrea. Edema facial por gemfibrozilo. 2010 Sep;135(8):384.
14. Ahmad S. Gemfibrozil interaction with warfarin sodium (coumadin). Chest. 1990 Oct;98(4):1041-2.
15. M.J. Forcadell-Peris, C. de Diego-Cabanes. Rabdomiolisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. SEMERGEN - Med Fam. 40(4):e91-4.
16. Santos PG. Combinaciones de estatinas y fibratos: implicaciones farmacocinéticas y clínicas. Clínica E Investig En Arterioscler. 2014 Jul;26, Supplement 1:7-11.

GENTAMICINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01GB03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antimicrobianos Aminoglucósidos
NOMBRES COMERCIALES:	BIOGENTA®, GARAMICINA®
PRESENTACIÓN:	AMP 2 ml de 10, 20, 40, 80 y 160 mg. Crema combinada, Ungüento, Colirio oftálmico 0.3%. AMP por 1 ml de 40 mg, AMP por 2 ml de 80 mg, AMP por 1,5 ml de 120 mg, AMP por 2 ml de 160 mg.

DOSIS:

La gravedad del proceso infeccioso asociado a las condiciones propias del paciente, determinan el esquema de dosis de la siguiente manera: Adultos: Infección grave: 1 mg/Kg/8 h o 3 mg/Kg/24 h IV (30 – 60 min), por 7 a 10 días. Dosis máxima 5 mg/Kg/día, divididos en 3-4 dosis. Infección respiratoria 8 – 10 mg/Kg/día. Duración habitual: 7 – 10 días. Insuficiencia Renal: inicial, 1 mg/Kg; mantenimiento: disminuir dosis en función del CICr o prolongar intervalo de dosificación. TFG 40 a 60 mL/min administrar cada 12 h, TFG 20 a 40 mL/min administrar cada 24 h, TFG < 20 mL/min administrar la dosis normal. Hemodializados: 1 – 1,7 mg/Kg tras la diálisis. Tópico: aplicar tres o cuatro veces/día. Oftálmico: una o dos gotas cada 2 a 4 h; hasta dos gotas cada hora en infecciones graves.

Pediatría:

Recién nacido prematuro, < 1000 g: 3,5 mg/Kg/dosis cada 24 h.

0 a 4 semanas < 1200 g: 2,5 mg/Kg/dosis cada 18 a 24 h.

Edad posnatal < 7 días: 2,5 mg/Kg/dosis cada 12 h.

Edad posnatal > 7 días: 1200 a 2000 g: 2,5 mg/Kg/dosis cada 8 a 12 h. > 2000 g: 2,5 mg/Kg/dosis cada 8 h.

Lactantes y niños < 5 años: IM, IV: 2,5 mg/Kg/dosis cada 8 h.

Infección pulmonar en fibrosis quística: 2,5 a 3,3 mg/Kg/dosis cada 6 a 8 h.

Niños > 5 años: IM, IV: 2 a 2,5 mg/Kg/dosis cada 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El medicamento ingresa a la bacteria por transporte transmembrana de forma activa, posteriormente se une de manera irreversible a una o varias proteínas receptoras de la subunidad 30s ribosomal, interfiriendo con el proceso de acople entre el ARN mensajero y la subunidad 30s, generando una transcripción equivocada del mismo, que conduce a la síntesis de proteínas no funcionales para la bacteria. Además se describe una separación secundaria de los poli-ribosomas que no pueden sintetizar proteínas. El déficit de síntesis proteica conduce a una ruptura de la membrana celular bacteriana y consecuentemente muerte de la misma (Bactericida). El espectro de actividad in vitro de la gentamicina incluye los siguientes microorganismos: Gramnegativos: Escherichia coli, Proteus spp, Providencia spp, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Serratia spp, Citrobacter freundii, Salmonella spp, Shigella spp, Yersinia pestis, Pseudomonas aeruginosa, Francisella tularensis, Brucella abortus. La CMI de

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

gentamicina frente a *Serratia* spp es dos veces menor que la de los demás aminoglucósidos y se considera que es el aminoglucósido de elección en las infecciones ocasionadas por esta bacteria. Grampositivos: *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina. *Estafilococos coagulasa* negativos sensibles a meticilina. Son resistentes: Grampositivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Estafilococos coagulasa* negativos resistentes a meticilina. No es activa frente a gérmenes anaerobios, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, hongos o virus. La gentamicina, así como otros aminoglucósidos, muestra un evidente efecto post-antibiótico in vitro e in vivo. El efecto post-antibiótico permite prolongar el intervalo de dosificación sin pérdida de eficacia frente a la mayoría de bacilos gramnegativos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Disponibilidad:	Parenteral: 100%. La gentamicina tópica se absorbe fácilmente en grandes áreas quemadas, despojada, o de granulación, pero no a través de la piel intacta. La absorción de gentamicina es más rápida y mayor con la crema en comparación con el ungüento. La gentamicina se absorbe en pequeñas cantidades después de la aplicación tópica en el ojo. La gentamicina también se absorbe en pequeñas cantidades después de la aplicación tópica en el oído (especialmente si el tímpano está perforado o si el daño tísular está presente). La gentamicina es muy mal absorbida por vía oral (molécula altamente polar).
Metabolismo:	No se metaboliza.
Volumen aparente de distribución:	0,26 L/Kg en adultos y de 0,2 a 0,4 L/Kg en niños. Unión a proteínas menor al 30%.
Vida Media (T _{1/2}):	1 – 3 h.
Eliminación:	Se elimina un 90% a través de la orina en forma inalterada, hasta el 98% de una dosis IV se excreta en 24 horas. Se excreta en mínimas cantidades en la leche materna, pero pueden aumentar en casos de insuficiencia renal, por lo que se recomienda discontinuarse la lactancia materna durante el tratamiento.

RAM DESTACADAS

Las RAM con mayor frecuencia (>10%) se documentan son urticaria, cefalea, náuseas y vómitos, otras como edema laríngeo, reacción anafilactoide, hipertensión o hipotensión, fiebre, sialorrea. Con efectos nefrotóxicos (1 – 10%) que generan aumento del BUN y creatinina sérica, proteinuria y cilindruria, siendo mayores los efectos lesivos en paciente con antecedente de nefropatía. La insuficiencia renal se puede presentar hasta en un 30% de los pacientes tratados, secundario a la acumulación de la gentamicina en las células epiteliales tubulares que causa la pérdida del borde en cepillo y termina en necrosis tubular, apoptosis y proteólisis masiva. Efectos ototóxicos (<1%) más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal asociado a dosis altas o tratamientos prolongados, entre los síntomas están: mareo, ataxia, vértigo, tinnitus e hipoacusia, esta última muchas veces irreversible.

Se describe que los aminoglucósidos se dirigen a las células ciliadas de la cóclea donde generan especies reactivas de oxígeno (radicales libres) que generan lesión y muerte celular. El componente neurotóxico está dado por neuropatía o encefalopatía periférica, como convulsiones y síndrome tipo miastenia gravis. Además tiene efectos sobre médula ósea y las tres líneas celulares produciendo anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis transitoria, eosinofilia y trombocitopenia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La gentamicina al considerarse un medicamento neuro y nefrotóxico debe evitarse su administración con otros medicamentos con iguales características como otro aminoglucósido y cefalosporinas, o cisplatino, polimixina B y vancomicina porque se potencian los efectos tóxicos. Igualmente no debe administrarse con diuréticos como furosemida, debido a que se aumenta el efecto ototóxico de ambos medicamentos. El uso concomitante con anestésicos y bloqueantes musculares tipo succinilcolina por el riesgo de parálisis neuromuscular y respiratoria de ambos medicamentos. Adicionalmente se describe que la gentamicina y los aminoglucósidos en general tiene un efecto potenciador de los anticoagulantes derivados de cumarínicos secundario a la disminución de la biodisponibilidad de la vitamina K.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C (oftálmica), categoría D (ampollas); categoría indeterminada (tópica). Este medicamento es excretado en mínimas cantidades con la leche materna, además la absorción oral de aminoglucósidos es escasa, por lo que es muy poco probable que llegue a producir alteraciones en el niño. Uso aceptado en madres lactantes.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Diluir cada dosis en 50 a 200 ml de SSN o DAD para obtener una concentración que no sea mayor a 1 mg por ml (0.1%).

ADMINISTRACIÓN:

IM - IV, esta última de manera lenta durante un periodo aproximado de 30 a 60 minutos para reducir el riesgo de bloqueo neuromuscular.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica, las ampollas ya vienen preparadas en cada presentación disponible.

Diluido: La solución es estable en promedio 2 a 4 horas posterior a preparada la dilución.

REFERENCIAS

1. Chuk AC, Saeed F, Kousar N, Burrill S, Barns B, Rickrode G, et al. Variable pharmacokinetics of extended interval tobramycin or gentamicin among critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. Clin Nephrol. 2015 Oct;84(4):214–21.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

2. Gentamicina (Internet). Fresenius Kabi. Available from: http://www.fresenius-kabi.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=244%3Agentamicina20mg2mlsolucioninyectable&catid=42%3Aenvase-ampollas-de-vidrio&Itemid=192&limitstart=10
3. Gentamicina presentación y dosis (Internet). Medizzine. Available from: <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/G/gentamicina.php>
4. Gentamicina. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA. Instituto nacional de higiene Rafael Rangel (Internet). Available from: http://190.202.114.146:7474/ef/aprobados_int/archivospdf/EFG36495.pdf
5. Gentamicina vademecum.es (Internet). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-gentamicina-j01gb03>
6. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Manual de prescripción pediátrica. Manual de prescripción pediátrica. Intersistemas; 2008. p. de 760 a 763.
7. Gentamicina NORMON (Internet). Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62203/FT_62203.pdf
8. Gentamicin (Internet). Drug Bank. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00798>
9. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. J Pharm Pract. 2014 Sep 7;
10. Ali BH, Al Za'abi M, Blunden G, Nemmar A. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 Oct;109(4):225–32.
11. Selimoglu E. Aminoglycoside-Induced Ototoxicity. Curr Pharm Des. 2007 Jan 1;13(1):119–26.
12. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. Kidney Int. 2007 Jul 25;72(8):931–5.
13. Facultad de Medicina UNAM. Gentamicina. Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Gentamicina%20Iny.htm
14. Pannone R, Sosa L, Cabrera S. Fármacos En El Embarazo y Lactancia (Internet). Sitio Médico. Available from: <http://www.sitiomedico.org/artnac/2002/06/32.htm>
15. Complete Gentamicin information from Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/ppa/gentamicin.html>
16. MAO Hua-Xiong. Research progress in mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. 16. Available from: <http://www.cjcp.org/EN/abstract/abstract13328.shtml>
17. Xia L, Chen Z, Su K, Yin S, Wang J. Comparison of Cochlear Cell Death Caused by Cisplatin, Alone and in Combination with Furosemide. Toxicol Pathol. 2014;42(2):376–85.
18. Lee JH, Lee S-I, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. Korean J Anesthesiol. 2013;64(2):143.

GLIBENCLAMIDA

CLASIFICACIÓN ATC:	A10BB01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Hipoglicemiantes Orales – Sulfonilureas
NOMBRES COMERCIALES:	EUGLUCON®, GLUICON®, GLIBENS®, GLUCINEX®
PRESENTACIÓN:	TAB o COMP 5 mg

DOSIS⁸:

Dosis promedio diaria: 5 mg, dos veces al día. Dosis máxima diaria: 20 mg. Para el manejo de la DMT2 se utiliza principalmente terapéutica combinada con Metformina. Se recomienda el consumo de la glibenclamida 15 min antes de los alimentos⁹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Antidiabético oral, hipoglucemiante, antagonista de los canales de potasio. La glibenclamida se une a un receptor específico acoplado al canal de potasio dependiente de ATP, produciendo su cierre y disminuyendo la permeabilidad de la membrana a dicho ion. Esto desencadena la aparición de un potencial de membrana que estimula la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, que aumentan los niveles de calcio intracitoplasmáticos, los cuales a su vez, activan una cascada de cinasas que dan lugar a la liberación de insulina. En presencia de las células beta pancreáticas viables, las sulfonilureas aumentan la liberación de insulina endógena, reduciendo así los niveles de glucosa en sangre. En dosis más altas, estos fármacos también disminuyen la producción de glucosa hepática, y las sulfonilureas de segunda generación pueden poseer efectos extrapancreáticos adicionales que aumentan la sensibilidad a la insulina, aunque la importancia clínica de estos efectos farmacológicos no está clara. Además de sus acciones hipoglucemiantes, glibenclamida produce una diuresis leve por la mejora de la depuración de agua libre renal. La glibenclamida podría tener un papel terapéutico en el tratamiento de lesión Isquemia/Reperusión renal, tal como ocurre después del trasplante renal. La insulina se ha demostrado que tiene potencial actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 proinflamatoria. La secreción de insulina dentro de los islotes es de importancia para la capacidad de respuesta de las células alfa a la hipoglucemia en pacientes con DMT2.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: >80%.

8 Las posología y administración recomendada en este libro se consideró a partir de la actualización 2014 de Standards of Medical Care in Diabetes, disponible en: http://m.care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf

9 La Guía de Práctica Clínica (GCP) para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años en Colombia, publicada en 2015, no recomienda el uso de glibenclamida debido al riesgo de hipoglucemia severa. Considera como opciones farmacológicas a la glimepirida o a la glicazida debido al menor riesgo de hipoglucemia. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/gpc_diabetes_tipo_2_profesionales.aspx

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Metabolismo:	Hepático (principalmente citocromo CYP3A4). El metabolito principal es el derivado 4-trans-hidroxi. Un segundo metabolito, el derivado 3-cis-hidroxi, también se produce. Estos metabolitos no contribuyen acción hipoglucemiante clínicamente significativa en los seres humanos, ya que son sólo débilmente activos; Sin embargo, la retención de 4-trans-hydroxyglyburide puede prolongar el efecto hipoglucémico en pacientes con insuficiencia renal grave.
Volumen Aparente de Distribución:	0,15 L/ Kg, con alta unión a proteínas plasmáticas (>90%).
Vida Media (T ½):	5 h.
Eliminación:	Se excreta por la orina, siendo la mitad excretada dentro de las primeras 6 horas y el resto dentro de las siguientes 24 horas. Se excreta también por heces y por bilis.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes >10 %: Molestias visuales transitorias (al inicio), signos de contrarregulación adrenérgica (sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho, arritmias cardiacas) e hipoglicemia; se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de hipoglicemia que otras sulfonilureas de segunda generación (gliclazida, glibepirida), que son preferibles. Glibenclamida tomada en la mañana aumenta el número diario de eventos hipoglucémicos leves en comparación con el placebo o el ejercicio moderado. 1 – 10%: trombocitopenia leve o grave (púrpura), anemia hemolítica, eritrocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, porfiria, náuseas, vómitos, sensación de opresión o de epigastrio lleno, dolor abdominal, diarrea. El aumento de peso de 2 Kg es común después de la iniciación de la terapia con sulfonilureas. La glibenclamida está contraindicada en insuficiencia renal (TFG <15 ml/min). NO se utiliza en Diabetes tipo 1, debido a descompensación metabólica grave con acidosis (especialmente coma), función renal marcadamente disminuida y en situaciones de hipersensibilidad al medicamento.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Alcohol etílico. El alcohol puede dar lugar a variaciones impredecibles de la glucemia, siendo especialmente peligrosa la hipoglucemia. Además, se han descrito casos de reacciones tipo antabuse, probablemente debidas a una respuesta anormal de los vasos sanguíneos pequeños inducida por la glibenclamida, no estando relacionada esta respuesta con la acumulación de acetaldehído. Se aconseja evitar la asociación. Alopurinol. Podría aumentar la semivida de las sulfonilureas, debido probablemente a una competición en la eliminación renal. Existe riesgo de hipoglucemia, por lo que se aconseja monitorizar los niveles de glucemia y reajustar la dosis de glibenclamida si fuera necesario. Antagonistas de los canales de calcio. Se han dado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con antagonistas del calcio, debidos probablemente al bloqueo de la liberación de la insulina. Estos fármacos podrían disminuir los efectos de las sulfonilureas, por lo que se recomienda monitorizar periódicamente la glucemia y reajustar la dosis del antidiabético si fuera necesario. Anticoagulantes orales (warfarina). Los anticoagulantes orales podrían potenciar los efectos

de las sulfonilureas debido probablemente a un desplazamiento de la sulfonilurea de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas. Además, se han descrito casos clínicos en los que la glibenclamida podría dar lugar a potenciación o inhibición del efecto anticoagulante. No parece necesario tomar ninguna medida farmacológica. Anticonceptivos orales estrogénicos. Se han descrito casos clínicos en los que la administración de un anticonceptivo estrogénico disminuye los efectos de las sulfonilureas, con el consiguiente riesgo de hiperglucemia, sobre todo con etinilestradiol. Se recomienda controlar la glucemia y reajustar las dosis de glibenclamida si fuera necesario. Antidepresivos tricíclicos. Se han descrito casos en los que los antidepresivos podrían potenciar los efectos de las sulfonilureas, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. No se conoce el mecanismo. Antidiabéticos (biguanidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas, glitazonas). La administración conjunta de un antidiabético oral junto con glibenclamida, podría aumentar el riesgo de aparecer hipoglucemia. Puede ser necesario reajustar las dosis de glibenclamida. Antifúngicos azólicos (fluconazol, ketoconazol). La administración de antifúngicos azólicos podría aumentar el AUC de las sulfonilureas, dándose en ocasiones algunos casos de hipoglucemia. El efecto podría deberse a una inhibición del metabolismo de la sulfonilurea. Podría ser necesario un reajuste posológico del antidiabético. Beta-bloqueantes. Se han descrito casos en los que los beta-bloqueantes daban lugar a hipoglucemia, y en ocasiones hiperglucemia, cuando se administraban con sulfonilureas. El efecto podría deberse a la interferencia con el mecanismo regulador de la glucemia mediado por catecolaminas y por la inhibición de la glucogenólisis estimulada por la hipoglucemia. También se han descrito casos de hipertensión arterial, debido a la estimulación de la liberación de catecolaminas asociada a la hipoglucemia inducida por sulfonilureas. Se aconseja por lo tanto evitar la asociación, y si fuera imprescindible, vigilar la glucemia y controlar la presión arterial, o utilizar un beta-bloqueante cardioselectivo.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. Se recomienda el uso preferente de insulina en la embarazada. Se ignora si la glibenclamida se excreta con la leche materna, aunque otras sulfonilureas sí lo hacen, con el consiguiente riesgo de producir hipoglucemia. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. OMS | Medicamentos: uso racional de los medicamentos (Internet). WHO. (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/2>.
2. Glibenclamide - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/international/glibenclamide.html>
3. Glibenclamida presentación y dosis (Internet). Medizzine. Available from: <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/G/glibenclamida#colombia>
4. Reyes MC, Benítez NM, Lapertosa S. Terapéutica Farmacológica En Diabéticos Tipo 2 En El Servicio De Diabetes Del Hospital "Dr. José R. Vidal" (Internet). Available from: http://med.unne.edu.ar/revista/revista184/3_184.pdf
5. Insulin secretion and sulfonilureas mechanism of action | CME at Pharmacology Corner (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pharmacologycorner.com/animation-mechanism-of-action-of-sulfonilureas/>
6. Gluyburide (Internet). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>
7. Lee DK, Lee MK, Lim SH. The Myocardial Protective Effects of Desflurane on Global Ischemia in Isolated Rat Heart via KATP Channel Activation. Korean J Anesthesiol. 2004 May 1;46(5):604–12.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

8. Pompermayer K, Souza DG, Lara GG, Silveira KD, Cassali GD, Andrade AA, et al. The ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int.* 2005;67(5):1785–96.
9. Lee JH, Lee S-I, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, et al. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(2):143.
10. Tosun C, Koltz MT, Kurland DB, Ijaz H, Gurakar M, Schwartzbauer G, et al. The protective effect of glibenclamide in a model of hemorrhagic encephalopathy of prematurity. *Brain Sci.* 2013 Mar 7;3(1):215–38.
11. Simard JM, Sheth KN, Kimberly WT, Stern BJ, del Zoppo GJ, Jacobson S, et al. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke. *Neurocrit Care.* 2014 Apr;20(2):319–33.
12. Euglucon (Internet). Doctoralia. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.doctoralia.co/medicamento/euglucon-100871>
13. Glibenclamida (Internet). Available from: <http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-glibenclamida-efectos-secundarios-A10BB01.html>
14. Sistema Terapéutico de Actualización por Redes Sociales STAR. Guía Práctica para el Control de Enfermedades Metabólicas ISBN 958-95389-4-2 (Internet). Available from: <http://www.med-informatica.net/TERAPEUTICA-STAR/DiabetesTipo2.htm>
15. Sulfonylureas: consensus statement published on *Diabetes Care* | CME at Pharmacology Corner (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pharmacologycorner.com/sulfonylureas-consensus-statement-published-on-diabetes-care/>
16. Guía 17 Guía de atención de la diabetes mellitus tipo 2 (Internet). 80 p. Available from: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/guiamps/guias17.pdf>
17. Glibenclamida 1 (Internet). FarmaListo Colombia. Available from: <http://www.farmalisto.com.co/farmacia-y-medicamentos/4596-glibenclamida-5-mg-7707035510834.html>
18. Soydan N, Bretzel RG, Fischer B, Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2013 May;62(5):717–24.
19. Holstein A, Kovacs P, Beil W. Severe hypoglycemia due to possible interaction between glibenclamide and sorafenib in a patient with hepatocellular carcinoma. *Curr Drug Saf.* 2013 Apr;8(2):148–52.

HIDROCLOROTIAZIDA

CLASIFICACIÓN ATC:	C09DA03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Diuréticos Tiazídicos
NOMBRES COMERCIALES:	HYDRURETIC®, LONPRA®
PRESENTACIÓN:	TAB 12,5, 25 y 50 mg

DOSIS:

Hipertensión: 12,5 – 25 mg/día. Diurético: 25 – 100 mg/día. Dosis en niños: 1 – 3 mg/Kg/día. El medicamento se indica como monodosis día en la mañana.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
25 mg/día	12,5 – 25 mg/día	50 mg/día (2 dosis)	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La hidroclorotiazida, es un diurético tiazídico que inhibe la reabsorción de agua en la nefrona inhibiendo el cotransportador – Na⁺Cl⁻ (SLC12A3) en el túbulo contorneado distal, que es responsable del 5% de la reabsorción de sodio total. Normalmente, el cotransportador – Na⁺Cl⁻, transporta sodio y del lumen hacia las células epiteliales que recubre el túbulo contorneado distal. La energía para esto es proporcionada por un gradiente de sodio establecido por ATPasas de sodio-potasio en la membrana baso-lateral. Una vez sodio ha entrado en la célula, se transporta hacia fuera en el intersticio baso-lateral a través de la ATPasa de sodio-potasio, causando un aumento en la osmolaridad del intersticio, estableciendo de ese modo un gradiente osmótico para la reabsorción de agua. Al bloquear el cotransportador – Na⁺Cl⁻, la hidroclorotiazida reduce efectivamente el gradiente osmótico y la reabsorción de agua en toda la nefrona. La hidroclorotiazida promueve la pérdida de agua del cuerpo. Las tiazidas también causan pérdida de potasio y un aumento del ácido úrico sérico. Se utilizan a menudo para tratar la hipertensión, pero sus efectos hipotensores no son necesariamente debido a su actividad diurética. Se han mostrado que las tiazidas previenen hipertensión relacionada con morbilidad y la mortalidad, aunque el mecanismo no se entiende completamente. Causan vasodilatación mediante la activación de los canales de potasio activados por calcio (alta conductividad) en el músculo liso vascular.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	60 – 80%
Metabolismo:	No sufre mayor proceso de metabolización.
Volumen Aparente de Distribución:	4 – 8 L/Kg. 70 % de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T ½):	15 h.
Eliminación:	90% renal.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes: Trastornos del metabolismo y nutrición (>10%): glucosuria, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia asintomática, hipokalemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos. Trastornos renales y urinarios (1 – 10%): Trastornos de la función renal, nefritis intersticial, poliuria, polaquiuria. Las reacciones adversas gastrointestinales (1 – 10%) incluyen anorexia, irritación gástrica, náuseas y vómitos, calambres abdominales, diarrea, constipación, sialoadenitis y pancreatitis. Las reacciones adversas hematológicas son muy raras (<1%), aunque se han descrito agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia y trombocitopenia. Los efectos sobre el sistema nervioso central son vértigo y parestesias. Muy raramente (<0,1%): erupción, fotosensibilidad; trastornos sanguíneos (incluidas neutropenia y trombocitopenia).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Los AINEs disminuyen su efecto antihipertensivo. Antidiabéticos (glibenclamida, insulina): hay estudios con otras tiazidas en los que se ha registrado posible inhibición del efecto hipoglucemiante por reducción de la liberación pancreática de insulina, debido al efecto hipokalemiante. Betabloqueantes (propranolol): posible potenciación de su toxicidad al adicionarse sus efectos hiperglucemiantes. Digitálicos (digoxina): toxicidad del digitálico debido a la eliminación de potasio causada por el diurético, con riesgo de aparición de arritmias. Carbonato de litio: hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad del litio, por acumulación orgánica. Trimetoprim: posible potenciación de la toxicidad por excesiva eliminación de sodio motivada por ambos principios activos. Carbamazepina: la utilización concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Se debe controlar el nivel de electrolitos durante esta administración concomitante.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B en el embarazo: Las tiazidas atraviesan la placenta. El uso habitual de diuréticos expone a la madre y al feto a ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia. La hidroclorotiazida se excreta con la leche materna. La Academia Americana de Pediatría considera a la hidroclorotiazida compatible con la lactancia ya que sus concentraciones en leche parecen ser demasiado pequeñas como para esperar un efecto farmacológico intenso, en la madre lactante las dosis no deberán superar los 50 mg día.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Hydrochlorothiazide - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 13). Available from: <http://www.drugs.com/pro/hydrochlorothiazide.html>
2. M CAI, Mejia GI, M TM, Gonzalez JF. TIAZIDAS Y ANALOGOS. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6° ed. Postergraph; 2014. p. 88–95.
3. Campbell PT, Krim SR, Lavie CJ, Ventura HO. Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Hispanic Hypertensive Patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Dec;57(3):244–52.
4. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 1;57(5):590–600.

Juan Manuel Pérez Agudelo

5. DrugBank. Hydrochlorothiazide (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00999>
6. Hidroclorotiazida (Internet) Available from: http://www.vademecum.es/medicamento-valsartan%2Fhidroclorotiazida+ratiopharm_ficha_36325.
7. Hidroclorotiazida (Internet) Available from <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/SistemaCardiovascular/HidroclorotiazidaMK.aspx#mecan>.
8. Hidroclorotiazida (Internet) Available from <http://www.kernpharma.com/wp-content/uploads/FichaTecnica-Hidroclorotiazida.pdf>.
9. Hidroclorotiazida (Internet) Available from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Hidroclorotiazida.pdf>.
10. Fármacos Antihipertensivos: Hidroclorotiazida (Internet). (Cited 2014 Nov 10). Available from: <http://profesionalesdelasalud.blogspot.com/2007/07/99999.html>
11. RAM e hidroclorotiazida (Internet) Available from <http://www.medizzine.com/embarazo/reaccionesE.php?nombre=hidroclorotiazida>.
12. Hidroclorotiazida (Internet) Available from <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/h008.htm>.
13. Hydrochlorothiazide Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 13). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/hydrochlorothiazide.html>
14. Hydrochlorothiazide Capsule – Drug Overview of Side Effects and Precautions for Patients and Caregivers at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 3). Available from: <http://www.rxlist.com/microzide-drug/consumer-side-effects-precautions.htm>

HIDROCORTISONA

CLASIFICACIÓN ATC:	D07AA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Corticosteroides
NOMBRES COMERCIALES:	EFFICORT®, ITROCSONA®, SUMICORT®, SOLU-CORTEF®
PRESENTACIÓN:	AMP 100 mg/2 mL – 500 mg/4 mL. CREMA (1%) por cada 100 g/0,127 g de hidrocortisona. LOCIÓN 0,5%

DOSIS:

Tratamiento reemplazo en insuficiencia suprarrenal: 30 mg/día en 2 dosis. IV – IM: 100 – 200 mg/día dividido en varias dosis, pudiendo aumentarse en situación aguda de urgencia hasta 50 – 100 mg/Kg, Dosis máxima 6 g/día. Intraarticular y tejidos blandos: articulación grande: 25 mg, pequeña: 10 mg; bursas serosas incluido hallux valgus: 25 – 37 mg; vainas tendinosas: 5 – 12,5 mg; infiltración tejidos blandos: 25 – 50 mg; gangliones: 12,5 – 25 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO¹⁰:

La hidrocortisona es el glucocorticoide humano más importante, se une al receptor glucocorticoide citosólico para desencadenar múltiples efectos celulares. Después de unirse al receptor el nuevo complejo formado por receptor ligando, se transloca hacia el núcleo de la célula, donde se une varios elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) en la región promotora de los genes diana. Las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides se cree que involucran lipocortinas, y proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 a través de la inhibición del ácido araquidónico, controlan la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos. También se suprime la expresión de COX1 potenciando el efecto. También estimulan la salida de la lipocortina 1 al espacio extracelular que se une a los receptores de membrana de los leucocitos inhibiendo la adhesión epitelial, migración, quimiotaxis y fagocitosis. Adicionalmente se suprime el sistema inmune debido a la disminución en la función del sistema linfático, de las inmunoglobulinas y el complemento, y la interferencia en la unión antígeno anticuerpo.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	En las presentaciones tópicas a dosis terapéuticas la biodisponibilidad, es casi nula. Parenteral: 100%.
Metabolismo:	Hepático, vía CYP3A4 dando lugar a la tetrahidrocortisona y tetrahidrocortisol que se eliminan formando conjugados (Fase II) con sulfatos y ácido glucurónico.
Volumen Aparente de Distribución:	0,4 a 0,7 L/Kg. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90 – 95%.
Vida Media (T ½):	90 minutos (60 – 120 min).

¹⁰ Información ampliada del mecanismo de acción y efectos farmacológicos se encuentra con el medicamento BETAMETASONA como integrante del mismo grupo de medicamentos (corticosteroides).

Eliminación: Es eliminado mayoritariamente con la orina; una pequeña parte se excreta en forma inalterada. Cantidades insignificantes del fármaco se excretan con las heces.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de los glucocorticoides dependen en mayor grado de la duración del tratamiento que de la dosis empleada. Son raros aún con el empleo de dosis elevadas durante cortos periodos de tiempo. Por el contrario, tratamientos prolongados frecuentemente originan reacciones adversas considerables. Se han descrito (>10%): Síndrome de Cushing, hipertensión, falla cardíaca, intolerancia a la glucosa, insuficiencia adrenal, hiperglicemia, vómito, enfermedad ácido péptica, hemorragia gastrointestinal, hipernatremia, hipokalemia, miopatía, osteoporosis, ruptura del tendón de Aquiles, inmunosupresión, aumento de transaminasas y fosfatasas séricas, trombocitopenia, linfopenia, alteraciones plaquetarias con efectos trombóticos, dificultad en la cicatrización, aumento de la presión intraocular, cataratas, psicosis, cambios en la personalidad.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Pueden mejorar o disminuir la terapia anticoagulante cuando se usan con anticoagulantes orales. Los estrógenos pueden potenciar el efecto de la hidrocortisona, los diuréticos que eliminan potasio (tiazidas, furosemida) pueden aumentar la excreción de este. Riesgo de ulcera con medicamentos ulcerogénicos (AINES). Medicamentos inductores del CYP450 3A4 (barbitúricos, fenitoína, rifampicina, efedrina) pueden aumentar el metabolismo y reduce las concentraciones de glucocorticoides. Inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol) pueden disminuir el aclaramiento de glucocorticoides y aumentar los efectos adversos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo en embarazo C. Los estudios sobre animales han registrado alteraciones congénitas importantes: microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal y del timo, que no han sido observadas en humanos. No se conoce si la hidrocortisona tópica es dañina para el feto. El uso de estos medicamentos sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, no obstante, existe una amplia casuística que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación en condiciones terapéuticas indispensables. La hidrocortisona se excreta con la leche materna. Tratamientos prolongados con dosis elevadas (>40 mg) pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se aconseja monitorización del mismo. Se recomienda utilizar corticoides con mínima excreción con la leche materna (prednisona, prednisolona) como alternativa terapéutica.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Reconstituir cada 100 mg con 1 ml de solución.

ADMINISTRACIÓN:

IM: Administrar en 30 segundos, no es la primera vía de elección.

IV Directa: Administrar en 3 a 5 min.

IV Intermitente: Administrar en 30 min.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

SSN – DAD. La solución así preparada se diluye agregándola a 100 a 1000 ml de las mismas soluciones usadas para la reconstitución.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: Las soluciones reconstituidas son estables dentro de las 4 h siguientes a la reconstitución.

Diluido: Conservar a temperatura ambiente, no más de 30°C. Una vez reconstituido administrar inmediatamente, desechar el sobrante o conservar en el frigorífico (entre 2° y 8°C) y no se podrá utilizar pasadas 24 horas. Proteger de la luz.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Mejia G, Gonzalez J. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 6th ed. Postergraph; 2014. p.313–7.
3. Hidrocortisona. Unimedios. Portal Revistas UN (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/22839/23631>
4. Hidrocortisona (Internet). vademecum.es. Available from: <http://vademecum.es/principios-activos-hidrocortisona-H02AB09>
5. DrugBank, editor. Hydrocortisone (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00741>
6. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort™) vs. conventional hydrocortisone (Cortef™) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Abril;72(4):441–7.
7. Guignat L, Bertherat J. (Cushing syndrome: When to suspect and how to confirm?). *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2014 Apr;43(4 Pt 1):366–75.
8. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Mar;99(3):277–80.
9. Hammond K, You D, Collins EG, Leehey DJ, Laghi F. Life-threatening hypokalemia following rapid correction of respiratory acidosis. *Heart Lung J Acute Crit Care*. 2013 Jul;42(4):287–9.
10. Tarantino G, Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Oct 28;19(40):6735–43.
11. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jun;89(6):817–34.
12. Hydrocortisone Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/hydrocortisone-side-effects.html>
13. Hydrocortisone Rx (Internet). Medscape. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/a-hydrocort-solu-cortef-hydrocortisone-342744#4>
14. Hydrocortisone (Internet). Pubchem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5754?from=summary#section=Toxicity>

HIDROXICINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N05BB0101
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihistamínicos H1 de primera generación
NOMBRES COMERCIALES:	CEDAR®, HIDERAX®
PRESENTACIÓN:	TAB o COMP 25 mg, JAR 0,25%; GOTAS 10 mg/mL (1 mL = 20 gotas), AMP 100 mg/2 mL

DOSIS:

Prurito: 25 mg 3 o 4 veces al día VO. Para la sedación, la dosis recomendada es de 50 a 100 mg por vía oral o 25 a 100 mg por inyección intramuscular. La ansiedad y la tensión: 50 a 100 mg en 4 dosis divididas o inyección intramuscular 50 – 100 mg en 4 o 6 dosis divididas. La abstinencia del alcohol se trata con una inyección de 50 – 100 mg y se puede repetir cada 4 a 6 horas según sea necesario. La dosis para las náuseas y los vómitos es de 25 a 100 mg IM o IV. Antiemético: IM: 25 – 100 mg por dosis cada 2 – 4 horas. Niños: 2 mg/Kg/día divididos en 3 a 4 dosis. Adultos: 25 – 50 mg 2 a 3 veces al día. 1 – 2 mg/Kg de peso 1 – 2 horas antes de la cirugía. La hidroxicina puede tomarse con o sin alimentos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloquea los receptores H1 tanto periféricos como centrales y provoca cierto grado de sedación. Sin embargo su acción no es del todo selectiva porque inhiben también con frecuencia receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotoninérgicos y otros, y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencias adversas. Un aspecto crucial de la farmacología de estos agentes es que no son antagonistas propiamente dichos, sino agonistas inversos, en otras palabras, se trata de agentes que se unen preferentemente al estado inactivo de los receptores de histamina, estabilizándolo. Bloquean con gran fuerza el incremento de la permeabilidad capilar y la formación de edema y pápula desencadenados por la histamina. Estimula y deprime al sistema nervioso central (SNC). Su notable actividad depresiva del SNC puede contribuir a su extraordinaria acción antipruriginosa.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>90%
Metabolismo:	Es metabolizado casi completamente en el hígado, dando lugar a cetirizina (40 – 60%) con actividad antagonista-H1 periférica. Es sustrato de CYP3A4 y sustrato e inhibidor de CYP2D6.
Volumen Aparente de Distribución:	7 – 16 L/Kg. Unión a proteínas >93%.
Vida Media (T _{1/2}):	16 – 24 h
Eliminación:	Los metabolitos se excretan mayoritariamente con la orina. Únicamente un 0,8% de la dosis se elimina por

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

orina de forma inalterada. El metabolito mayoritario, la cetirizina, se elimina principalmente por orina de forma inalterada.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes: >10% Sedación intensa, boca seca. Frecuentes: 1 – 10 % Náuseas, diarrea, dolor abdominal, y el aumento de peso y el apetito. Poco frecuentes: 0,1 – 1% Efectos adversos cardiovasculares relacionados con sus actividades como anestésicos locales y anticolinérgicas: palpitaciones, hipotensión y edema. Espesamiento de las secreciones bronquiales. Muy Raras: < 0,1 % Temblores, convulsiones, faringitis, broncoespasmo y epistaxis. Retención urinaria y priapismo. Riesgo de QT prolongado y arritmia de puntas torcidas (Torsade de pointes) sean reportado de manera reciente¹¹.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El efecto sedante aumenta si el alcohol se administra junto con antihistamínicos. El efecto sedante aumenta si ansiolíticos e hipnóticos se administran junto con antihistamínicos. Los efectos antimuscarínicos y sedantes aumentan si los antidepresivos tricíclicos se administran junto con antihistamínicos. No recomendado para pacientes adultos mayores (Ver criterios de Beers).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Está clasificada como riesgo C según la FDA. No existe información de excreción de Hidroxicina en la leche humana. Los fabricantes recomiendan que debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, debe suspenderse el uso del medicamento en la madre.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica (ya viene preparada la ampolla)

ADMINISTRACIÓN: IM – IV.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Debe utilizarse dentro de las primeras 24 horas de preparada la dilución.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. RESOLUCIÓN NÚMERO 005521 DE 2013 (Internet). Ministerio de Salud y Protección Social. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf>

11 En Colombia por recomendación del INVIMA (acta 7 de 2105), se enfatiza en el seguimiento y farmacovigilancia de la hidroxicina dada la presentación de arritmias propiciadas por prolongación del intervalo QT. Fuente: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/2015/FV_HIDROXICINA_JUNIO_2015.pdf

Juan Manuel Pérez Agudelo

2. Jáuregui I, Baeza ML, Zubeldia JM, Senet CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA (Internet). 1st ed. Editorial Nerea, S.A.; 2012 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.alergiafbvva.es/el-tratamiento-de-las-enfermedades-alergicas/46-los-antihistaminicos/>
3. González Agudelo MA, Lopera Lotero WD. Manual de terapéutica 2012-2013. Manual de terapéutica 2012-2013. 15th ed. Paamericana Formas e Impresos S.A.; p. 13.
4. Isaza M CA, Isaza M G, Fuentes G J, Marulanda M T. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 5th ed. POSTERGRAPH S.A.; 2008.
5. hydroxyzine, Vistaril, Atarax: Drug Facts, Side Effects and Dosing (Internet). MedicineNet. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.medicinenet.com/hydroxyzine/article.htm>
6. Gómez Herra C. LOS ANTIHISTAMÍNICOS Y SUS USOS (Internet). Scribd. 2003 (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://es.scribd.com/doc/51663638/LOS-ANTIISTAMINICOS-Y-SUS-USOS>
7. Muñoz Leiva F. Mordedura Canina. Revista Universitas Medica (Internet). 2012;53(1). Available from: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v53n1/Mordedura%20Canina.pdf>
8. Lorenzano P, Moreno A, Lizasoain I, Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18th ed. Editorial médica Panamericana; 2008.
9. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología Humana. 3rd ed. MASSON, S.A; 1997.
10. Pascuzzo C. Farmacología Básica 2008. 2008.
11. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica (Internet). 11th ed. Mc Graw Hill; 2007. Available from: file:///C:/Users/Cristina/Downloads/las_bases_farmacologicas_de_la_terapeutica_rinconmedico.net.pdf
12. Guasca E. Administración de medicamentos parenterales. Available from: http://www.aibarra.org/apuntes/criticos/Guias/Enfermeria/Administracion_de_medicamentos_parenterales.pdf
13. admin. Atarax 25 mg 50 comprimidos (Internet). Salud. 2009 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.salud.es/medicamento/atarax-25-mg-50-comprimidos>
14. Simons FE, Simons KJ, Frith EM. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. J Allergy Clin Immunol. 1984 Jan;73(1 Pt 1):69–75.
15. Katzung Bertram G., Masters Susan B., Trevor Anthony J. Farmacología Básica y Clínica. Farmacología Básica y Clínica. 11th ed. Mc Graw Hill; p. 621–5.
16. Hydroxyzine Disease Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.drugs.com/disease-interactions/hydroxyzine.html#Anticholinergic_Effects
17. Interacciones Farmacologicas_by MarCo (Internet). Scribd. (cited 2014 Nov 6). Available from: <https://es.scribd.com/doc/245120483/Interacciones-Farmacologicas-by-MarCo>
18. Gorzoni ML, Alves Fabbri RM, Pires SL. Medicamentos potencialmente inapropiados para idosos. Rev Assoc Médica Bras. 2012 Jul;58(4):442–6.
19. Romá Sanchez E, García Pellicer J, Poveda Andrés JL, Ferrer Albiach E. Medicamentos y Embarazo (Internet). 1st ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2007. Available from: http://www.semst.org/libros/pdfs/Medicamentos_y_embarazo.pdf

IBUPROFENO

CLASIFICACIÓN ATC:	M01AE01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)
NOMBRES COMERCIALES:	ADVIL®, ACTRON®, ADVIL CHILDREN®, ALGIUM®, APIRON®, CALMIDOL®, DOLOTRIN®, ESPIDIFEN®, FEBRIFEN®, IBUFLASH®, MOTRIN®, MULTIDOL®, RODALGIN®, SMADOL®, TROSIFEN®
PRESENTACIÓN:	GRAGEAS, TAB, COMP 200, 400, 600 y 800 mg, SUSP 100 mg/5 mL, SUSP Oral 50 mg/1.25 mL, JAR 100 mg/5 mL. CAP 200, 400 y 600 mg, CAP líquida 400 mg, CAP blanda 200, 400 y 800 mg.

DOSIS:

Como analgésico 200 – 400 mg cada 4 a 6 h, como antiinflamatorio 300 mg cada 6 – 8 h o 400 – 800 mg 3 – 4 veces al día. Conducto arterioso persistente 10 mg/Kg seguido de dos dosis de 5 mg/Kg en intervalos de 24 h. Dosis máxima 3200 mg día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico, con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Genera inhibición reversible de la enzima sintasa de prostaglandinas llamada comúnmente ciclooxigenasa (COX), enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermedios inestables eicosanoides PGG₂ y PGH₂, y que culmina en la producción de tromboxano A₂ (TXA₂). Las prostaglandinas, especialmente la E₂, producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, eritema, algesia y fiebre; por lo tanto, la inhibición de su síntesis explica los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de los AINEs. Se asocia de manera adicional a la disminución de la sensibilidad de los vasos a la bradicinina y la histamina, afectan la producción de linfocitos T y revierte la vasodilatación de la inflamación.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>80%. Los alimentos alteran la absorción alrededor de 60 min.
Metabolismo:	Hepático, vía CYP2C9, se metaboliza por hidroxilación o carboxilación a metabolitos no funcionales.
Volumen Aparente de Distribución:	0,1 a 0,15 L/Kg. Unión a proteínas >95%.
Vida Media (T _{1/2}):	2 - 4 h
Eliminación:	Renal

RAM DESTACADAS:

Muy Frecuentes: >10% La inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica con frecuencia produce trastornos gastrointestinales como dispepsias, náuseas y gastritis. Frecuentes: 1 – 10 % Calambres abdominales dolor de estómago o malestar. Poco

Frecuentes: 0,1 – 1 % Riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares, como el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Retención de líquidos y edema. Efectos adversos más serios son la hemorragia (efecto antiagregante por inhibición de tromboxanos) y la perforación gastrointestinal. Muy Raras: <0,1 % Nefritis intersticial aguda. Disfunción cognitiva, irritabilidad, pérdida de la memoria, visión borrosa. Agitación, letargo, estupor. Cabe destacar que el ibuprofeno es el AINE que con mayor frecuencia causa reacciones adversas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El ibuprofeno es uno de los medicamentos que mayor riesgo presenta de producir interacciones graves debido a su excesiva prescripción y al uso concomitante de medicamentos. Con alcohol aumenta el riesgo de sangrado. Con Fenobarbital disminuye la semivida de eliminación del AINE, por la inducción de enzimas microsomales hepáticas, evitar esta asociación siempre que sea posible. Con compuestos de oro aumenta el riesgo de efectos adversos renales. Aumenta la actividad de las sulfonilureas. AINEs, incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico: el uso simultáneo de más de un AINE debe evitarse por el riesgo de que aparezcan efectos adversos sin que se vea incrementada la eficacia terapéutica. Además, el ibuprofeno podría reducir la eficacia antiagregante plaquetaria del ácido acetilsalicílico cuando se administran conjuntamente. En caso de necesitarse la administración de ambos fármacos, se aconseja distanciar las tomas (administrar el ibuprofeno 8 h antes o 30 minutos después del AAS). Vigilar la coadministración de ibuprofeno con medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas dado el potencial desplazamiento de las moléculas y el incremento consecuente de sus niveles plasmáticos: Benzodiacepinas – Warfarina – Hipoglicemiantes orales.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de riesgo según la FDA, pero se considera como factor de riesgo D si se utiliza durante el tercer trimestre de embarazo. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de ibuprofeno compatible con la lactancia materna, utilizar con precaución sin sobrepasar las dosis recomendadas.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN:

En términos generales no aplica, sin embargo se debe resaltar que existen formas de aplicación parenteral de ibuprofeno, que en nuestro medio, son de difícil consecución.

REFERENCIAS

1. Bakhsh S, Khan GM, Mena F, Khan BA. Pharmacokinetic evaluation of ibuprofen controlled release matrix tablets using hydrophilic Eudragit® polymer and co-excipients. Pak J Pharm Sci. 2015 Sep;28(5):1745–55.
2. Muriel C, Santos J, Sánchez Montero FJ. Tema 6. FARMACOLOGÍA DE LOS ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS (AINEs) (Internet). Cátedra extraordinaria del dolor. Available from: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf>
3. González MA, Lopera WD. Manual de terapéutica 2012-2013. 15th ed. Panamericana Formas e Impresos S.A.; p. 13.
4. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://pediamecum.es/>
5. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica (Internet). 11th ed. Mc Graw Hill; 2007. Available from: file:///C:/Users/Cristina/Downloads/las_bases_farmacologicas_de_la_terapeutica_rinconmedico.net.pdf

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

6. Kluckow M. Oral ibuprofen and the patent ductus arteriosus: a new approach to an old problem. *J Pediatr Versão Em Port.* 2013 Jan;89(1):4–5.
7. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. *J Pain Res.* 2010 May 25;3:67–79.
8. Katzung G., Masters Susan B., Trevor Anthony J. *Farmacología Básica y Clínica. Farmacología Básica y Clínica.* 11th ed. Mc Graw Hill; p. 621–5.
9. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. *Farmacología Humana.* 3rd ed. MASSON, S.A; 1997.
10. Isaza M CA, Isaza M G, Fuentes G J, Marulanda M T. *Fundamentos de Farmacología en Terapéutica.* 5th ed. POSTERGRAPH S.A.; 2008.
11. Walker SE, Choudhury J, Law S, Iazzetta J. Stability of Ibuprofen Solutions in Normal Saline or 5% Dextrose in Water. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):354–61.
12. Neal MJ. *Farmacología médica en esquemas.* 5th ed. CTM Servicios Bibliográficos S.A.; 2007.
13. Ibuprofen Disease Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/disease-interactions/ibuprofen.html#Asthma>
14. Carrillo P, Amado E, de la Fuente JA, Pujol E, Tajada C, Calvet S, et al. Adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección en atención primaria. *Aten Primaria.* 2008 Nov;40(11):559–64.
15. López-Picazo JJ, Ruiz JC, Sánchez JF, Ariza Á, Aguilera B. Escala de peligro para interacción grave: una herramienta para la priorización de estrategias de mejora en la seguridad de la prescripción en medicina de familia. *Aten Primaria.* 2011 May;43(5):254–62.
16. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Aten Primaria.* 2014 Nov;46(9):464–74.
17. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J. C. Leza, M. A. Moro, A. Portolés. Velázquez *Farmacología Básica y Clínica.* Velázquez *Farmacología Básica y Clínica.* 18th ed. Editorial médica Panamericana; 2008.
18. Romá Sanchez E, García Pellicer J, Poveda Andrés JL, Ferrer Albiach E. *Medicamentos y Embarazo* (Internet). 1st ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2007. Available from: http://www.semst.org/libros/pdfs/Medicamentos_y_embarazo.pdf

IMIPRAMINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N06AA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidepresivos tricíclicos (ADT)
NOMBRES COMERCIALES:	TOFRANIL®
PRESENTACIÓN:	GRAGEAS 25mg

DOSIS:

Inicial 25 mg a 100mg/día, se incrementará gradualmente hasta 150-200 mg/día, mantener dosis hasta alcanzar mejoría a continuación ir reduciendo hasta dosis de mantenimiento 50-75mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Actúa bloqueando la recaptación de noradrenalina y de serotonina (5-HT) por la membrana neuronal, con lo que se aumentan las concentraciones sinápticas de estas monoaminas, incrementándose la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica en el SNC. Se piensa que esta interferencia en la recaptación de la noradrenalina y/o serotonina es la base de la actividad antidepresiva de la imipramina. Además es un antagonista de receptores de histamina H1, de acetilcolina y adrenérgicos α_1 y α_2 . Se desconoce el modo de acción en la enuresis, sin embargo, parece estar relacionado con las propiedades anticolinérgicas. Posee elevado efectos sedantes y anticolinérgicos. Ha demostrado al menos tanta eficacia como otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión. En forma de pamoato permite la administración de una dosis diaria.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	70%
Metabolismo:	Exclusivamente metabolizada por el hígado. La imipramina es convertida en el hígado por diversas isoenzimas CYP (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9) a metabolitos activos: desipramina y 2-hydroxydesipramine.
Volumen Aparente de Distribución:	15 – 21 L/Kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	Para imipramina: 20 h. Para desipramina (metabolito activo): 125 h.
Eliminación:	Renal en forma de metabolitos inactivos.

RAM DESTACADAS:

Las reacciones adversas más características de imipramina son (>10%): sedación y efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, trastornos de la acomodación, glaucoma e hipertermia). Suele haber tolerancia

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

a estos efectos adversos al continuar el tratamiento. Sistema nervioso: Muy frecuente, SEDACIÓN y SOMNOLENCIA. Rara vez, disminución del umbral convulsivo, CONVULSIONES; MAREO, CEFALEA, entumecimiento, HORMIGUEO y PARESTESIA de las extremidades; descoordinación; ATAXIA; TEMBLOR; SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES incluyendo movimientos involuntarios anormales y discinesia tardía, disartria. Estado de CONFUSION, DESORIENTACION, DELIRIO, MANÍA, AGRESIVIDAD, ALUCINACIONES, AGITACIÓN, ansiedad, inquietud, INSOMNIO, PESADILLAS (principalmente en ancianos). Se han notificado casos de TENDENCIAS SUICIDAS y conductas suicidas durante el tratamiento con antidepresivos o inmediatamente después de la interrupción del mismo. Cardiovasculares: Frecuente (1 – 10%), HIPOTENSION ORTOSTATICA, TAQUICARDIA y PALPITACIONES. Rara vez, PROLONGACION DEL INTERVALO QT, se ha observado incluso con dosis terapéuticas en pacientes sin factores de riesgo. En pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos hay mayor riesgo de isquemia cardiaca, infarto de miocardio, arritmias y BLOQUEO CARDIACO. Este medicamento no debe utilizarse en adultos mayores (Criterios de Beers).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Otros antidepresivos: Se han observado reacciones adversas graves (síndrome de serotonina manifestado por alteraciones del conocimiento, del comportamiento, del sistema nervioso autónomo y actividad neuromuscular) tras la administración combinada de fármacos antidepresivos con distintos mecanismos de acción. Aunque algunos autores aceptan el uso conjunto para el tratamiento de depresiones refractarias, se aconseja de forma general, un periodo de lavado dependiendo de la semivida del antidepresivo. La administración conjunta no está recomendada. ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina): posible aparición de efectos adversos relacionados con el derivado tricíclico como consecuencia de la reducción de su metabolismo por el ISRS. Monitorizar de forma estrecha en caso de que la asociación sea imprescindible. Anticolinérgicos (atropina, venlafaxina, antihistamínicos H1): Posible potenciación de los efectos anticolinérgicos. Hay riesgo de íleo paralítico. Se han comunicado casos de hipertermia al administrar antidepresivos tricíclicos con fármacos anticolinérgicos o neurolépticos, particularmente en tiempo caluroso. Depresores del sistema nervioso central (alcohol, benzodiacepinas y analgésicos opioides): Posible incremento de los efectos sedantes. Clonidina: posible disminución de los efectos hipotensores de la clonidina. Fenotiazinas: La asociación de ambos tipos de fármacos suele ser frecuente, pero debido a que puede haber un incremento de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, se aconseja ajustar la dosis y vigilancia clínica, evitando en cualquier caso la administración de asociaciones con dosis fijas. Hormonas tiroideas: Observado aumento del efecto antidepresivo por aumento de la sensibilidad de los receptores. También se han observado casos de taquicardia auricular paroxística, tirotoxicosis e hipotiroidismo. Inductores enzimáticos (rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina) o inhibidores (diltiazem, verapamilo, metilfenidato, fluconazol, ketoconazol, ritonavir, terbinafina, fenotiazinas, haloperidol, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina) del citocromo P450 isoenzimas 2D6, 3A4, 2C19 y 1A2: Una parte importante de las interacciones de los antidepresivos se producen con fármacos inhibidores o inductores enzimáticos. Se aconseja vigilancia clínica en pacientes que estén recibiendo fármacos que inhiban o induzcan las enzimas P450. Levodopa: Debido a sus propiedades anticolinérgicas, los antidepresivos tricíclicos pueden retrasar el vaciado intestinal, pudiendo aumentar, de este modo, la inactivación de levodopa antes de su absorción intestinal. Litio: La asociación de litio con antidepresivos puede resultar de utilidad en algunos pacientes. En cambio en otros, se han descrito casos de neurotoxicidad y síntomas que recuerdan al

síndrome de serotonina o síndrome neuroléptico maligno. Se aconseja vigilancia clínica estricta. Simpaticomiméticos (epinefrina, norepinefrina): Posible aumento del riesgo de hipertensión y arritmias. Se aconseja vigilancia clínica. La interacción sólo ocurre en casos excepcionales con las preparaciones de anestésicos locales que contienen vasoconstrictores. Tramadol: Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el riesgo de convulsiones y de síndrome serotoninérgico. Medicamentos que prolongan el intervalo QT (amiodarona, quinidina, propafenona, adenosina, levofloxacino, moxifloxacino): posible aumento del riesgo de incrementar el intervalo QT, especialmente en pacientes con factores de riesgo o con la utilización de dosis elevadas de ADT.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. La mayoría de estudios sobre animales no han registrado efectos teratógenos. No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en humanos, no obstante se han descrito casos aislados de malformaciones congénitas aunque no se ha podido establecer relación causal. La imipramina y su metabolito desipramina se excretan con la leche materna en pequeñas concentraciones (proporción leche/plasma, 1). Se desconocen los efectos adversos (en especial sobre el SNC a largo plazo) de bajas cantidades de estos agentes en leche materna en el recién nacido. Se recomienda suspender la lactancia o interrumpir la administración de este medicamento. Sólo se admite el uso en madres lactantes utilizando dosis moderadas.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013 Jun;17(3):165–84.
2. Imipramine - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 14). Available from: <http://www.drugs.com/pro/imipramine.html>
3. Kumar N, Dhayabaran D, Nampoothiri M, Nandakumar K, Puratchikody A, Lalani N, et al. Atypical Antidepressant Activity of 3,4-Bis(3,4-Dimethoxyphenyl) Furan-2,5-Dione Isolated from Heart Wood of Cedrus deodara, in Rodents. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol.* 2014 Oct;18(5):365–9.
4. Mlyniec K, Ostachowicz B, Krakowska A, Reczynski W, Opoka W, Nowak G. Chronic but not acute antidepressant treatment alters serum zinc/copper ratio under pathological/zinc-deficient conditions in mice. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2014 Oct;65(5):673–8.
5. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, DeZee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Internet).* 2010 (cited 2015 Jan 14);341. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958257/>
6. Nascimento JOG, Kikuchi LS, de Bortoli VC, Zangrossi H, Viana MB. Dorsomedial hypothalamus serotonin 1A receptors mediate a panic-related response in the elevated T-maze. *Brain Res Bull.* 2014 Oct 5;
7. Vermeiden M, Kamperman AM, Vulink ME, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Oct 23;
8. Parekar RR, Jadhav KS, Marathe PA, Rege NN. Effect of Saraswatarishta in animal models of behavior despair. *J Ayurveda Integr Med.* 2014 Jul;5(3):141–7.
9. Kawaura K, Koike H, Kinoshita K, Kambe D, Kaku A, Karasawa J-I, et al. Effects of a glycine transporter-1 inhibitor and D-serine on MK-801-induced immobility in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res.* 2014 Oct 6;
10. Calabrese B, Halpain S. Lithium prevents aberrant NMDA-induced F-actin reorganization in neurons. *Neuroreport.* 2014 Dec 3;25(17):1331–7.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

11. Hillhouse TM, Shankland Z, Matazel KS, Keiser AA, Prus AJ. The Quetiapine Active Metabolite N-Desalkylquetiapine and the Neurotensin NTS1 Receptor Agonist PD149163 Exhibit Antidepressant-Like Effects on Operant Responding in Male Rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct 6;
12. Borah M, Sarma P, Das S. A Study of the Protective Effect of *Triticum aestivum* L. in an Experimental Animal Model of Chronic Fatigue Syndrome. *Pharmacogn Res*. 2014 Oct;6(4):285–91.
13. Van den Berg MJW, Bosch FH. Case Report: Hemodynamic Instability Following Severe Metoprolol and Imipramine Intoxication Successfully Treated With Intravenous Fat Emulsion. *Am J Ther*. 2014 Sep 18;
14. Rahmani A, Mohammadpour AH, Sahebnasagh A, Mohajeri SA. Haloperidol imprinted polymer: preparation, evaluation, and application for drug assay in brain tissue. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Nov;406(29):7729–39.
15. Elgarf A-SA, Aboul-Fotouh S, Abd-Alkhalek HA, El Tabbal M, Hassan AN, Kassim SK, et al. Lipopolysaccharide repeated challenge followed by chronic mild stress protocol introduces a combined model of depression in rats: Reversibility by imipramine and pentoxifylline. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Sep 28;
16. Imipramine Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 14). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/imipramine.html>

INSULINA CRISTALINA (REGULAR)

CLASIFICACIÓN ATC:	A10AC01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Insulinas de acción rápida
NOMBRES COMERCIALES:	INSUMAN®, HUMULIN®, NOVOLIN®
PRESENTACIÓN:	AMP o VIAL 100 UI/mL (10 mL)

DOSIS:

0,5 – 1 UI/Kg/día La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo con los requerimientos del paciente. La insulina regular inyectable es el único tipo de insulina adecuado para la administración IV. No se recomienda una dosis IV única elevada de la insulina regular debido a la corta vida media de la insulina en sangre. Por vía SC, 15 a 30 minutos antes de las comidas hasta 3 - 4 veces al día. En la siguiente tabla se resume el tiempo de acción de la insulina:

Tipo de Insulina	Inicio de Acción	Pico	Duración
Insulina de ACCIÓN RÁPIDA: Insulina Cristalina (Regular)	30 min	2 – 3 h	6,5 h

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La insulina es una hormona peptídica constituida por dos cadenas, la A (21 aminoácidos) y la B (30 aminoácidos), unidas por un puente disulfuro. Es sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans. Se une a receptores específicos (Tirosincinasa) presentes en tejidos sensibles a la insulina, como hígado, tejido adiposo y músculo fundamentalmente. Esta unión afecta al metabolismo de glúcidos, pero también de proteínas y lípidos. Glúcidos. Disminuye la glucemia sanguínea, favoreciendo la captación de la glucosa y su utilización, bien por glucólisis o por estimulación de la glucogenosíntesis. Inhibe la gluconeogénesis hepática. Lípidos. Disminuye la movilización de lípidos por inhibición de la lipasa del adipocito. Favorece el transporte de los glúcidos y su acumulación en el tejido adiposo, al estimular a la lipoproteinlipasa. Al aumentar los niveles de ácidos grasos y glicerol en el adipocito, estimula el depósito de triglicéridos. Inhibe además la beta-oxidación. Proteínas. Favorece la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas. Presenta un fuerte efecto anabolizante.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	100%
Metabolismo:	La insulina se metaboliza rápidamente en el hígado por la enzima insulina glutatión transhidrogenasa. También sufre metabolismo en menor medida en el riñón y músculo.
Volumen Aparente de Distribución:	0,3 L/Kg
Vida Media ($T_{1/2}$):	1 – 2 h
Eliminación:	Se excreta por metabolismo y posterior eliminación en orina. Sólo aparece un 2% inalterada en orina.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de la insulina son, en general, frecuentes (>10%), aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema endocrino. Las reacciones adversas más características son: Endocrinas. La reacción adversa más frecuente con la insulina es la HIPOGLUCEMIA, que puede aparecer en el 10 – 25% de los pacientes. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente y el régimen de dosis. Por lo tanto, la frecuencia con que se presenta es variable. La hipoglucemia cursa con (SENSACION DE HAMBRE intensa, NAUSEAS, VOMITOS, SOMNOLENCIA, NERVIOSISMO, AGRESIVIDAD, REDUCCION DE LA CONCENTRACION, DEPRESION SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, CONFUSION, TEMBLOR, VERTIGO, EXCESO DE SUDORACION, TAQUICARDIA, ANSIEDAD, HIPERTENSION ARTERIAL, PALPITACIONES, ARRITMIA CARDIACA, DELIRIO, CONVULSIONES y BRADICARDIA. Una hipoglucemia grave puede dar lugar a disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Alérgicas/dermatológicas. En ocasiones (1 – 9%) pueden aparecer reacciones cutáneas en el lugar de administración, como LIPODISTROFIA (lipoatrofia, lipohipertrofia), sobre todo si se repite las inyecciones en el mismo sitio a menudo. Puede aparecer también ERITEMA y PRURITO, y en ocasiones más graves REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. Se pueden formar anticuerpos anti-insulina, con pérdida de la respuesta a la insulina. Oftalmológicas. En ocasiones, y sobre todo al iniciar el tratamiento, se pueden producir TRASTORNOS DE LA VISION transitorios al disminuir la glucemia. Aunque el control de la glucemia con insulina mejora la retinopatía diabética, inicialmente puede producir un empeoramiento de la RETINOPATIA, y en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser, pueden dar lugar a AMAUROSIS transitoria. Hidroelectrolíticas. Puede aparecer en raras ocasiones casos de HIPOPOTASEMIA, HIPERNATREMIA y EDEMA. El edema puede ocurrir al iniciar la terapia con insulina y suele ser transitorio. Sistema nervioso: Poco frecuente, NEUROPATIA PERIFERICA. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con una condición denominada neuropatía dolorosa aguda, que es normalmente reversible.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Anticonceptivos orales: disminución en la eficacia de la insulina. Fenitoína: reducción de la secreción, con peligro de hiperglucemia. IMAO, hipoglicemiantes orales, sulfamidas, bloqueadores, salicilatos (aspirina), alcohol y enalapril, testosterona: potencia la acción de la insulina, con riesgo de hipoglucemia. Propranolol: modifica la respuesta de los pacientes a la insulina, en forma impredecible. Tiazidas, corticoides, hormonas tiroideas: disminuye el efecto de la insulina (deben aumentarse las dosis de insulina).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. Es el tratamiento de elección para el tratamiento de la diabetes en el embarazo. La insulina no se excreta en la leche humana. Además, al administrarse por vía oral sería destruida por los enzimas digestivos, por lo que se acepta su uso durante la lactancia. Sin embargo, la utilización de insulina a dosis excesivas o inadecuadas en madres lactantes podría inhibir la lactancia. Puede ser necesario un reajuste posológico o de la dieta.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

No aplica, debido a que la ampolla ya viene preparada (10 mL).

ADMINISTRACIÓN:

IV – SC. Se administra por vía SC, generalmente en un pliegue de piel del abdomen, muslo, glúteo o parte superior del brazo. La administración en un pliegue de piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular. Para evitar la aparición de lipodistrofia en el lugar de administración, se aconseja ir alternando las zonas de administración de forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes. Antes de administrar la insulina, deben lavarse las manos y limpiar la zona de administración con alcohol. Tras la administración, se retirará la aguja y se presionará suavemente la zona durante varios segundos. Se recomienda no masajear la zona de aplicación.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica (ya viene preparada la ampolla-vial). Los viales sin usar se deben conservar en nevera entre 2-8 °C. Los viales en uso son estables 30 días refrigerados (2 – 8 °C). Antes de administrar mantener 30 min a temperatura ambiente (evita el dolor en el punto de inyección).

Diluido: Las diluciones IV no deben ser almacenadas para preparaciones posteriores, su uso debe ser inmediato.

REFERENCIAS

1. Molina DI, Pérez-Agudelo JM. Medicamentos para el manejo de la diabetes. Aspectos que usted debe saber sobre la diabetes. Primera ED. Manizales - Caldas - Colombia; 2013. p. 189–98.
2. O'Halloran TV, Kebede M, Philips SJ, Attie AD. Zinc, insulin, and the liver. *J Clin Invest.* 2013 Oct 1;123(10):4136–9.
3. Vademecum (Internet). www.vademecum.es. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-insulina+detemir-a10ae05>
4. Grama CN, Suryanarayana P, Patil MA, Raghu G, Balakrishna N, Kumar MNVR, et al. Efficacy of biodegradable curcumin nanoparticles in delaying cataract in diabetic rat model. *PLoS One.* 2013;8(10):e78217.
5. Wang B, Wu B, Liu J, Yao W, Xia D, Li L, et al. Analysis of altered microRNA expression profiles in proximal renal tubular cells in response to calcium oxalate monohydrate crystal adhesion: implications for kidney stone disease. *PLoS One.* 2014;9(7):e101306.
6. Attia EAS, Belal DMI, El Samahy MH, El Hamamsy MH. A pilot trial using topical regular crystalline insulin vs. aqueous zinc solution for uncomplicated cutaneous wound healing: Impact on quality of life. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* 2014 Feb;22(1):52–7.
7. Balakumar M, Saravanan N, Prabhu D, Regin B, Reddy GB, Mohan V, et al. Benefits of early glycemic control by insulin on sensory neuropathy and cataract in diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2013 Jan;51(1):56–64.
8. Mukherji R, Joshi-Navare K, Prabhune A. Crystalline xylitol production by a novel yeast, *Pichia caribbica* (HQ222812), and its application for quorum sensing inhibition in gram-negative marker strain *Chromobacterium violaceum* CV026. *Appl Biochem Biotechnol.* 2013 Mar;169(6):1753–63.
9. Kunjara S, Greenbaum AL, Sochor M, Flyvbjerg A, Grønbaek H, McLean P. Effects of long-acting somatostatin analogues on redox systems in rat lens in experimental diabetes. *Int J Exp Pathol.* 2014 Apr;95(2):95–100.
10. Larsen EKV, Larsen NB. One-step polymer surface modification for minimizing drug, protein, and DNA adsorption in microanalytical systems. *Lab Chip.* 2013 Feb 21;13(4):669–75.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

11. Birzniece V, Umpleby MA, Poljak A, Handelsman DJ, Ho KKY. Oral low-dose testosterone administration induces whole-body protein anabolism in postmenopausal women: a novel liver-targeted therapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013 Sep;169(3):321–7.
12. Sereda V, Lednev IK. Polarized Raman Spectroscopy of Aligned Insulin Fibrils. *J Raman Spectrosc JRS.* 2014 Aug 1;45(8):665–71.
13. Li X, Cui X, Wang J, Yang J, Sun X, Li X, et al. Rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* counteracts diabetic ophthalmopathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res PTR.* 2013 Aug;27(8):1243–50.
14. Serra-Barcellona C, Coll Aráoz MV, Cabrera WM, Habib NC, Honoré SM, Catalán CAN, et al. *Smilax macroscyphus*: a new source of antidiabetic compounds. *Chem Biol Interact.* 2014 Feb 25;209:35–47.
15. Matthes D, Daebel V, Meyenberg K, Riedel D, Heim G, Diederichsen U, et al. Spontaneous aggregation of the insulin-derived steric zipper peptide VEALYL results in different aggregation forms with common features. *J Mol Biol.* 2014 Jan 23;426(2):362–76.
16. Payyappilly S, Dhara S, Chattopadhyay S. Thermoresponsive biodegradable PEG-PCL-PEG based injectable hydrogel for pulsatile insulin delivery. *J Biomed Mater Res A.* 2014 May;102(5):1500–9.
17. Murthy KRK. Treatment of scorpion envenoming syndrome -- need for scientific magnanimity. *J Indian Med Assoc.* 2013 Apr;111(4):254–9.
18. Kong Z, Zhu X, Zhang S, Wu J, Luo Y. Phase contrast microscopy of living cells within the whole lens: spatial correlations and morphological dynamics. *Mol Vis.* 2012;18:2165–73.
19. Kawaura K, Koike H, Kinoshita K, Kambe D, Kaku A, Karasawa J-I, et al. Effects of a glycine transporter-1 inhibitor and D-serine on MK-801-induced immobility in the forced swimming test in rats. *Behav Brain Res.* 2014 Oct 6.

INSULINA GLARGINA

CLASIFICACIÓN ATC:	A10AE04
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Insulinas y análogos de insulinas de acción prolongada
NOMBRES COMERCIALES:	LANTUS®
PRESENTACIÓN:	AMP 10 UI/mL (10 mL) - Cartucho de vidrio de 3 mL en sistema especial de administración.

DOSIS:

Solo uso SC. Los niveles de glucosa en sangre deseados, como también la dosis y el tiempo de medicación antidiabética, deben ser determinados y ajustados individualmente. Adultos: dosis inicial: individualizada según los requerimientos del paciente; sugerida 0,1 a 0,2 UI/Kg/día (dosis única) o según criterio médico. Dosis de mantenimiento: individualizada según los requerimientos del paciente. Si el paciente de manera previa venía recibiendo insulina NPH y se realiza cambio a insulina Glargina, se deben ajustar las dosis en un 20% menos. En la siguiente tabla se resume el tiempo de acción de la insulina:

Tipo de Insulina	Inicio de Acción	Pico	Duración
Insulina BASAL: Insulina Glargina	90 min	No presenta	24 h

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO¹²:

En individuos no diabéticos, un nivel basal de insulina se complementa con picos de insulina después de las comidas. La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada con un perfil de acción plano y previsible. Se utiliza para imitar los niveles basales de insulina en individuos diabéticos. Regula el metabolismo de la glucosa, reduce los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, y mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito y la proteólisis, y estimula la síntesis de proteínas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: > 90%. Debido a las modificaciones de la cadena A y B, el punto isoeléctrico se desplaza hacia un pH neutro y la insulina glargina es más estable en condiciones ácidas que la insulina regular.

Metabolismo: Se metaboliza parcialmente en el tejido subcutáneo, dando lugar a los metabolitos activos 21A-glicina-insulina y 21A-glicina-des-30B-treonina-insulina. El resto de la insulina se degrada en el hígado por la enzima

¹² En el aparte de INSULINA CRISTALINA O REGULAR, se ha realizado una exposición más amplia de los aspectos moleculares del mecanismo de acción y efecto farmacológico.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

	insulina glutatión transhidrogenasa. También sufre metabolismo en menor medida en el riñón y músculo.
Volumen Aparente de Distribución:	0,3 L/Kg
Vida Media (T ½):	No ha sido reportada en humanos, en estudios de leucocitos es de aproximadamente 30 h.
Eliminación:	Se excreta por metabolismo y posterior eliminación en orina. Sólo aparece un 2% inalterada en orina.

RAM DESTACADAS:

Hipoglicemia (en menor proporción que las ocasionadas con el uso de insulina regular o NPH), hipokalemia y lipodistrofia en el punto de inyección. En estudios clínicos que incluyeron regímenes con LANTUS® se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas y edema. Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Igual para el uso de la insulina regular o cristalina. Efecto hipoglucemiante aumentado por: antidiabéticos orales, IECA, fibratos, fluoxetina, IMAO, pentoxifilina, salicilatos y antibióticos tipo sulfamidas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. En estudios con conejos, utilizando dosis dos veces superiores a las utilizadas en humanos, se ha observado algunos casos de dilatación de los ventrículos cerebrales. Sin embargo, los efectos embriotóxicos de la insulina glargina no eran diferentes que los observados con insulina humana. La insulina humana no cruza la placenta, al menos cuando se administra en el segundo trimestre. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. Se desconoce si la insulina glargina se excreta con leche, pero otras insulinas no lo hacen. Además, al administrarse por vía oral sería destruida por los enzimas digestivos, por lo que se acepta su uso durante la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN:

Se administra solo por vía SC, generalmente en un pliegue de piel del abdomen, muslo, glúteo o parte superior del brazo. La administración en un pliegue de piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular. Para evitar la aparición de lipodistrofia en el lugar de administración, se aconseja ir alternando las zonas de administración de forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes. Antes de administrar la insulina glargina, deben lavarse las manos y limpiar la zona de administración con alcohol. A continuación se pellizcará un pliegue de piel y se inyectará la insulina glargina siguiendo las recomendaciones del fabricante. Tras la administración, se retirará la aguja y se presionará suavemente la zona durante varios segundos. Se recomienda no masajear la zona de aplicación.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: No aplica.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica (ya viene preparada la ampolla o vial). Una vez abierto el vial puede usarse por un período de hasta cuatro semanas, y almacenarse a menos de 25 °C (refrigerado 2 – 8 °C), protegido del calor y de la luz directa. Sólo debe usarse si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles.

DILUIDO: No aplica.

REFERENCIAS

1. Molina DI, Pérez-Agudelo JM. Medicamentos para el manejo de la diabetes. Aspectos que usted debe saber sobre la diabetes. Primera ED. Manizales - Caldas - Colombia; 2013. p. 189–98.
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buritica O, Machado J, et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta ED. CELSUS; p. 318 - 321.
3. Polinski JM, Kesselheim AS, Seeger JD, Connolly JG, Choudhry NK, Shrank WH. A cross-national comparison of 17 countries' insulin glargine drug labels. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Sep 24;
4. Trujillo JM, Nuffer W. Albiglutide: A New GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2014 Nov;48(11):1494–501.
5. Blonde L, Baron MA, Zhou R, Banerji MA. Efficacy and risk of hypoglycemia with use of insulin glargine or comparators in patients with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):172–89.
6. Ryan GJ, Moniri NH, Smiley DD. Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2013 Jul 1;70(13):1123–31.
7. Wang Y-B, Wang S, Bai R, Du J-L, Xing Q, Ba Y, et al. Efficacy of switching from premixed insulin to insulin glargine regimen in Type 2 diabetes mellitus patients with different islet functions. *Mol Med Rep.* 2014 Aug;10(2):1096–102.
8. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014 Oct;127(10 Suppl):S25–38.
9. Yang X, Mei S, Gu H, Guo H, Zha L, Cai J, et al. Exposure to excess insulin (glargine) induces type 2 diabetes mellitus in mice fed on a chow diet. *J Endocrinol.* 2014 Jun;221(3):469–80.
10. Banerji MA, Baron MA, Gao L, Blonde L. Influence of baseline glycemia on outcomes with insulin glargine use in patients uncontrolled on oral agents. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):111–25.
11. Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration - role of insulin degludec. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:55–67.
12. Koehler G, Treiber G, Wutte A, Korsatko S, Mader JK, Semlitsch B, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jan;16(1):57–62.
13. Scheen AJ, Paquot N. (Potential of a GLP-1 receptor agonist combined with basal insulin in the treatment of type 2 diabetes). *Rev Médicale Suisse.* 2014 Aug 27;10(439):1549–54.
14. Bounthavong M, Tran JN, Golshan S, Piland NF, Morello CM, Blickensderfer A, et al. Retrospective cohort study evaluating exenatide twice daily and long-acting insulin analogs in a Veterans Health Administration population with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2014 Sep;40(4):284–91.
15. Ma Z, Christiansen JS, Laursen T, Lauritzen T, Frystyk J. Short-term effects of NPH insulin, insulin detemir, and insulin glargine on the GH-IGF1-IGFBP axis in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2014 Oct;171(4):471–9.
16. VADEMECUM (Internet). www.vademecum.es. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-insulina+glargina-a10ae04>
17. Christensen M, Miossec P, Larsen BD, Werner U, Knop FK. The design and discovery of lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Discov.* 2014 Oct;9(10):1223–51.
18. Wangnoo SK, Chowdhury S, Rao PV. Treating to target in type 2 diabetes: the BEGIN trial programme. *J Assoc Physicians India.* 2014 Jan;62(1 Suppl):21–6.
19. Lecube A, Bueno M, Suárez X. (Twice-daily and weekly exenatide: Clinical profile of two pioneer formulations in incretin therapy). *Med Clínica.* 2014;143 Suppl 2:23–7.
20. Davis KL, Wei W, Meyers JL, Kilpatrick BS, Pandya N. Use of basal insulin and the associated clinical outcomes among elderly nursing home residents with type 2 diabetes mellitus: a retrospective chart review study. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1815–22.

INSULINA GLULISINA

CLASIFICACIÓN ATC:	A10AB06
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Insulina y análogos de insulina de acción rápida
NOMBRES COMERCIALES:	APIDRA®
PRESENTACIÓN:	VIAL 100 UI/mL (3 y 10 mL)

DOSIS:

Individualizar la dosis en base a las concentraciones de glucosa en sangre para obtener una terapéutica óptima. No hay recomendaciones de dosis específicas, debido a que los objetivos del tratamiento deberán ser personalizados, la dosis de insulina no se regula “sólo” en función del peso corporal del paciente diabético. Hay otros muchos aspectos que influyen en dicha dosificación ejemplos: los índices de glucemia, la administración sola o combinada con otros tipos de insulina entre otros. La insulina glulisina debe utilizarse en regímenes que incluyan una insulina de acción prolongada o intermedia, o un análogo de insulina basal, y puede utilizarse con agentes hipoglucemiantes orales. En la siguiente tabla se resume el tiempo de acción de la insulina glulisina:

Tipo de Insulina	Inicio de Acción	Pico	Duración
Insulina RÁPIDA: Insulina Glulisina	10 – 15 min	1 – 1,5 h	3 – 5 h

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La insulina glulisina, análogo de insulina de acción rápida actúa regulando el metabolismo de la glucosa, estimulando la captación de glucosa periférica, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, además de inhibir la gluconeogénesis hepática, produciéndose una disminución en la glucemia. Además, estimula la síntesis proteica, e inhibe la lipólisis y proteólisis. El sustrato-2 del receptor de la insulina (IRS-2) se ha implicado en el crecimiento y en la supervivencia de las células β del páncreas. La insulina glulisina, por su única actividad preferencial sobre la fosforilación del IRS-2, proporciona una actividad antiapoptótica frente a los ácidos grasos y a las citoquinas (acción protectora sobre las células β del páncreas), efectos que se han observados a dosis terapéuticas. Este análogo de insulina rápida, al igual que los otros análogos de acción corta, mimetiza mejor la secreción de insulina endógena que la insulina regular humana.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80%
Metabolismo:	Se metaboliza parcialmente en el tejido subcutáneo, dando lugar a los metabolitos activos. Se degrada en el hígado por la enzima insulina glutatión transhidrogenasa. También sufre metabolismo en menor medida en el riñón y músculo.
Volumen Aparente de Distribución:	13 L/Kg

Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 42 min.

Eliminación: Renal.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): La hipoglucemia; Los síntomas de hipoglucemia generalmente ocurren de improviso. Pueden incluir: sudoración fría, piel pálida y fría, nerviosismo o temblor, sensación de ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios temporales en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia grave (0,1 – 1%) puede conducir a la pérdida del conocimiento y resultar en una deficiencia temporaria o permanente de la función cerebral. Ocasionalmente pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad generalizada. Hipokalemia: Todos los productos de insulina, incluyendo insulina NPH, causan un traslado del potasio extracelular al espacio intracelular, que puede dar lugar a hipopotasemia. La hipokalemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular, y muerte. Locales: Alergia (muy raras), en el lugar de la inyección puede producirse lipodistrofia como consecuencia de la falta de rotación del lugar de la inyección dentro de un área, ocasionalmente pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad generalizada. Durante el tratamiento con insulina pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad locales (enrojecimiento, inflamación y picazón en el lugar de la inyección), dichas reacciones son generalmente transitorias y normalmente desaparecen con el tratamiento continuo.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Existe un número de sustancias que afectan al metabolismo de la glucosa por lo que podría requerir el ajuste de la dosis de insulina glulisina y particularmente una estrecha monitorización. Las sustancias que podrían incrementar la sensibilidad a una hipoglucemia: IECA, IMAO, fibratos, fluoxetina, salicilatos y antibióticos sulfonamidas. Las sustancias que podrían disminuir la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre son: corticoides, diuréticos, glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, agentes simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos, inhibidores de la proteasa y antipsicóticos atípicos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Es aceptable su uso en la lactancia. La utilización de insulina a dosis excesivas o inadecuadas en madres lactantes podría inhibir la lactancia. Puede ser necesario un reajuste posológico o de la dieta.

ADMINISTRACIÓN:

La insulina glulisina debe administrarse mediante inyección SC 15 min o inmediatamente antes de las comidas o mediante bomba de perfusión continua subcutánea. Debe administrarse SC en la pared abdominal, muslo o deltoides o por perfusión continua en la pared abdominal. Los lugares de inyección y perfusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben alternarse de una inyección a otra. La velocidad de absorción y consecuentemente el comienzo y la duración de acción, pueden verse afectados por el lugar de inyección, el ejercicio y otras variables. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción un poco más rápida que en los otros lugares de inyección. Se debe cambiar el lugar de la inyección cada vez para reducir las lesiones y para evitar el desarrollo de problemas debajo de la piel (lipodistrofia). La insulina glulisina se puede inyectar en la

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

zona superior abdominal, muslo, o la parte posterior de la parte superior del brazo. Puede ser administrado IV (inusual), bajo supervisión médica para el control de la glucemia con una estrecha vigilancia de la glucosa en sangre y el suero de potasio para evitar la hipoglucemia y la hipopotasemia. Cuando se administra IV, las concentraciones de uso de 0,05 a 1 UI/mL en los sistemas de infusión. Los fabricantes enfatizan en que la vía de administración del medicamento debe ser SC.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica. Los viales deben ser almacenados entre 2 y 8 °C. No debe ser guardada en el congelador, no debe permitir que se congele. Si se ha congelado, debe ser desechada. Los viales utilizados no deben ser usados por periodos superiores a 28 días. Si no es posible mantener la refrigeración, se deben mantener por debajo de los 25 °C por un periodo máximo de 28 días.

DILUIDO:

No exponer a temperaturas > 37 °C. Equipos de infusión (reservorios, tubos y catéteres) y la insulina glulisina en el reservorio deben ser eliminados después de no más de 2 días de uso o luego de exposición a temperaturas que exceden los 37 °C.

REFERENCIAS

1. APIDRA - Instrucciones de uso, Descripción de la droga. La (Internet). Medicina. (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://omedicine.info/apidra.html>
2. Apidra (insulin glulisine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more.pdf. [apidra_100ui_ml.pdf](#)
3. MEDSCAPE (Internet). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/apidra-insulin-glulisine-999004#0>
4. DrugBank, editor. Insulin Glulisine (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01309>
5. Molina DI, Pérez Agudelo JM. Medicamentos para el manejo de la diabetes. Aspectos que usted debe saber sobre la diabetes. Primera ED. Manizales - Caldas - Colombia; 2013. p. 189–98.
6. Insulin Glulisine Monograph for Professionals - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/insulin-glulisine.html>
7. Pabón JH. Consulta Práctica Clínicas Médicas. Jose H. Pabon; 2014. 520 p.
8. Dailey G, Wang E. A review of cardiovascular outcomes in the treatment of people with type 2 diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2014 Dec;5(2):385–402.
9. Wangnoo SK, Ghosal S, Akhtar S, Shetty R, Tripathi S. Clinical experience of switching from glargine or neutral protamine Hagedorn insulin to insulin detemir in type 2 diabetes: Observations from the Indian cohort in the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Sep;18(5):715–20.
10. Licea P. Análogos de insulina (Internet). INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGÍA. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol17_03_06/endsu306.htm
11. De Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *SEMERGEN - Med Fam*. 2013 Jan;39(1):34–40.
12. Vademécum (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <https://www.desanofiatufarmacia.es/Vademecum/Vademecum.aspx?idpage=5155&pag=3>
13. Insulin glulisine Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 15). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/insulin-glulisine.html>
14. Mexico PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2011 (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://www.farmaciazamora.com.mx/plm/productos/shorant_solucion_inyectable.htm

Juan Manuel Pérez Agudelo

15. Insulin Glulisine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/insulin-glulisine.html>
16. Freijo FC, García JAV. Endocrinología clínica. Ediciones Díaz de Santos; 1995. 432 p.
17. Subiza- Centro de Asma y Alergia. Available from: <http://www.clinicasubiza.com/es-es/enfermedades/espec%C3%ADficas/miscel%C3%A1nea/reaccionesadversasalainsulina.aspx>
18. Paul SK, Agbeve J, Maggs D, Best JH. Comparison of trajectories of self monitored glucose levels by hypoglycaemia status over 52 weeks of treatment with insulin glargine or exenatide once weekly. J Diabetes. 2015 Jan 14

INSULINA NPH

CLASIFICACIÓN ATC:	A10AE01 – A10AC01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Insulinas: insulina de acción intermedia
NOMBRES COMERCIALES:	NOVOLIN N®, HUMULIN N®
PRESENTACIÓN:	AMP 100 UI/mL (10 mL)

DOSIS:

No hay recomendaciones de dosis específicas, debido a que los objetivos del tratamiento deberán ser personalizados. La dosis de insulina no se regula “sólo” en función del peso corporal del paciente diabético. Hay otros muchos aspectos que influyen en dicha dosificación ejemplos: los índices de glucemia, la administración sola o combinada con otros tipos de insulina, entre otros. Para iniciar este esquema se debe calcular la dosis de 0,4 a 0,7 UI/Kg/día y administrar 60 – 70 % de la dosis calculada en la mañana y 30 – 40 % por la noche. Estas dosis se van ajustando de acuerdo a su meta de control y niveles de glucosa preprandial cada 5 a 7 días.

En la siguiente tabla se resume el tiempo de acción de la insulina NPH:

Tipo de Insulina	Inicio de Acción	Pico	Duración
Insulina INTERMEDIA: Insulina Isofana o NPH	1 - 3 h	5 – 8 h	18 h

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La actividad principal de la insulina es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina promueve la captación de glucosa y aminoácidos en los tejidos. También tiene un papel estimulante anabólico frente al glucógeno, ácidos grasos, y la síntesis de proteínas. La insulina inhibe la gluconeogénesis en el hígado. Se une al receptor de insulina (IR), una proteína hetero-tetramérica que consta de dos unidades α extracelulares y dos unidades β transmembrana. La unión de la insulina a la subunidad α del IR estimula la actividad tirosinasa intrínseca de la subunidad β del receptor. El receptor es capaz de fosforilar numerosos sustratos intracelulares: sustratos del receptor de insulina (IRS), proteínas Cbl, APS, Shc y Gab 1. Estas proteínas activadas, a su vez, conducen a la activación de moléculas de señalización “aguas abajo” incluyendo PI3 quinasa y Akt. Akt regula la actividad de transportador de glucosa 4 (GLUT4) y la proteína quinasa C (PKC), que desempeñan un papel crítico en el metabolismo y catabolismo general. La insulina NPH (Isofana o Neutral Protamine Hagedorn) contiene protamina, proteína básica extraída del esperma de peces, y zinc en diferentes proporciones, lo que le confiere una acción intermedia. Su uso como insulina basal tiene varias limitaciones. En primer lugar, tiene un perfil farmacocinético con un máximo, alcanzando insulinemias que se asemejan a una insulina prandial. Este perfil de acción mezcla elementos de insulina basal y prandial, obligando al paciente a cubrir el período de máxima acción con comidas a horarios fijos y creando problemas en el control glicémico nocturno. La inyección vespertina de NPH tiene su máximo efecto en las primeras horas de la madrugada, cuando aún no ha comenzado el fenómeno del amanecer, siendo causa frecuente de hipoglicemia nocturna. Otra desventaja de la NPH son las variaciones

de su efecto de hasta 40 – 50% intrasujeto, reflejando una respuesta clínicamente impredecible. Esta variabilidad se debe, en parte, a que la NPH debe ser homogeneizada, moviendo suavemente el frasco antes de inyectarse, acción que no realizan siempre los pacientes. Además, el momento de su máximo efecto es también altamente variable.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	70%
Metabolismo:	Se metaboliza parcialmente en el tejido subcutáneo, dando lugar a los metabolitos activos. Se degrada en el hígado por la enzima insulina glutatión transhidrogenasa. También sufre metabolismo en menor medida en el riñón y músculo.
Volumen Aparente de Distribución:	0,15 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	8 – 12 h
Eliminación:	Renal

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): La hipoglucemia; Los síntomas de hipoglucemia generalmente ocurren de improviso. Pueden incluir: sudoración fría, piel pálida y fría, nerviosismo o temblor, sensación de ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios temporales en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia grave (0,1 – 1%) puede conducir a la pérdida del conocimiento y resultar en una deficiencia temporaria o permanente de la función cerebral. Ocasionalmente pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad generalizada. Hipokalemia: Todos los productos de insulina, incluyendo insulina NPH, causan un traslado del potasio extracelular al espacio intracelular, que puede dar lugar a hipopotasemia. La hipokalemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular, y muerte. Locales: Alergia (0,1 – 1%), en el lugar de la inyección puede producirse lipodistrofia como consecuencia de la falta de rotación del lugar de la inyección dentro de un área, ocasionalmente pueden tener lugar reacciones de hipersensibilidad generalizada.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa, por eso se requiere un ajuste de la dosis y el aumento de la frecuencia de monitoreo de glucosa cuando se co-administra insulina NPH con estos fármacos. Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia: antidiabéticos, salicilatos, antibióticos sulfonamidas, iMAO, fluoxetina, fibratos, dextropropoxifeno, pentoxifilina, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor II de la angiotensina, y los análogos de la somatostatina. Los medicamentos que pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de la insulina NPH cuando se administra conjuntamente con corticosteroides, isoniazida, niacina, estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas, danazol, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina, salbutamol, terbutalina), antipsicóticos atípicos, glucagón, inhibidores de la proteasa, y hormonas tiroideas. Medicamentos que pueden aumentar o disminuir el efecto hipoglucemiante de la insulina NPH cuando se administra conjuntamente con betabloqueantes, clonidina, sales de litio, y el alcohol.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. La insulina no se excreta en leche materna. Además, al administrarse por vía oral sería destruida por los enzimas digestivos, por lo que se acepta su uso durante la lactancia. Sin embargo, la utilización de insulina isofánica (isofana) a dosis excesivas o inadecuadas en madres lactantes podría inhibir la lactancia. Puede ser necesario un reajuste posológico o de la dieta.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN:

Su aplicación es antes del desayuno y al acostarse, y sólo se administra vía SC. Antes de usar, rodar suavemente el vial o cartucho, se vuelve boca abajo y el lado derecho hasta 10 veces para mezclar el medicamento, situación clave para disminuir la intervariabilidad de la respuesta al uso del medicamento. Compruebe visualmente que no contenga partículas ni presente decoloración, si se encuentra esto, no use la insulina. Insulina NPH debe ser uniformemente lechosa después de la mezcla. No utilice si detecta grumos blancos, una apariencia “escarchada”, o partículas pegadas a los lados del vial o cartucho. Antes de inyectar cada dosis limpie el lugar de la inyección con alcohol. Cambiar el lugar de la inyección cada vez para reducir las lesiones y para evitar el desarrollo de problemas debajo de la piel (lipodistrofia). Inyecte este medicamento debajo de la piel según las indicaciones de su médico, generalmente una o dos veces al día. Este producto de insulina se puede inyectar en la zona abdominal, los muslos, glúteos zona superior o la parte posterior del brazo. No se debe frotar el área después de la inyección. No se debe inyectar en la piel con algún tipo de alteración.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: No aplica.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: No aplica debido a que el medicamento se aplica de manera subcutánea en su preparación original. Se recomienda no realizar mezclas entre diferentes tipos de insulinas. Después del primer uso los viales o AMP de Insulina NPH pueden ser mantenidos a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante 6 semanas. Almacenar en un refrigerador (2 y 8 °C). No congelar.

REFERENCIAS

1. Farmacología General y Aplicada para estudiantes de Ciencias de la Salud. Pérez JM. (Internet). Farmacología General. (cited 2014 Nov 8). Available from: <https://juanper94.wix.com/farmacologia>
2. Insulin analogues MEDSCAPE (Internet). Available from: http://reference.medscape.com/drug/isophane_apidra-insulin-glulisine-999004#0
3. Humulin N - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 16). Available from: <http://www.drugs.com/pro/humulin-n.html>
4. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov;15(11):978–86.
5. Pabón JH. Consulta Práctica Clínicas Médicas. Jose H. Pabon; 2014. 520 p.

Juan Manuel Pérez Agudelo

6. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2508–14.
7. Guías de insulina (Internet). 07:56:23 UTC (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://es.slideshare.net/anaateresaa/guias-de-insulina>
8. DrugBank, editor. Insulin, isophane (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB08914>
9. Owens DR. Human Insulin: Clinical Pharmacological Studies in Normal Man. Springer Science & Business Media; 1986. 318 p.
10. Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1989 Apr;6(3):239–44.
11. Insulin isophane Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 16). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/insulin-isophane.htm>
12. Massó FJT, Jiménez TM, Escobar. La Diabetes en la Práctica Clínica (eBook). Ed. Médica Panamericana; 2014. 540 p.
13. Humulin N Information from Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.drugs.com/humulin_n.html
14. Side Effects of Humulin N (Insulin (Human Recombinant)) Drug Center (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.rxlist.com/humulin-n-side-effects-drug-center.htm>
15. Freijo FC, García JAV. Endocrinología clínica. Ediciones Díaz de Santos; 1995. 432 p.
16. Insulin dermatologic reactions (Internet). Subiza- Centro de Asma y Alergia. Available from: <http://www.clinicasubiza.com/es-es/enfermedades/espec%C3%ADficas/miscel%C3%A1nea/reaccionesadversasalainsulina.aspx>
17. Técnicas de Administración de Insulina (Internet). Servicio de Diabetología del Hospital Córdoba. (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://diabeteshospitalcordoba.com/pacientes/tecnicas-de-administracion-de-insulina/>

ISOSORBIDE DINITRATO

CLASIFICACIÓN ATC:	C01DA08
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Nitratos antianginosos
NOMBRES COMERCIALES:	ISORDIL®, ISOCORD®
PRESENTACIÓN:	COMP sublinguales 2,5 - 5 mg, TAB masticables 5 y 10 mg. TAB 5, 10 y 20 mg

DOSIS:

Crisis de angina de pecho, vía SL: un COMP o TAB de 5 mg tantas veces como sea necesario. Periodos intercrisis (tratamiento de fondo), vía oral: 5 mg/3 – 4 h. Angina de pecho, VO, dosis inicial: 20 – 60 mg cada 12 h; podrá aumentarse paulatinamente hasta 40 – 80 mg cada 8 – 12 h o 60 mg cada 8 h o 120 mg cada 12 h. La dosis total diaria se establecerá de acuerdo con la respuesta del paciente. Insuficiencia cardíaca, VO: dosis inicial: 40 – 60 mg/12 h; podrá aumentarse paulatinamente hasta 40 – 60 mg/8 – 12 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Antianginoso y vasodilatador periférico, actúa reduciendo la precarga y postcarga, disminuyendo el trabajo del corazón y mejorando el flujo de sangre al miocardio. Los nitratos causan vasodilatación, independientemente del estado funcional del endotelio; después de entrar en la célula del músculo liso vascular, los nitratos se convierten en radical libre activo (óxido nítrico o en S-nitrosotiol que activan la guanilato-ciclasa intracelular y producen guanosín-monofosfato cíclico (GMPC), de forma posterior ocurren de fosforilaciones de proteínas en células de músculo liso, resultando eventualmente en la inactivación de la cadena ligera de miosina de la fibra del músculo liso. La cascada de eventos termina en relajación de las células musculares lisas y la vasodilatación.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	VO: 25%, SL: 45%
Metabolismo:	La biotransformación de los nitratos orgánicos es resultado de la hidrólisis reductiva catalizada por la enzima hepática glutatión-orgánica nitrato reductasa. Enzima que convierte ésteres de nitrato orgánico solubles en lípidos y metabolitos desnitrados solubles en agua.
Volumen Aparente de Distribución:	2 – 4 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	0,7 horas
Eliminación:	Después de una dosis oral única de dinitrato de isosorbide, del 80 al 100% de la cantidad se excreta en la orina en 24 horas, principalmente en forma de metabolitos.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorios. El 40% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso, aunque solo el 10% del total son afectados con cierta intensidad o experimentan discapacidad para sus actividades cotidianas. Los efectos adversos más característicos son: Sistema Nervioso Central: Al inicio del tratamiento y con frecuencia, puede aparecer cefalea transitoria por nitratos, que normalmente remite tras unos días de tratamiento continuado. En ocasiones, y en especial cuando se usa por primera vez, se han descrito ligeros mareos o sensación de debilidad que normalmente mejoran al continuar el tratamiento o al disminuir la dosis. Cardiovascular: En ocasiones, especialmente con dosis altas o al principio del tratamiento, puede producirse hipotensión ortostática. También, ocasionalmente, taquicardia, fatiga, rubor o sensación de calor facial, que normalmente mejoran a medida que la terapia continúa, o al disminuir la dosis. En pacientes especialmente sensibles, la hipotensión puede dar lugar a síncope, que pudiera ser confundido con la sintomatología del infarto agudo de miocardio. En escasas ocasiones, cuando existe un descenso acusado en la presión sanguínea, los síntomas de la angina de pecho pueden verse intensificados. Gastrointestinal: De forma ocasional, y especialmente cuando se usa por primera vez, pueden aparecer náuseas y/o vómitos.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Alcohol etílico: hay estudios con otro nitrato (nitroglicerina), en los que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad del nitrato, por adición de sus acciones vasodilatadoras. Sildenafil: hay estudios en los que se ha registrado potenciación de los efectos hipotensores cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guano-sina-monofosfato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado, no deben recibir simultáneamente preparados con sildenafil. Este medicamento puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: Sangre: reducción de colesterol.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C en embarazo según la FDA. Los estudios en conejas embarazadas mostraron embriotoxicidad proporcional a la dosis. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se ignora si este medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Uso precautorio.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Isosorbide Dinitrato - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6883?from=summary#section=Use-and-Manufacturing>
3. Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

4. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
5. Isordil (Isosorbide Dinitrate) Drug Information: Indications, Dosage and How Supplied - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.rxlist.com/isordil-drug/indications-dosage.htm>
6. MurciaSalud (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.murciasalud.es/gftb.php?id-sec=474&opt=ficha1&cod=C01DA14&area=1>
7. DrugBank: Isosorbide Dinitrate (DB00883) (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00883>
8. Barreto D. NITRATOS ORGANICOS EN SU SEGUNDO SICLO. Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc 2000142141-50 (Internet). Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol14_2_00/car09200.pdf
9. Dinitrato de isosorbida - EcuRed (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: http://www.ecured.cu/index.php/Dinitrato_de_isosorbida
10. Isordil (Isosorbide Dinitrate) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/isordil-drug/clinical-pharmacology.htm>
11. Isordil (Internet). Salud. 2009 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.salud.es/medicamento/isordil-10-mg-100-comprimidos>
12. ISOSORBIDE DINITRATO - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov//compound/6883?from=summary#section=Use-and-Manufacturing>
13. Isordil (Isosorbide Dinitrate) Medicinas: Advertencias y precauciones - Prescripción de la Información en RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/isordil-drug/warnings-precautions.htm>
14. Isosorbide Dinitrate - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 16). Available from: <http://www.drugs.com/pro/isosorbide-dinitrate.html>
15. Isosorbide dinitrate Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 16). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/isosorbide-dinitrate.html>

KETOTIFENO

CLASIFICACIÓN ATC:	R06AX17
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihistamínicos H1 de primera generación y estabilizadores de membrana celular
NOMBRES COMERCIALES:	BLASKET®, KENALER®, LUFTEN®, ZADITEN®
PRESENTACIÓN:	SOL OFT 0,5 mg/mL, JAR 1 mg/5 mL, COMP 1 mg

DOSIS:

SOL OFT 1 gota/8 – 12 h. VO: JAR (>3 años y adultos) 5 mL 2 veces/día. Niños entre 6 meses y 3 años (no es aconsejable la administración) 0,25 mg/Kg 2 veces/día. COMP en adultos 1 mg 2 veces/día (Cada 12 h).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El ketotifeno es un antagonista de la histamina no competitivo (H1) y estabilizador de los mastocitos. Bloquea las reacciones de hipersensibilidad tipo I mediante la inhibición de la degranulación de mastocitos previniendo de esta manera la liberación de histaminas y los otros mediadores de las reacciones de hipersensibilidad preformados y sintetizados de novo por el mastocito. Los posibles mecanismos de acción se centran en la inhibición del influjo de Ca⁺⁺ al mastocito, dificultando la polimerización de la actina, necesaria para la movilización de los gránulos hacia la membrana. Se ha demostrado también disminución en la quimiotaxis y activación de eosinófilos. Ketotifeno también inhibe el AMPc. Propiedades de ketotifeno que pueden contribuir a su actividad antialérgica y su capacidad de afectar a la patología subyacente del asma incluyen: la inhibición del desarrollo de la hiper-reatividad respiratoria asociada con la activación de las plaquetas por PAF (Factor Activador de Plaquetas), la inhibición de la acumulación inducida por PAF de eosinófilos y plaquetas en las vías respiratorias, la supresión de la migración de eosinófilos por citoquinas y antagonismo de la broncoconstricción inducida por leucotrienos. Ketotifeno inhibe la liberación de mediadores alérgicos tales como histamina y leucotrienos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50%
Metabolismo:	Hepático, fase II vía N-glucoronidación. El metabolito principal inactivo que se encuentra en plasma y orina es ketotifeno-N-glucurónido.
Volumen Aparente de Distribución:	56 L/Kg. 75% de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T _{1/2}):	21 h.
Eliminación:	La excreción urinaria asciende a 1 % como fármaco inalterado y 60 % a 70 % en forma de metabolitos inactivos.

RAM DESTACADAS:

Los efectos secundarios del ketotifeno suelen ser leves y transitorios, y normalmente están relacionados con la dosis. Ocurren usualmente durante los primeros días de tratamiento. Puede producir somnolencia y fenómenos anticolinérgicos, pero en menor medida que otros antihistamínicos H1 clásicos. Las reacciones adversas más comunes son: Digestivas >10%: NAUSEAS, VOMITOS, ESTREÑIMIENTO, DIARREA, DOLOR EPI-GASTRICO o SEQUEDAD DE BOCA. Estos síntomas pueden disminuirse al administrar el antihistamínico con las comidas. Debido a su efecto anti-serotoninérgico puede estimular el apetito y dar lugar a AUMENTO DE PESO. Hepáticas. 0,1 – 1% Muy raramente puede dar lugar a INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS y HEPATITIS. Neurológicas/psicológicas. Es frecuente 13 – 20% en adultos, 6% en niños la aparición de SOMNOLENCIA ligera, sobre todo al inicio del tratamiento, y que suele disminuir al cabo de 2 – 3 días. Excepcionalmente se han observado casos de EXCITABILIDAD paradójica, sobre todo en niños pequeños. Cardiovasculares. En ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir TAQUICARDIA, PALPITACIONES y otras ARRITMIA CARDIACA como EXTRASISTOLE o BLOQUEO CARDIACO. Estos efectos se podrían deber a la actividad anticolinérgica. En ocasiones se han descrito HIPOTENSION o HIPERTENSION ARTERIAL. Respiratoria. En ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración. Genitourinarias. Puede aparecer RETENCION URINARIA e IMPOTENCIA SEXUAL por el bloqueo colinérgico. Se han descrito raros casos de CISTITIS.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA

El ketotifeno podría potenciar los efectos fotosensibilizadores de otros principios activos que den lugar a reacciones de fotosensibilidad. Alcohol etílico. La administración conjunta de alcohol y ketotifeno podría potenciar los efectos sedantes de ambas sustancias. Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. Anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos). La administración de ketotifeno junto con otros fármacos anticolinérgicos podría potenciar los efectos anticolinérgicos, por lo que se recomienda evitar la asociación. Biguanidas (metformina). Un estudio aislado describe algunos casos de descensos reversibles en los recuentos de plaquetas, sin que aun esté clara su relevancia clínica. Algunos autores no recomiendan emplear esta asociación hasta que la interacción sea clarificada. Sedantes (analgésicos opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, antipsicóticos). La administración conjunta de ketotifeno junto con un fármaco sedante podría potenciar la acción hipnótica. Se recomienda extremar las precauciones.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en el embarazo. Existen informes sobre una posible asociación entre el uso de antihistamínicos en general durante las dos últimas semanas del embarazo y un incremento del riesgo de fibroplasia retrolental en niños prematuros. Se desconoce si el ketotifeno se excreta con la leche materna, aunque otros antihistamínicos sí lo hacen. Los antihistamínicos pueden inhibir la lactancia debido a sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda la suspensión de la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. DrugBank: Ketotifen (DB00920) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00920>
3. Botplus web.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
4. Le Bigot JF, Cresteil T, Kiechel JR, Beaune P. Metabolism of ketotifen by human liver microsomes. In vitro characterization of a tertiary amine glucuronidation. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 1983 Dec;11(6):585–9.
5. Zaditor (Ketotifen Fumarate) Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/zaditor-drug.htm>
6. Zaditor (ketotifeno fumarato) Medicinas: Indicaciones, dosis y Cómo Se suministra - Prescripción de la Información en RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/zaditor-drug/indications-dosage.htm>
7. Ketotifeno MK® (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cum-MK/SistemaRespiratorio/KetotifenoMK.aspx>
8. Ketotifeno, ¿un medicamento para la prevención del asma? (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/K/ketotifeno.php#a>
9. Zaditor (ketotifeno fumarato) Medicinas: Indicaciones, dosis y Cómo Se suministra - Prescripción de la Información en RxList (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/zaditor-drug/indications-dosage.htm>
10. Prada R. Eficacia clínica del fumarato de ketotifeno en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. *Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul No 9* 49-56 Julio - Diciembre 200 (Internet). Available from: <http://revistas.lasalle.edu.co/index.php/sv/article/download/1515/1391>.
11. Ketotifeno - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3827?from=summary#section=Formulations-Preparations>
12. Fahmy RH, Badr-Eldin SM. Novel delivery approach for ketotifen fumarate: dissofilms formulation using 32 experimental design: in vitro/in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2014 Aug;19(5):521–30.
13. Ketotifen - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ketotifen#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>
14. KERAFFLER - LOEFFLER | PR Vademecum México (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=8568>
15. Ketotifen (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:iOSEXP4cUrUJ:www.laboratoriossthea.com/archivos/productos/pdf/00100-1.pdf+%&c-d=10&hl=es-419&ct=clnk&gl=co>
16. Pastrana E. Sinopsis terapéutica. A propósito del ketotifeno en el tratamiento del asma bronquial. Vol 65 Núm 2 • Mar-Abr 1998 (Internet). 65(2). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-1998/sp982h.pdf>
17. Ketotifeno FUMARATO - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282408?from=summary#section=Biological-Half-Life>
18. KETOTIFENO Análisis de Interacciones (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.vademecum.es/medicamento-ketotifeno+farmalider_listado-interacciones_37475
19. Zaditor (Ketotifen Fumarate) Drug Information: Warnings and Precautions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/zaditor-drug/warnings-precautions.htm>

LEVOTIROXINA

CLASIFICACIÓN ATC:	H03AA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Hormonas Tiroideas
NOMBRES COMERCIALES:	EUTIROX®, ELTROXIN®, TIROXIN®, SYNTHROID®
PRESENTACIÓN:	TAB 25, 50, 75, 100, 125, 150 µg

DOSIS:

VO: Adultos: 50 a 100 µg/día, hasta 300 µg/día (puede incrementarse 25 a 50 µg cada cuatro semanas), dosis de mantenimiento: 100 y 200 µg/día. Pacientes adultos mayores o con enfermedad cardiovascular: 12,5 a 50 µg/día (puede incrementarse 12,5 a 25 µg cada cuatro semanas). Dosis pediátricas: Niños >1 año: 2,5 a 5 µg/Kg/día, niños 0 – 3 meses 10 a 15 µg/Kg, niños 3 – 6 meses 25 a 50 µg/Kg o 8 – 10 µg/Kg, niños 6 – 12 meses 50 a 75 µg/Kg o 6 – 8 µg/Kg. Este medicamento debe consumirse en ayunas.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La síntesis y secreción de hormona tiroidea está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) liberada desde el hipotálamo estimula la secreción de la hormona estimulante de la tirotrópina (TSH), de la pituitaria anterior. TSH, a su vez, es el estímulo fisiológico para la síntesis y secreción de hormonas tiroideas: L-tiroxina (T4) y L-triyodotironina (T3), por la glándula tiroidea. T3 y T4 ejercen un efecto de retroalimentación en TRH y la secreción de TSH. Cuando los niveles séricos de T3 y T4 aumentan, la secreción de TRH y TSH disminuyen. El yodo es un componente importante en la síntesis de hormonas tiroideas. La principal forma secretada de la hormona tiroidea es T4. T4 se convierte en T3, la hormona tiroidea más activa, por desyodación en los tejidos periféricos. T3 actúa en el cuerpo aumentando la tasa metabólica basal, alterando la síntesis de proteínas y aumentando la sensibilidad del cuerpo a las catecolaminas (adrenalina). Las hormonas tiroideas son esenciales para el correcto desarrollo y la diferenciación de todas las células del cuerpo humano. T4 y T3 regulan el metabolismo de proteínas, lípidos y de los hidratos de carbono en distintos grados. El efecto más pronunciado de estas hormonas es la modificación en el uso de compuestos energéticos. Los derivados de hormonas tiroideas se unen a los receptores hormonales intracelulares con modificaciones importantes genéticas (estímulo a la transcripción).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	40 – 80%
Metabolismo:	Las hormonas tiroideas se metabolizan principalmente en el hígado, riñón, cerebro y músculo. El metabolismo de levotiroxina se da 80% por desyodación, 15% por unión con ácido glucurónico y 5% por desaminación y descarboxilación. Un pequeño porcentaje se puede metabolizar por sulfatación que puede ser reversible y originar levotiroxina con la acción de sulfatasas. Del

total de levotiroxina 41% se convierte en triyodotiroxina, el 38% se convierte en T3 inversa y el 21% se metaboliza por otras vías, fundamentalmente en el hígado. La desyodación se produce por acción de la enzima denominada yodotiroxina-5'-desyodasa.

Volumen Aparente de Distribución:	10 – 12 L/Kg
Vida Media (T ½):	T4: 6 – 7 días, T3: 1 – 2 días.
Eliminación:	Es eliminada en las heces en un 20% pero como las otras hormonas tiroideas es eliminada principalmente por vía renal.

RAM DESTACADAS:

Cardiovasculares: DOLOR PRECORDIAL, PALPITACIONES, TAQUICARDIA, ARRITMIA CARDIACA, incluso con signos de descompensación cardíaca se han descrito casos de precipitación de ataque anginoso, infarto de miocardio o muerte súbita. Más probables en ancianos con el empleo de dosis elevadas. Metabolismo: PÉRDIDA DE PESO excesiva. Psiquiátricos: En ancianos se han detectados casos de trastornos psiquiátricos. Sistema nervioso: Se han descrito casos de INSOMNIO, TEMBLOR, EXCITABILIDAD, NERVIOSISMO, CEFALEA, HIPERSENSIBILIDAD AL CALOR. Musculo-esqueléticos: MIASTENIA. Con dosis supresoras y tratamientos a largo plazo se puede producir una disminución de la densidad mineral ósea, trastorno que aparece principalmente en mujeres y siendo más significativo en mujeres posmenopáusicas, advirtiéndose además una HIPERCALCEMIA. Vasculares: En ancianos se han detectados casos de TROMBOEMBOLISMO CEREBRAL. Gastrointestinales: DIARREA, VOMITOS. Sangre y sistema linfático: Se han observado casos de LEUCOPENIA. Genitourinarias: TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL con pérdidas menstruales. General: (FIEBRE). Con dosis altas aparecen signos y síntomas de hipertiroidismo: adelgazamiento, polifagia, palpitaciones, ansiedad, diarrea, calambres abdominales, sudoración, taquicardia, hipertensión, dolor anginoso, arritmia cardíaca, temblor, cefalea, insomnio, fiebre, intolerancia al calor y pérdidas menstruales; estas reacciones desaparecen con la reducción de la dosis o con la suspensión temporal del tratamiento. Con dosis bajas aparecen signos de hipotiroidismo: mialgia, miastenia, cefalea, aumento de peso, sequedad de piel. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hipertiroidismo, después de haberlo notificado al médico.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Existen evidencias clínicas de interacción entre hormonas tiroideas y los siguientes fármacos:

Amiodarona: la amiodarona contiene yodo, que puede interferir la función tiroidea. Antiácidos, resinas de intercambio iónico (colestiramina), sales de calcio (calcio, carbonato), sales de hierro, sucralfato: posible disminución de la absorción oral de la hormona tiroidea. Anticoagulantes orales: las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo de las vitaminas K, aumentando la acción anticoagulante. Antidiabéticos: al iniciar la terapia de sustitución tiroidea, pueden aumentarse los requerimientos de antidiabético. Catecolaminas (epinefrina, etc.): la levotiroxina puede aumentar la sensibilidad del receptor adrenérgico. Digoxina: posible pérdida de eficacia del digitálico, aunque no se ha establecido con exactitud el mecanismo. Inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, rifampicina): aumentan el metabolismo

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

de levotiroxina, pudiendo ser necesario un aumento de la dosis de levotiroxina. Lovastatina: posible variación de los niveles plasmáticos de levotiroxina. Orlistat: riesgo de pérdida del control terapéutico en pacientes hipotiroideos por disminución de la actividad de levotiroxina. Orlistat parece reducir la absorción de ésta. Espaciar la administración al menos 4 horas y monitorizar la función tiroidea.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría A de la FDA. Las hormonas tiroideas atraviesan de forma limitada la placenta. Los requerimientos de tiroxina no suelen cambiar durante el embarazo (se aconseja monitorizar los niveles de tiroxina). Si por alguna circunstancia se hubieran elevado las dosis durante el embarazo, estas deben reducirse en el puerperio. El hipotiroidismo no tratado adecuadamente puede causar alteraciones en el feto. Uso seguro durante el embarazo. La levotiroxina se excreta mínimamente con la leche materna. La cantidad excretada no parece modificar la función tiroidea del lactante, aunque puede interferir el screening de función tiroidea. En neonatos con hipotiroidismo congénito puede ser preferible la lactancia natural a la artificial. Uso aceptado.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
2. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
3. Edifarm - QuickMed® (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: http://www.edifarm.com.ec/edifarm_quickmed/quickmed/farmaceutica.php?id_producto=10596
4. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda Mejía T, Buriticá O, Machado J, et al. Medicamentos en el sistema endocrino y metabolismo. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta. Celsus; 2014. p. 332–4.
5. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
6. Levotiroxina sódica - EcuRed (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.ecured.cu/index.php/Levotiroxina_s%C3%B3dica
7. MurciaSalud (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.murciasalud.es/gftb.php?id-sec=474&opt=ficha1&cod=H03AA01&area=1>
8. Levotiroxina MK® (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cum-MK/PreparadosHormonalesSist%C3%A9micos/LevotiroxinaMK.aspx>
9. Levothroid (Levothyroxine Sodium) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.rxlist.com/levothroid-drug/clinical-pharmacology.htm>
10. DrugBank: Liotrix (DB01583) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01583>
11. Sánchez J. Fallo terapéutico de Levotiroxina en el manejo de hipotiroidismo en una Institución de salud de Bogotá D.C: un estudio analítico de prevalencia. Univ Nac Colomb Fac Cienc Dep Farm Bogotá Colomb 2012 (Internet). Available from: <http://www.bdigital.unal.edu.co/9812/1/juliansanchezcastillo.2012.pdf>

LIDOCAINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N01BB02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anestésicos locales tipo amida – Antiarrítmico clase IB
NOMBRES COMERCIALES:	XILOCAR®, ROXICARD®, XILOCAINA®, ROXICAINA®, JUNICAINA®, FARMACAINA®, VERSASTIS®, EMLA®
PRESENTACIÓN:	VIAL – AMP 1, 2 y 10% (1% = 10 mg/mL). JALEA, POMADA, CREMA, PARCHE 5%, SPRAY, SOL para infiltración 1 – 2% (con o sin adrenalina; 1:200,000 = 1 g/200,000 mL), soluciones para anestesia conductiva. Cápsulas para odontología 2% (con o sin adrenalina; 1:80,000 = 1 g/80,000 mL).

DOSIS:

Infiltración: Con o sin adrenalina: 100 – 300 mg/dosis, no debe superarse la aplicación de más de 300 mg/h. Tratamiento de la fibrilación ventricular o taquicardia ventricular durante la reanimación cardiopulmonar, o para el tratamiento de las arritmias ventriculares resultantes de un e infarto de miocardio, la manipulación cardiaca (cirugía), la toxicidad por digital: IV: Sin adrenalina: la dosis inicial es de 1 – 1,5 mg/Kg (es decir, 50 - 100 mg) en bolo IV administrado a una velocidad de 25 – 50 mg/ min; se pueden administrar bolos adicionales de 0,5 – 0,75 mg/Kg IV cada 5 – 10 minutos si es necesario hasta un total de 3 mg/Kg (o alrededor de 300 mg) durante un período de 1 h. Si la fibrilación ventricular (FV) está presente y la desfibrilación y la adrenalina han fracasado, se debe utilizar una dosis inicial de 1,5 mg/Kg. Niños: 1 mg / Kg IV en bolo administrado a una velocidad de 25 – 50 mg/min. Se pueden administrar bolos cada 5 – 10 minutos, no superando 3 mg/Kg. Parches al 5% para el manejo de la neuralgia pos-herpética: Aplicar no más de tres parches para cubrir el área adolorida, una vez al día hasta 12 horas dentro de un período de 24 horas. El parche debe aplicarse sobre la piel intacta, seca y no irritada. Cada parche deberá usarse no más de 12 horas. El intervalo siguiente libre de parche deberá ser de por lo menos 12 horas.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Lidocaína produce un efecto anestésico local debido a que interrumpe la excitación nerviosa y la conducción a través de la interacción directa (Bloqueo) con los canales de Na⁺ dependientes de voltaje para bloquear el Na⁺. Actúa estabilizando la membrana neuronal, reduciendo la permeabilidad de ésta al sodio, lo que impide la generación y la transmisión del impulso nervioso. Normalmente las fibras nerviosas más sensibles al efecto de los anestésicos locales son las fibras amielínicas. Comparada con procaína, la lidocaína tiene un efecto más rápido, potente y duradero. Los efectos antiarrítmicos de lidocaína son el resultado de su capacidad para inhibir la entrada de sodio a través de los canales rápidos de la membrana celular del miocardio, lo que aumenta el período de recuperación después de la repolarización.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

La lidocaína suprime el automatismo y disminuye el periodo refractario efectivo y la duración del potencial de acción en el sistema His-Purkinje en concentraciones que no inhiben el automatismo del nodo sino-auricular. El fármaco suprime despolarizaciones espontáneas en los ventrículos por inhibición mecanismos de reentrada, y parece actuar preferentemente sobre el tejido isquémico.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>90%
Metabolismo:	Hepático por N-desalquilación, formando los metabolitos monoetilglucinexilidida (MEGX) y glucinexilidida (GX), menos activos que lidocaína y en concentraciones inferiores. Ambos metabolitos se transforman en 2,6-xilidina y posteriormente en 4-hidroxi-2,6-xilidina conjugada. De los estudios in vitro, se sabe que las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 así como las esterasas están involucradas en el metabolismo de la lidocaína.
Volumen Aparente de Distribución:	1 L/Kg. 60 – 80% de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T _{1/2}):	1 – 2 h
Eliminación:	Mayoritariamente en orina (85-98%) en forma de metabolitos.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (>10%): Mareo, vértigo, inquietud, temblor. Bradicardia. Escalofríos, fiebre, mareo, náusea, vómito. Dolor en el sitio de inyección. Ansiedad, visión borrosa, tinnitus. Cefalea. Poco frecuente (<1%): Alucinaciones, euforia, somnolencia, letargia. Raros (<0,1%): Convulsiones. Insuficiencia respiratoria bloqueo cardíaco y paro cardíaco; estatus asmático. El uso de lidocaína con adición de adrenalina se contraindica en circulación terminal y pacientes con riesgo cardiovascular debido al efecto de las catecolaminas (vasoconstricción – hipertensión – taquicardia) en la fisiología cardiaca del paciente.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Se ha visto que el clearance hepático de la lidocaína se encuentra disminuido en pacientes medicados con propranolol, debido al decremento de flujo hepático. Los analgésicos opioides podrían competir con la lidocaína por los sitios de unión a la alfa-1-glicoproteína ácida, lo que elevaría los niveles de droga libre para ambos casos. No se sabe bien cuál es la causa por la cual los pacientes medicados con halotano presentan una mayor susceptibilidad para alcanzar concentraciones tóxicas con la lidocaína; de esta forma es probable que un reajuste de dosis sea necesario en pacientes que se encuentran en esta situación. Por el contrario es esperable necesitar requerimientos mayores de lidocaína en los pacientes a los que se les administran inductores de enzimas hepáticas (barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de riesgo por la FDA. Los anestésicos locales atraviesan rápidamente la placenta, estando relacionado el porcentaje de difusión con el gradiente de concentración

entre sangre materna y sangre fetal, el gradiente de pH y con el grado de unión a proteínas plasmáticas. El grado de unión a proteínas plasmáticas fetales es menor que la unión a proteínas plasmáticas maternas. La seguridad del uso en embarazadas, excepto durante el parto, no ha sido establecida; estudios retrospectivos con anestésicos locales al principio del embarazo en casos de cirugía de urgencia, no registraron efectos teratógenos, no obstante, no se pudo excluir la posibilidad de otros efectos adversos fetales. Si bien la lidocaína se excreta con la leche, la utilización puntual no parece suponer un riesgo elevado para el lactante. La Academia Americana de Pediatría y la OMS la consideran compatible con la lactancia.

ADMINISTRACIÓN:

IV – INTRADÉRMICA – INTRARAQUIDEA – INTRAARTICULAR – INTRALESIONAL – IM (Vía de segunda línea en arritmias).

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: 24 horas a T°ambiente.

REFERENCIAS

1. Winter ME. Farmacocinética clínica básica. Ediciones Díaz de Santos; 1994. 486 p.
2. Lidocaine - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section=Solubility>
3. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J, et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Sexta. Celsus; 2014.
4. Higuchi R, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Prilocaine- and Lidocaine-Induced Methemoglobinemia Is Caused by Human Carboxylesterase-, CYP2E1-, and CYP3A4-Mediated Metabolic Activation. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jun 1;41(6):1220–30.
5. Tratado de anestesia y reanimación. Arán Ediciones; 2001. 1482 p.
6. Liu J, Lv X. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lidocaine- Loaded Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):17469–77.
7. Marcelo A Michiardi. Lidocaína Su Uso Como Antiarrítmico. *REV ARG ANEST* (Internet). Available from: http://www.casa-anestesia.org/revistas/argentina/HTML/ArgLidocana_Su_Uso_Como_Antiarrtmic.htm
8. Noguerado M, Perea B, Labajo E, Santiago A, García F. Patient safety: the prescription of dental pharmaceuticals to pregnant and breast-feeding women. *Cient Dent* (Internet). 2011 abril;8. Available from: http://www.coem.org.es/sites/default/files/publicaciones/CIENTIFICA_DENTAL/VOL8_NUM1/Artic_Noguerado_corregido.pdf
9. Weber U, Krammel M, Linke S, Hamp T, Stimpfl T, Reiter B, et al. Intravenous lidocaine increases the depth of anaesthesia of propofol for skin incision - a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Jan 13;
10. Peixoto RD, Hawley P. Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review. *J Palliat Med*. 2014 Dec 3;
11. Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous Lidocaine for Neuropathic Pain: A Retrospective Analysis of Tolerability and Efficacy. *Pain Med Malden Mass*. 2014 Dec 19;

LOPERAMIDA

CLASIFICACIÓN ATC:	A07DA03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidiarreico opioide
NOMBRES COMERCIALES:	IMODIUM®, LOMOTIL®, PANGETAN®
PRESENTACIÓN:	TAB 2 mg

DOSIS:

Tratamiento de la diarrea inespecífica no infecciosa: VO: Adultos y adolescentes: 4 mg por vía oral, como dosis inicial, seguido de 2 mg después de cada deposición líquida. Dosis máxima diaria es de 16 mg. Niños de 9 a 11 años (< 30 Kg): 2 mg por vía oral tres veces el primer día. La dosis de mantenimiento es de 0,1 mg/Kg administrados después de cada deposición líquida. No deben sobrepasarse los 6 mg/día. Niños de seis a ocho años (20 – 30 Kg): 2 mg por vía oral dos veces el primer día. La dosis de mantenimiento es de 0,1 mg por kilo administrados después de cada deposición líquida. No debe en sobrepasarse los 4 mg/día. Niños de dos a cinco años (13 – 20 Kg): 1 mg por vía oral tres veces el primer día. La dosis de mantenimiento es de 0,1 mg por kilo administrados después de cada deposición líquida. No deben sobrepasarse los 3 mg/día. Tratamiento de la diarrea crónica: VO: Adultos y adolescentes: 4 mg inicialmente seguidos de 2 mg después de cada deposición líquida hasta el control de los síntomas. No sobrepasar 16 mg por día. Las dosis de mantenimiento se deben reducir seguidamente a 4 – 8 mg/día por días en una dosis única o en dosis repetidas. Niños de más de seis años: no se han publicado pautas de tratamiento. Algunos estudios sugieren dosis de 0,08 – 0,24 mg/Kg/día administradas en dos o tres veces. No deben sobrepasarse dosis únicas de 2 mg y dosis al día de 4 a 6 mg dependiendo del peso del niño. Tratamiento de la diarrea inducida por la quimioterapia: VO: Adultos: 4 mg a las 24 horas de la administración del antitumoral, y seguidamente 2 mg cada 2 horas durante 12 horas o hasta el control de la diarrea. Por la noche, administrar 4 mg cada 4 horas. No se deben sobrepasar las dosis máximas. EL MEDICAMENTO NO ESTÁ INDICADO EN EL MANEJO DE DIARREA AGUDA INFECCIOSA BACTERIANA O VIRAL.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El medicamento exhibe afinidad y selectividad por el receptor opioide μ humano clonado (agonista opioide). Es un fármaco antidiarreico aprobado por la FDA que actúa sobre los μ receptores opioides en el plexo mesentérico del intestino grueso, como consecuencia, inhibe la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, por tanto reduce el peristaltismo propulsivo, incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. Inhibe directamente la secreción de líquidos y electrolitos; incrementa el tono del esfínter anal y así reduce la incontinencia y la urgencia. Al aumentar el tiempo de tránsito y reducir la pérdida de líquidos, la loperamida aumenta la consistencia de las heces y reduce el volumen fecal. Aunque en la loperamida está químicamente emparentada con los opioides, no tiene efectos analgésicos ni siquiera a dosis elevadas. No se observado tolerancia a los efectos antidiarreicos de la loperamida.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	40%
Metabolismo:	Hepático vía CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	No se absorbe de manera significativa en el intestino. Unión a proteínas plasmáticas: 98%.
Vida Media (T ½):	9 – 14 h.
Eliminación:	La excreción de la loperamida sin cambios y sus metabolitos se produce principalmente a través de las heces.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (>10%): Especialmente en niños menores de 3 años, produce las reacciones adversas propias de los opioides: Estreñimiento, náusea, calambres abdominales, mareo; Deshidratación enmascarada por las pérdidas asociadas a deshidratación. Poco Frecuentes: Fiebre, en la diarrea de viajero, por retardo en la expulsión de bacterias entero-invasoras (Shigella, Salmonella y algunas cepas de Escherichia coli); debido a la disminución del peristaltismo intestinal. Íleo paralítico; retención urinaria. Raros (<1%): Alergias; angioedema; eritema multiforme; síndrome de Stevens Johnson. En un comunicado reciente de la FDA¹³, se indica a los prescriptores y a la población general expuesta a loperamida, del riesgo de presentación de arritmias serias (ventriculares).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Riesgo de estreñimiento severo e íleo paralítico con: Analgésicos opioides: efecto sinérgico. Incrementa toxicidad de: Gemfibrozilo, Itraconazol, lopinavir + ritonavir; (ritonavir: inhiben el metabolismo hepático de Loperamida), con incremento de sus niveles plasmáticos y toxicidad.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo de la FDA. Se ignora si la loperamida se excreta en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. La Academia Americana de Pediatría la considera compatible con la lactancia, pero se aconseja extremar las precauciones.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Chertow DS, Uyeki TM, DuPont HL. Loperamide Therapy for Voluminous Diarrhea in Ebola Virus Disease. J Infect Dis. 2015 Jan 8
2. Loperamida - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3955?from=summary#section=Pharmacological-Classes>

¹³ En comunicado del 6 de julio de 2016, la FDA advierte de la presentación de arritmias ventriculares que pueden amenazar la vida de los pacientes expuestos a loperamida. Fuente: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

3. Loperamide Información Española De la Droga (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.drugs.com/mtm_esp/loperamide.html
4. Bao X, Liu D, Jin Y, Yang Y. A facile synthesis for novel loperamide analogs as potential μ opioid receptor agonists. *Mol Basel Switz.* 2012;17(12):14288–97.
5. Zhou Y, Sridhar R, Shan L, Sha W, Gu X, Sukumar S. Loperamide, an FDA-Approved Antidiarrhea Drug, Effectively Reverses the Resistance of Multidrug Resistant MCF-7/MDR1 Human Breast Cancer Cells to Doxorubicin-Induced Cytotoxicity. *Cancer Invest.* 2011 Feb;30(2):119–25.
6. Istrate C, Hagbom M, Vikström E, Magnusson K-E, Svensson L. Rotavirus Infection Increases Intestinal Motility but Not Permeability at the Onset of Diarrhea. *J Virol.* 2014 Mar 15;88(6):3161–9.
7. Rubelt MS, Amasheh S, Grobosch T, Stein C. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Analysis of Intestinal Permeability of Loperamide in Physiological Buffer. *PLoS ONE.* 2012 Nov 8;7(11):e48502.
8. Imodium - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/imodium.html>
9. Loperamida: informe técnico - info-farmacia (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/loperamida-informe-tecnico>
10. Consejo Nacional de Salud. Cuadro Nacional de Medicamentos (Internet). p. 24,25,434. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/country_lists/ecu_RegistroTerapeutico.pdf
11. Loperamide - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/loperamide.html>

LORATADINA

CLASIFICACIÓN ATC:	R06AX13
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antihistamínicos H1 de segunda generación
NOMBRES COMERCIALES:	CLARITYNE®, LORAMINE®
PRESENTACIÓN:	TAB o COMP 10 mg, JAR 1 mg/mL

DOSIS:

Adultos y > 6 años: 10 mg/día (Máximo 20 mg día). Niños: 2 – 6 años: 5 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloqueo selectivo de receptores H1 periféricos. La loratadina compite con la histamina libre por su receptor. A pesar de que sus aspectos farmacológicos son similares a otros antihistamínicos, la loratadina muestra una mayor selectividad por el bloqueo H1. De manera usual no presenta distribución hacia el SNC, razón por la cual, no se asocia frecuentemente a los efectos centrales del bloqueo H1. Presenta baja afinidad por receptores colinérgicos y no genera bloque alfa-adrenérgico. Investigaciones in-vitro con loratadina han demostrado bloqueo de liberación de histamina y leucotrienos de mastocitos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	40%
Metabolismo:	Hepático, principalmente por CYP3A4 y secundaria-mente por CYP2D6, donde se genera un metabolito activo que es utilizado además como medicamento: Desloratadina.
Volumen Aparente de Distribución:	2,5 L/Kg. Unión a proteínas 97%.
Vida Media (T _{1/2}):	8 – 10 h
Eliminación:	Los metabolitos se excretan por orina (40%) y por heces (43%). Menos del 1% se elimina de manera inalterada. La semivida de eliminación de su metabolito activo (Desloratadina), puede alcanzar 28 h.

RAM DESTACADAS:

Las reacciones adversas de este medicamento son usualmente leves y transitorias. Los pacientes refieren adecuada tolerancia. La incidencia de RAM en comparación con los antihistamínicos H1 de primera generación es mucho menor. 1 – 2 %: Somnolencia, sequedad bucal, estreñimiento, náuseas. 0,5 %: Aumento de apetito. Vigilar el riesgo de excitabilidad paradójica en pacientes pediátricos, especialmente en menores de 2 años.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

A la fecha no se han reportado interacciones mayores relevantes. Utilizada junto con alcohol no ha aumentado la frecuencia de sedación. Puede potenciar el efecto fotosensibilizante de otros medicamentos como las quinolonas. La administración concomitante con eritromicina o ketoconazol (inhibidores CYP3A4), puede incrementar los niveles séricos del antihistamínico. Se ha reportado con el uso concomitante de celecoxib, incrementos del AINE por interferencia en el metabolismo CYP2D6.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Está clasificada como riesgo B según la FDA. Los estudios animales no han revelado teratogenicidad. Se excreta una mínima cantidad de loratadina en la leche humana (0,029% de la dosis administrada a la madre). Se recomienda que debido al potencial de reacciones adversas serias en menores de 2 años, debe suspenderse el uso del medicamento en la madre o suspender la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. el 11 de agosto de 2016;83:989–97.
2. Allergic rhinitis during pregnancy. *Prescrire Int*. abril de 2016;25(170):101–2, 104.
3. Warzecha H, Ferme D, Peer M, Frank A, Unger M. Bioconversion of the antihistaminic drug loratadine by tobacco cell suspension cultures expressing human cytochrome P450 3A4. *J Biosci Bioeng*. marzo de 2010;109(3):288–90.
4. Celecoxib and loratadine Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/celecoxib-with-loratadine-560-0-1486-0.html?professional=1>
5. Mix S. H. Elección de un antihistamínico ideal desde una perspectiva actual. *Front Med*. 1998;6(1):30–4, 36–8.
6. Lavallén EA, Julián RA. La Loratadina: Su eficacia en el tratamiento del asma infantil atópico en comparación con el Ketotifeno. *Rev Argent Tórax*. 1998;59(1/4):19–25.
7. Loratadine Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/loratadine.html>
8. Loratadine Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy/loratadine.html>
9. Locks RB, Dos Santos K, da Silva J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. el 6 de julio de 2016;
10. Levi A, Enk CD. Treatment of solar urticaria using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2015;10 [citado el 6 de octubre de 2016];31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12186>

LORAZEPAM

CLASIFICACIÓN ATC:	N03AE01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Benzodiazepinas
NOMBRES COMERCIALES:	ATIVÁN®
PRESENTACIÓN:	TAB 2 mg ¹⁴

DOSIS:

Adultos (como ansiolítico): 2 – 6 mg/día divididos cada 8 a 12 h. En insomnio (manejo a corto plazo): 1 – 2 mg antes de acostarse. Náuseas y emesis relacionada con quimioterapia: 2 – 4 mg dosis única previa al procedimiento. Niños: No se recomienda su uso de manera rutinaria en la población pediátrica. En la literatura se encuentran dosis de 0,02 mg/kg cada 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Lorazepam se une al sitio alostérico de los receptores GABA-A. Las benzodiazepinas mimetizan los efectos del GABA (ácido gamma-aminobutírico). El receptor GABA-A situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico es el que se relaciona con las benzodiazepinas. La acción del GABA-A facilita la entrada del ion cloro (Cl⁻) dentro de la neurona, lo que produce la hiperpolarización de la neurona haciéndola menos susceptible a los estímulos activadores y, por lo tanto, produciendo un estado de inhibición o bloqueo neuronal. Las benzodiazepinas potencian la acción de neurotransmisores centrales de carácter inhibitorio (GABA), dando como resultado la inhibición de la transmisión sináptica. El lorazepam se comporta como un inhibidor del SNC.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Extensamente a nivel hepático a través de procesos de conjugación – Fase II (glucoronidación). No se hidroxila de forma significativa por citocromos.
Volumen Aparente de Distribución:	1,3 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 85%.
Vida Media (T _{1/2}):	2 h (Administración oral).
Eliminación:	Por vía urinaria se excreta el 88% y 7% se elimina por heces. Menos del 1% se elimina de forma inalterada.

RAM DESTACADAS:

Presenta un perfil típico de RAM asociado a benzodiazepinas: >10%: Sedación - somnolencia. 1 – 10%: Ataxia, depresión, discinesias, fatiga, confusión, disartria, disminución de la libido y amnesia. < 0,01%: Ototoxicidad y tinnitus. La población geriátrica es especialmente susceptible a la presentación de delirium.

¹⁴ En Colombia no se encuentran disponibles las presentaciones parenterales del fármaco. Fuente: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Está contraindicado su uso con alcohol: potencializa la depresión del SNC. Puede inducir más rápidamente la eliminación de aminofilina (inducción metabólica). Los anticonceptivos orales pueden aumentar los niveles séricos de lorazepam (inhibición metabólica). Puede potenciar la toxicidad de la clozapina. Con el uso concomitante de opioides, especialmente de buprenorfina se ha reportado depresión severa del SNC con impacto especial en depresión respiratoria. Con olanzapina se ha reportado hipotensión marcada y bradicardia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Estudios en animales han revelado un incremento en alteraciones de la tibia, tarso y metatarso tras la exposición a lorazepam. Se considera por parte de la FDA categoría de riesgo D. No se recomienda su uso durante el periodo de lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Pomara N, Lee SH, Bruno D, Silber T, Greenblatt DJ, Petkova E, et al. Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. el 2 de enero de 2015;56:129–35.
2. Vukcevic NP, Ercegovic GV, Segrt Z, Djordjevic S, Stosic JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojn Pregl [Internet]*. 201606 [citado el 6 de octubre de 2016];73. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-27295906>
3. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. agosto de 2008;118(2):69–86.
4. Buprenorphine and lorazepam Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/buprenorphine-with-lorazepam-438-0-1488-0.html?professional=1>
5. Wilcox CE, Mayer AR, Bogenschutz MP, Ling J, Dekonenko C, Cumbo H. Cognitive control network function in alcohol use disorder before and during treatment with lorazepam. *Subst Use Misuse*. enero de 2015;50(1):40–52.
6. Diviney M, Reynolds JP, Henshall DC. Comparison of short-term effects of midazolam and lorazepam in the intra-amygdala kainic acid model of status epilepticus in mice. *Epilepsy Behav [Internet]*. 201510 [citado el 6 de octubre de 2016];51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.038>
7. Fluoxetine / olanzapine and lorazepam Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/fluoxetine-olanzapine-with-lorazepam-1116-0-1488-0.html?professional=1>
8. Chang D-H, Hiss S, Herich L, Becker I, Mammadov K, Franke M, et al. Implantation of venous access devices under local anesthesia: patients' satisfaction with oral lorazepam. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:943–9.
9. Lorazepam - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/lorazepam.html>
10. Lorazepam Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy/lorazepam.html>

LOSARTÁN

CLASIFICACIÓN ATC:	C09CA0101
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II)
NOMBRES COMERCIALES:	COZAAR®, SATOREN®
PRESENTACIÓN:	TAB 50 y 100 mg

DOSIS:

VO: 25 – 50 mg/día para iniciar. Dosis Máxima día¹⁵: 100 mg.

Dosis Inicial	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
50 mg/día	25 – 100 mg/ día (2 tomas)	100 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El losartán es un antagonista competitivo y reversible del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA II), presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Es 1000 veces más afín por el receptor AT1 que por el AT2. A pesar de ser una molécula activa per se, en el organismo se transforma en un metabolito 10 – 40 veces más activo, que se comporta como un antagonista irreversible del receptor AT1. Tanto el losartán como su metabolito se oponen por tanto a los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona. La consiguiente reducción de las resistencias periféricas, así como la disminución de la volemia, da lugar a la reducción de la presión arterial. El bloqueo del receptor AT1 favorecería la unión de la angiotensina II al receptor AT2, que se ha asociado a efectos vasodilatadores, antiproliferativos, diuréticos y natriuréticos. Debido a que el losartán no bloquea la ECA sino el receptor AT1, se opone a los efectos hipertensivos tanto de la angiotensina II como de otras angiotensinas producidas por rutas enzimáticas diferentes de la ECA. De igual manera, no afecta a los niveles de bradicinina como los IECA, por lo que usualmente no dan lugar a la tos ni al angioedema de éstos. En varios ensayos clínicos se ha comprobado que los ARAII no muestran diferencias significativas frente a IECA en la disminución de la mortalidad en insuficiencia cardíaca, así como en mejorar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). El losartán, al igual que otros ARAII, muestra ventajas importantes frente a otros tratamientos, como la menor hipotensión ortostática, taquicardia refleja, retención hidrosalina, intolerancia a la glucosa, cambios en el perfil lipídico o hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Los efectos de los ARAII son más lentos que los de los IECA, por lo que dan lugar más raramente a fenómenos de hipotensión.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: 40%

¹⁵ La dosis máxima diaria de LOSARTAN fue investigada de 3 fuentes independientes internacionales para el uso adecuado de medicamentos cardiovasculares: FDA, DrugBank Canadá y la Agencia Española del Medicamento.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Metabolismo:	Se transforma parcialmente (14% de la dosis) en el hígado a un derivado carboxílico más activo que el losartán, formándose también pequeñas cantidades de otros metabolitos inactivos, entre ellos dos originados por hidroxilación de la cadena de butilo y un N ₂ -tetrazol-glucurónido. <u>El metabolito activo es el responsable de la larga duración de los efectos del losartán.</u> Las enzimas implicadas en estas transformaciones son CYP3A4 y CYP2C9.
Volumen Aparente de Distribución:	0,5 L/Kg para el losartán y 0,2 L para su metabolito activo.
Vida Media (T ½):	2,5 h para losartán, 12 – 18 h para el metabolito activo.
Eliminación:	35% orina, 60% heces.

RAM DESTACADAS:

El losartán, al igual que el resto de los ARAII, son fármacos que suelen ser bien tolerados por los pacientes, con una frecuencia de reacciones adversas en ensayos clínicos similares a las de placebo. Las reacciones adversas descritas suelen ser de naturaleza leve y transitoria, desapareciendo al suspender el tratamiento o al cabo de unos pocos días. Se estima que sólo alrededor del 2 – 3% de los pacientes se ven obligados a suspender el tratamiento como consecuencia de dichas reacciones adversas. Digestivas 1 – 10%: DOLOR ABDOMINAL, DISPEPSIA, NAUSEAS y VOMITOS o DIARREA. También se ha comunicado algún caso de TRASTORNOS DEL GUSTO, que en ocasiones evoluciona a una pérdida completa del mismo, que se recupera al suspender el tratamiento. Neurológicas/psicológicas. La reacción adversa más frecuente y asociada al losartán fue la presencia de MAREO 4,1%. Con menor frecuencia 1-2% se ha descrito INSOMNIO y VERTIGO. Por otra parte, y aunque es muy frecuente que aparezca CEFALEA 14,1%, la incidencia de ésta es incluso inferior que en pacientes tratados con placebo, por lo que podrían ser consecuencia de la propia hipertensión. Cardiovasculares. <1% se ha descrito PALPITACIONES y TAQUICARDIA. Es raro que aparezca HIPOTENSION, incluidos algunos casos de HIPOTENSION ORTOSTATICA. Se deben valorar periódicamente los niveles de potasio: HIPERKALEMIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aunque no se han descrito interacciones con fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta la gran unión a proteínas que presenta tanto el losartán como su metabolito activo, con el consiguiente riesgo de desplazamiento y toxicidad. Además se han descrito interacciones con los siguientes medicamentos: AINE. La indometacina podría reducir la eficacia del losartán, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. No se han evaluado los posibles efectos de otros AINE sobre los efectos del losartán, aunque cabría esperar que fueran similares. De igual manera, los AINE podrían incrementar el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal reversible asociada a los ARAII. Aliskiren. Como se ha visto que ocurre con los IECA, los efectos hiperkalémicos de ambos podrían ser aditivos, con el considerable aumento del riesgo de hiperkalemia. Se recomienda monitorizar los niveles de potasio y electrolitos, así como la función renal, especialmente en pacientes diabéticos o aquellos con la función renal alterada. Antihipertensivos (diuréticos,

antagonistas alfa y beta adrenérgicos, nitroprusiato sódico). A pesar de que los ARAll se han asociado con éxito a otros antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión, se puede potenciar el riesgo de hipotensión, especialmente al combinar con diuréticos. Se recomienda suspender el tratamiento con diuréticos 2 – 3 días antes de iniciar el tratamiento con losartán, administrando además una dosis inicial de este fármaco no superior a 25 mg/24 horas. Si pasados unos días, el control de la presión arterial no fuera el deseado, se podrá reinstaurar el diurético con precaución, controlando periódicamente la presión arterial. Fármacos hiperkalemiantes, como diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, eplerenona o heparina. Se han descrito casos de hiperkalemia al combinar un ARAll junto con un suplemento de potasio o con un fármaco que incremente sus niveles, como los diuréticos ahorradores de potasio. Se recomienda monitorizar los niveles de potasio periódicamente. Fármacos inhibidores (cimetidina, fluconazol) o inductores (fenobarbital, rifampicina) enzimáticos. El losartán se metaboliza en el hígado, por lo que aquellos fármacos que pudieran inhibir o inducir su metabolismo, podrían modificar sus concentraciones plasmáticas, con el consiguiente riesgo de toxicidad o fracaso terapéutico. Aunque los datos de los que se dispone son muy limitados, se recomienda precaución al utilizar estos fármacos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA (1er trimestre), categoría D de la FDA (2º y 3er trimestre). Su administración durante el primer trimestre del embarazo podría dar lugar a malformaciones congénitas, especialmente malformaciones cardíacas, por lo que no se recomienda el uso de ARAll durante el primer trimestre de embarazo. Su administración durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo podría dar lugar a efectos embriotóxicos (disminución de la funcionalidad renal e incluso anuria, oligohidramnios, hipotensión fetal retraso de la osificación craneal, muerte fetal) y neonatales (insuficiencia renal reversible o irreversible, hipotensión, hiperkalemia). Se ignora si el losartán o su metabolito activo se excretan en leche, aunque se han encontrado ambos en la leche de ratas. Debido a los posibles efectos hipotensores en el lactante, se recomienda evitar la administración del losartán o suspender la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. *Adv Ther.* 2010 May;27(5):257–84.
3. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens.* 2006 Jan;24(1):11–25.
4. Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 May;7(5):643–9
5. Schmieder RE, Ruilope L-M, Barnett AH. Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand. *J Nephrol.* 2011 Oct;24(5):569–80.
6. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation.* 2002 May 28;105(21):2512–7.
7. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation.* 2000 Apr 11;101(14):1653–9.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

8. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet*. 1995 Nov 25;346(8987):1403–7.
9. Burnier M, Brunner H. Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):637–45.
10. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3687–92.
11. Ashvin M Patel FM. Food effect on pharmacokinetic parameters of Losartan & its active metabolite. *NHL J Med Sci*. 2013;2(2):51–4.
12. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):797–814.
13. DrugBank, editor. Losartan (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00678>
14. Lo M-W, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Dec;58(6):641–9.
15. Aulakh GK, Sodhi RK, Singh M. An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. *Life Sci*. 2007 Aug 2;81(8):615–39.
16. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, Dorado P, Llerena A, Sjöqvist F, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan;71(1):89–98.
17. Fundamentos de farmacología en terapéutica (Internet). 2008. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=TNFJQwAACAAJ>
18. Triggle DJ. Angiotensin II receptor antagonism: losartan - sites and mechanisms of action. *Clin Ther*. 1995 Dec;17(6):1005–30.
19. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Nov 28;374(9704):1840–8.
20. Losartan Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/losartan-index.html?filter=3&generic_only=
21. Effect of Grapefruit Juice on the Pharmacokinetics of Losart... : Therapeutic Drug Monitoring (Internet). (cited 2014 Nov 2). Available from: http://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2001/08000/Effect_of_Grapefruit_Juice_on_the_Pharmacokinetics.8.aspx
22. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Software Bot Plus. España; 2012.

MEDROXIPROGESTERONA

CLASIFICACIÓN ATC:	G03AC0602
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticonceptivos hormonales progestágenos
NOMBRES COMERCIALES:	DEPO PROVERA®, PROGEVERA®
PRESENTACIÓN:	TAB 2,5 – 5 – 10 mg, AMP 150 mg/3 mL y COMP.

DOSIS:

Adultos: desequilibrio hormonal: 5 mg a 10 mg/día durante 5 a 10 días. Hemorragia funcional: uterina 5 mg a 10 mg/día durante 5 a 10 días, con comienzo el día 16 o 21 del ciclo menstrual. Ampollas: adultos: carcinoma de endometrio o renal: vía IM, 400 mg a 1 g y repetición de la dosis con intervalos de una semana. Contraceptivo: (Usualmente posparto) 1 AMP trimestral sin superar 4 dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La medroxiprogesterona es un progestágeno sintético con actividad antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotrófica. Las progestinas se difunden libremente en las células diana en el tracto reproductivo femenino, glándula mamaria, el hipotálamo y la hipófisis y se unen al receptor de progesterona. Su administración va a producir una disminución en la producción de gonadotropinas (inhibiendo la maduración folicular y la ovulación), ACTH e hidrocortisona, testosterona y estrógenos (tanto por disminución de FSH como por inducción de la reductasa hepática). En mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endotelio proliferativo en secretor. Los progestágenos aumentan la síntesis de RNA por interacción con la cromatina (DNA). Las dosis elevadas inhiben la liberación de la hormona luteinizante (LH) en la pituitaria anterior. En general, los contraceptivos basados en progestágenos solos previenen la ovulación en el 70 – 80% de los ciclos, si bien su eficacia clínica alcanza al 96 – 98%, lo que sugiere que deben estar implicados otros mecanismos adicionales. Los progestágenos actúan también sobre el endometrio impidiendo la implantación e incrementan la viscosidad de la mucosa cervical, lo que dificulta la progresión de los espermatozoides en el útero.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	70%
Metabolismo:	La medroxiprogesterona es extensamente metabolizada en el hígado por las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4), produciendo más de 10 metabolitos (principal: 6β-Hidroximedroxiprogesterona). La mayoría de estos metabolitos se eliminan en la orina en forma de conjugados glucurónidos.
Volumen Aparente de Distribución:	1 L/Kg. Presenta unión a albúmina > 90%.
Vida Media (T ½):	12 – 17 h por VO, 50 días IM.
Eliminación:	La mayoría de los metabolitos en sus derivados glucurónidos son eliminados vía urinaria.

RAM DESTACADAS:

Endocrinos: 0,1 – 1%: HIRSUTISMO. Psiquiátricos: >10%: NERVIOSISMO. 1 – 10%: AN-ORGASMIA o REDUCCION DE LA LIBIDO, DEPRESION, INSOMNIO. 0,1 – 1%: sensación de embarazo. Sistema nervioso: >10%: CEFALEA. Cardiovasculares: 1 – 10%: SOFOCOS. 0,1 – 1%: SINCOPE. Gastrointestinales: >10%: DOLOR ABDOMINAL o malestar. 1 – 10%: NAUSEAS. Musculoesqueléticos: 1 – 10%: LUMBALGIA, calambres en las piernas. 0,1 – 1%: DOLOR OSTEOMUSCULAR. Se ha comunicado una significativa pérdida de la densidad mineral ósea que aumenta con la duración del tratamiento y a veces no es completamente reversible, raramente manifestada por OSTEOPOROSIS, incluyendo fracturas osteoporóticas. Reproductor y de la mama: >10%: TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL hemorragia y/o amenorrea. 1 – 10%: DOLOR PELVICO, MASTALGIA, LEUCORREA. 0,1 – 1%: GALACTORREA, DISPAREUNIA, quistes vaginales, nódulos mamarios o hemorragia por el pezón, cambios en el tamaño de las mamas, HIPERPLASIA UTERINA, dismenorrea, Después de tratamientos prolongados se han observado casos de amenorrea o infertilidad, que pueden persistir durante 18 o más meses después de la suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Es un sustrato importante del CYP3A4 e inductor débil del CYP3A4. Anticoagulantes: posible pérdida de eficacia de los anticoagulantes, ya que los progestágenos pueden afectar a los factores de coagulación. En contraste, también se han observado posible aumento del efecto anticoagulante. Antidiabéticos: posible disminución de la eficacia de los antidiabéticos debido a la disminución en la tolerancia a la glucosa, provocada en ocasiones por los progestágenos. Doxorubicina: hay algún estudio en el que se ha registrado que la progesterona puede provocar un aumento de la mielotoxicidad de progesterona. No se ha establecido el mecanismo. Inductores enzimáticos (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, griseofulvina, rifampicina): riesgo de inhibición del efecto del progestágeno debido a una posible inducción de su metabolismo hepático. Alimentos: Aumento de la biodisponibilidad de las formas orales.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría X de la FDA. Estos fármacos se han utilizado durante el primer trimestre para prevenir el aborto o tratarlo, sin embargo, tal uso no parece ser efectivo, pudiendo retrasar un aborto espontáneo. Hay evidencia de efectos adversos cuando se utilizan en las 4 primeras semanas del embarazo. Se reporta riesgo aumentado (aproximadamente el doble) de hipospadias en fetos masculinos y virilización de los genitales externos en fetos femeninos, espina bífida y tetralogía de Fallot. El medicamento es compatible con la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Bakry S, Merhi ZO, Scalise TJ, Mahmoud MS, Fadiel A, Naftolin F. Depot-medroxyprogesterone acetate: an update. Arch Gynecol Obstet. 2008 Jul 1;278(1):1–12.
2. Bigrigg A, Evans M, Gbolade B, Newton J, Pollard L, Szarewski A, et al. Depo Provera. Position paper on clinical use, effectiveness and side effects. Br J Fam Plann. 1999 Jul;25(2):69–76.
3. Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. Int J Fertil Womens Med. 1998 Apr;43(2):73–83.

Juan Manuel Pérez Agudelo

4. Skegg DG, Noonan EA, Paul C, Spears GS, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: A pooled analysis of the world health organization and new zealand studies. *JAMA*. 1995 Mar 8;273(10):799–804.
5. Ortiz A, Hiroi M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum Medroxyprogesterone Acetate (MPA) Concentrations and Ovarian Function Following Intramuscular Injection of Depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 Jan 1;44(1):32–9.
6. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7–S16.
7. Johansson ED, Johansen PB, Rasmussen SN. Medroxyprogesterone acetate pharmacokinetics following oral high-dose administration in humans: a bioavailability evaluation of a new MPA tablet formulation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986 May;58(5):311–7.
8. Provera (Medroxyprogesterone) - Description and Clinical Pharmacology (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.druglib.com/druginfo/provera/description_pharmacology/
9. Zhang J-W, Liu Y, Zhao J-Y, Wang L-M, Ge G-B, Gao Y, et al. Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2008 Nov;36(11):2292–8.
10. DrugBank, editor. Medroxyprogesterone Acetate (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00603>
11. Grossman Barr N. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1499–506.
12. PLM Colombia - Diccionario de Especialidades Farmacéutica - Edición 39 (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://plm.cosमितet.net/productos_busca1.php#
13. Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ*. 1991 Jul 6;303(6793):13–6.
14. Westhoff C. Bone mineral density and DMPA. *J Reprod Med*. 2002 Sep;47(9 Suppl):795–9.
15. Roy G. Injectable contraception. *Semin Reprod Med*. 2010 Mar;28(2):126–32.
16. Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. WEight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Jan 1;160(1):40–5.
17. Al N. Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med*. 1996 May;41(5 Suppl):391–400.
18. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Frye D, Yap H-Y, Hug V, Pinnamaneni K, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1985 Oct 1;5(3):321–6.
19. Guillemette T, Yount SM. Contraception and antiepileptic drugs. *J Midwifery Womens Health*. 2012 Jun;57(3):290–5.
20. Medroxyprogesterone Injection - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/pro/medroxyprogesterone-injection.html>

MEPERIDINA/PETIDINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AB02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésicos opioides
NOMBRES COMERCIALES:	DEMEROL®
PRESENTACIÓN:	SOL inyectable 100 mg/2 mL, TAB 50 y 100 mg

DOSIS:

IM, SC 50 – 150 mg cada 3 – 4 h, VO 50 – 100 mg según sea necesario. En dolor moderado a severo 50 – 150 mg VO/IM/SC cada 3 – 4 h. Pre-operatoria 50 – 150 mg IM/SC. Infusión continua: 15 – 35 mg/h. Analgesia obstétrica: 50 – 100 mg IM/SC repetida cada 1 – 3 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Agonista opioide (Delta, Kappa y Mu). Los receptores opioides se encuentran ubicados, tanto en la terminal axónica de las neuronas de los circuitos inhibitorios descendentes y locales, como en el soma de las neuronas con las que hacen sinapsis; por ser receptores ligados a proteína G inhiben la adenilato ciclasa e inducen, por un lado, la supresión de las corrientes de calcio dependientes de voltaje en las terminales axónicas (reduciendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios), mientras que, por el otro, aumentan la salida de potasio, lo que hiperpolariza la neurona postsináptica y reduce su respuesta a los neurotransmisores excitatorios. Los opioides, en el cerebro, producen analgesia y sedación y modifican el estado de ánimo y la reacción emocional al dolor; en el tronco encefálico, estimulan la actividad inhibitoria sobre la médula espinal de circuitos eferentes antinociceptivos; y en la médula espinal inhiben directamente la liberación de neurotransmisores por neuronas sensitivas primarias e hiperpolarizan las postsinápticas. A los opioides se les conoce como analgésicos de acción central, se consideran además depresores selectivos del SNC por el hecho de producir potente analgesia, con mínima interferencia en las funciones mentales superiores y de los reflejos. Los opioides son más eficaces en el control del dolor sordo continuo que en el dolor agudo intermitente, pero con dosis altas se pueden aliviar dolores severos agudos; además el dolor somático o visceral–nociceptivo, responde mejor que el dolor neuropático.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50 – 60%; en insuficiencia hepática, entre el 80 – 90%
Metabolismo:	Se metaboliza en el hígado por hidrólisis al ácido meperidínico seguido por una conjugación parcial con el ácido glucurónico. La meperidina también sufre N-desmetilación a normeperidina (norpetidina), que luego se somete a hidrólisis y conjugación parcial. Normeperidina es aproximadamente la mitad de potente que la meperidina, pero tiene el doble de los efectos de estimulación del SNC.
Volumen Aparente de Distribución:	4,2 – 5,1 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	3 h

Eliminación: En orina un 5 – 30% de la dosis en forma metabolizada, y un 5% en forma inalterada. La excreción de la forma inalterada aumenta cuando se acidifica el pH.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes: Estreñimiento, mareos, somnolencia, enrojecimiento, pérdida del apetito, náuseas, sudoración, vómitos, la administración repetida de meperidina puede producir efectos neurotóxicos. Pocos frecuentes: Reacciones alérgicas severas (erupción, dificultad para respirar, opresión en el pecho, hinchazón de la boca, cara, labios, o lengua), confusión, alucinaciones, convulsiones. Graves: síndrome serotoninérgico, convulsiones, delirio, disforia y temblores. Estos efectos se deben principalmente a la acción de su metabolito, la norpetidina. El mayor riesgo con la primera dosis es la depresión respiratoria. En insuficiencia renal: Evite el uso. Insuficiencia hepática: Considere dosis inicial más baja inicialmente; mayor efecto opioide posible en la cirrosis.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Fenobarbital: potenciación de la toxicidad de petidina, por posible inducción de su metabolismo hepático, aumentando así su metabolito activo. IMAO: potenciación de la acción y/o toxicidad de petidina, por posible aumento de los niveles de serotonina. Ritonavir: riesgo de aumento de los niveles plasmáticos de petidina, con posible potenciación de su toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático. Selegilina: potenciación mutua de la toxicidad con aparición de alteraciones del sistema nervioso central. Este medicamento puede alterar el valor de las siguientes determinaciones analíticas: Sangre: aumento (biológico) de creatina kinasa (CPK).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C en el embarazo. Atraviesa placenta y se distribuye en leche materna. No se han registrado efectos adversos en el lactante. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de petidina (dosis analgésicas habituales) compatible con la lactancia materna, no obstante, algunos expertos recomiendan interrumpir la lactancia 4-6 h después de la administración del fármaco.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN: SC – IM – IV.

Infusión continua: recomendada en pacientes que están recibiendo dosis muy altas, o con pobre control del dolor. La dosis diaria del opioide se diluye en 100 mL de SSN y luego se administra a un volumen de 2 mL/h, por bomba de infusión.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: 24 h. a T°ambiente. En bomba elastomérica es estable 7 días a T°ambiente y 14 días, refrigerado.

REFERENCIAS

1. Listado Código Único de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806&Itemid=429
2. Biomedica Colombiana (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.biomedicacolombiana.com/productos/produccion.php?cod1=N02&var=%3Ctd%3ESISTEMA%20NERVIOSO%3C/td%3E&var1=ANALGESICOS>
3. M. I. Medicamentos para el tratamiento del dolor. Fundamentos de farmacología en terapéutica - Isaza Carlos. 6th ed. Editorial Médica CELSUS; p. 205–13.
4. Demerol (Meperidine) Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at RxList (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.rxlist.com/demerol-drug.htm>
5. Laboratorios Denver Farma (Productos) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.denverfarma.com.ar/productos.asp?buscar=p29>
6. Meperidine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/meperidine.html>
7. Demerol, pethidine (meperidine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://reference.medscape.com/drug/demerol-meperidine-343315>
8. Meperidine Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/meperidine.html>
9. MEPERIDINA (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://clientes.entorno-digital.com/clientes/bayer/salud/farm_urg/MEPERIDINA.htm
10. DrugBank: Pethidine (DB00454) (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00454>
11. Analgésicos opioides. Tratado de anestesia y reanimación. Arán Ediciones; 2001. p. 830.
12. MEPERIDINA - VADEMECUM (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m078.htm>
13. Meperidine: Indications, Side Effects, Warnings - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/cdi/meperidine.html>
14. Efectos de la meperidina - Meperidina .com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.meperidina.com/efectos_de_la_meperidina
15. Contraindicaciones de la meperidina - Meperidina .com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.meperidina.com/contraindicaciones_de_la_meperidina
16. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Analgésicos opioides. Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman (Internet). 12.ed.: ed. McGraw Hill Brasil; 2012. p. 547–70. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=qsx4clAwwtC>
17. Meperidina dolantina (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://medicinasalud.org/medicamentos-medicamento-farmacos-farmacos/meperidina-dolantina/>
18. Herrera IGS. Opioides. Manejo Del Dolor en El Cáncer. Editorial Universidad de Costa Rica; p. 58.

METFORMINA

CLASIFICACIÓN ATC:	A10BA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Biguanidas, Antihiperlipémico
NOMBRES COMERCIALES:	GLUCOPHAGE®, GLIFORMIN®, DIMEFOR®, QUEXEL®
PRESENTACIÓN:	TAB 500, 850 y 1000 mg

DOSIS:

Tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2); se inicia con dosis de 500 mg 3 veces al día u 850 mg dos veces al día con o después de las comidas, aumentando gradualmente a necesidad, sin sobrepasar los 2550 mg/día. Se recomienda iniciar con dosis de 250 mg con desayuno y almuerzo y aumentar progresivamente la dosis hasta alcanzar la recomendada al día. En Colombia, se encuentra como indicación adicional del medicamento, el manejo coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La metformina es una biguanida que disminuye los niveles elevados de glucosa, tanto los basales como los postprandiales. Es un antihiperlipémico, no un hipoglucémico. No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes. Aumenta la sensibilidad de tejidos periféricos a la acción de la insulina, que presenta resistencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La metformina no afecta la secreción del páncreas, sin embargo no es activa en ausencia de insulina. La metformina disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. A nivel molecular, las acciones mencionadas son mediadas por la activación de la proteinkinasa activada por AMP celular (AMP Kinasa). Hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero la mayor parte de los datos indica un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis. La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica. No está asociada a ganancia de peso.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50 – 60%
Metabolismo:	La metformina no sufre proceso de metabolización.
Volumen Aparente de Distribución:	9 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	6,5 h
Eliminación:	Se excreta sin modificaciones por el riñón, aproximadamente el 90% del fármaco se elimina en 24 h en pacientes con función renal normal.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): síntomas gastrointestinales en 20% de los pacientes tales como dispepsia, náuseas y diarrea, sabor metálico y anorexia; razón por la que las dosis deben darse de manera gradual junto con los alimentos. Poco frecuentes: Hepatitis aguda, hepatotoxicidad, acidosis láctica. Este medicamento no debe utilizarse en: gestación, enfermedad hepática severa, cirugía mayor, alcoholismo, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad renal crónica con TFG <30ml/min, déficit de hierro, folato o vitamina B12. Es importante interrumpir temporalmente el uso del fármaco antes de administrar medio de contraste por vía IV. Metabólicas: Muy raras (< 0,01%) (ACIDOSIS LACTICA). Es una reacción adversa muy rara, que afecta a 0,03/1000 pacientes/año, pero que puede producir la muerte en el 50% de los casos. El riesgo de acidosis láctica es menor con metformina que con otras biguanidas. Se produce sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, y también en aquellos con insuficiencia hepática, cardíaca, pulmonar o situaciones que cursen con hipoxemia, daño renal o en caso de alcoholismo.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Alcohol. El alcohol potencia el efecto antihiper glucemiante de las biguanidas debido a la supresión de la gluconeogénesis hepática y a la estimulación en la producción de insulina. Además disminuye el aclaramiento del ácido láctico y favorece su formación desde el ácido pirúvico. El consumo de grandes cantidades de alcohol en pacientes tratados con metformina puede dar lugar a hipoglucemia o a acidosis láctica, sobre todo en caso de insuficiencia hepática, ayuno o malnutrición. Se recomienda que los pacientes diabéticos no consuman alcohol en exceso, tanto de forma aguda como crónica; los pacientes alcohólicos no deben recibir metformina. Alimentos. Los alimentos disminuyen la cantidad absorbida y su velocidad, pero no parece afectar al efecto clínico final. La administración de metformina con alimentos parece mejorar la tolerancia gastrointestinal. Contrastes yodados. Los contrastes yodados administrados por vía parenteral podrían producir una insuficiencia renal, con el consiguiente riesgo de acumulación de la metformina y acidosis láctica. Se recomienda suspender el tratamiento con metformina antes o en el momento de introducir el contraste y no volver a administrar la metformina hasta pasadas 48 horas, siempre y cuando se haya evaluado la funcionalidad renal y ésta sea normal. Fármacos con efectos hipoglucemiantes (beta-bloqueantes, IECA y otros antidiabéticos). Potenciación del efecto, con riesgo de hipoglucemias. Precaución y monitorizar glucemia. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis del antidiabético durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa. Fármacos con efectos hiper glucemiantes (Catecolaminas, estrógenos, fenitoína, fenotiazinas, nifedipino, corticosteroides y diuréticos tiazídicos). Disminución de la eficacia del antidiabético. Precaución y monitorizar glucemia. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis del antidiabético durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa. Fármacos que se excretan por secreción tubular activa (Digoxina, morfina, ranitidina, trimetoprim o vancomicina). Podría establecerse una competencia con metformina. Controlar los niveles plasmáticos de ambos fármacos, y ajustar las dosis en consecuencia. Glucosamina. Hay cierta controversia respecto al posible efecto de la glucosamina sobre el control de la glucemia y los hipoglucemiantes. Mientras que unos estudios afirman que la glucosamina podría reducir el efecto antidiabético (especialmente en pacientes que no presentan un buen control de la glucosa o en los que reciben insulina), otros afirman que no habría ninguna alteración clínicamente significativa. Se recomienda precaución y monitorizar la glucemia más frecuentemente de lo habitual. Ketotifeno. Un estudio aislado describe algunos casos de descensos reversibles en los recuentos de plaquetas, sin que aun esté

clara su relevancia clínica. Algunos autores no recomiendan emplear esta asociación hasta que la interacción sea clarificada.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B en embarazo. El agente de elección para normalizar los niveles de glicemia en gestantes diabéticas es la insulina. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento. En este caso, se estudiará la necesidad de comenzar una terapia con insulina.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN – DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Caro C, Fuhrer J, Sáez R, Rubio V, Moreno L, Cumsille M. Efectos De La Metformina En El Síndrome De Ovario Poliquístico Asociado A Insulino Resistencia. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002 Jan;67(1):34–40
2. WHOCC - Structure and principles (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
3. Fármacos contra la diabetes. Fundamentos de farmacología en terapéutica - Isaza Carlos (Internet). Editorial Médica CELSUS; (cited 2014 Nov 5). p. 317–28. Available from: <http://www.celsus.com.co/pagina/libro.php?ID=14976>
4. Sánchez LFP. Tratamiento de la diabetes. Antidiabéticos orales. Endocrinología clínica. Ediciones Díaz de Santos; 2013. p. 304–5.
5. Metformin: Uses, Dosage, Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/metformin.html>
6. Esteban BM, Fernández MG, Casares ML de la T. Diabetes mellitu tipo 2: tratamiento. Diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas. Ediciones Díaz de Santos; 1997. p. 75–7.
7. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Insulina, hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed: (Internet). McGraw Hill Brasil; 2012. p. 1638. Available from: <http://books.google.com.co/books?id=qsx4clAwwtcC>
8. Molina DI, Pérez Agudelo JM. Medicamentos para el manejo de la diabetes. Aspectos que usted debe saber sobre la diabetes. Primera. Manizales - Caldas - Colombia; 2013. p. 189–98.
9. Pérez L, Fernández PL, et al. Fármacos antidiabéticos. Insulinas y antidiabéticos orales. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; p. 636–7.
10. DrugBank, editor. Metformin (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00331>
11. Massó FJT, Jiménez TM, Escobar. Fármacos insulino-sensibilizadores. La Diabetes en la Práctica Clínica (eBook). Ed. Médica Panamericana; 2014. p. 150.
12. Amlodipine / hydrochlorothiazide / valsartan and metformin Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/amlodipine-hydrochlorothiazide-valsartan-with-metformin-3130-0-1573-0.html>
13. De la Poza Gómez G, Rivero Fernández M, Vázquez Romero M, Angueira Lapeña T, Arranz de la Mata G, Boixeda de Miquel D. (Constitutional syndrome associated to metformin induced hepatotoxicity). Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;31(10):643–5.
14. Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced Acute Hepatitis. Am J Med. 1998 May 1;104(5):490–2.

METOCARBAMOL

CLASIFICACIÓN ATC:	M03BA03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Relajante muscular de acción central tipo carbamato
NOMBRES COMERCIALES:	ROBAXIN®, BIOTLEX®
PRESENTACIÓN:	TAB 500 mg y 750 mg, SOL inyectable 1 g/10 mL. CDF: METOCARBAMOL/acetaminofén TAB 500 mg + 350 mg, METOCARBAMOL/ibuprofeno TAB 500 mg + 200 mg.

DOSIS:

Adultos: VO: 1,5 g 4 veces al día por 2 – 3 días, seguido de 1 – 1,5 g cada 8 h; IV: 1g inicial, seguido de 1 g cada 8 h hasta que sea posible administrar por VO por no más de 3 días. Niños >16 años: 1,5 g cuatro veces al día por 2 – 3 días, seguido de 1 – 1,5 g cada 8 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El mecanismo exacto de la acción del metocarbamol no es conocida. A diferencia de otros bloqueantes neuromusculares, el metocarbamol no afecta la conducción nerviosa, ni la transmisión neuromuscular ni a la excitabilidad muscular. Parecen actuar a través de los neurotransmisores inhibidores (glicina y GABA), en los reflejos polisinápticos medulares y sobre los centros facilitadores del tono a nivel superior. Algunos autores suponen que la actividad relajante muscular del metocarbamol se debe a unos efectos depresores sobre el sistema nervioso central. En efecto la depresión del sistema nervioso en general origina una sedación y una reducción de los espasmos musculares, con una reducción del dolor y una mejoría de la movilidad de los músculos afectados. La reducción del dolor se debe, probablemente, a una alteración de la percepción del estímulo doloroso. El metocarbamol se puede administrar por VO, IM e IV.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80 %
Metabolismo:	Metabolismo hepático por Fase I: hidroxilación y O-desmetilación, seguida de conjugación de fase II. Todos los metabolitos principales son carbamatos no hidrolizados.
Volumen Aparente de Distribución:	0,9 L/Kg. La fracción de unión a proteínas es baja, se encuentra entre 30 – 40%.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	0,9 – 1,8 h
Eliminación:	Renal, mediante excreción de metabolitos no activos.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes (>10%): somnolencia, mareo y sensación de aturdimiento; frecuentes: visión borrosa, cefalea, anorexia, fiebre y náuseas; poco frecuentes: convulsiones, urticaria, prurito y rash. Muy raras: aumento de las ideas suicidas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Genera depresión del sistema nervioso central cuando se administra concomitantemente con otros depresores del sistema nervioso central incluyendo el alcohol, con este último la interacción puede llegar a ser mortal. Antidepresivos tricíclicos: hay estudios con otros carbamatos en los que se ha registrado posible potenciación del efecto sedante, por inhibición del metabolismo hepático del carbamato.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo C según FDA. La Academia Americana de Pediatría considera el metocarbamol compatible con la lactancia materna.

ADMINISTRACIÓN: VO – IV – IM.

IV directa máximo 300 mg min. IM no administrar más de 500 mg en cada región glútea. VO si se va a administrar a través de sonda nasogástrica triturar las tabletas y suspenderlas en agua o SSN.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: DAD – SSN – AD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: las soluciones son inestables se deben administrar inmediatamente se preparan, no deben refrigerarse.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Internet). (cited 2014 Oct 19). Available from: <https://www.invima.gov.co/>
2. Methocarbamol Monograph for Professionals - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 4). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/methocarbamol.html>
3. METOCARBAMOL (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://www.anglopharma.com/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_images.tpl&product_id=48&category_id=32&option=com_virtuemart&Itemid=1&lang=es
4. Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
5. Metocarbamol MK® (Internet). (cited 2014 Nov 2). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cum-MK/SistemaM%C3%BAsculoEsquel%C3%A9tico/MetocarbamolMK.aspx>
6. EPS SURA, Pos - plan obligatorio de salud - ley 100 (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: http://www.epssura.com/index.php?option=com_glossary&letter=M&id=123
7. Robaxin 1 G 50 Ampollas 10 ML | Sistema Nervioso Central | España (Internet). epgonline.org. (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.epgonline.org/drugs/es/robaxin-1/index.cfm>
8. Gennaro AR (DRT). Remington Farmacia. Ed. Médica Panamericana; 2003. 1410 p.
9. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. McGrawHill; 2013. 1217 p.
10. Metocarbamol | Adolfoneda (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://adolfoneda.com/metocarbamol/>
11. Bandrés Liso AC, Ferrando Vela J, Martín Algora I, García Álvarez I. Prescripciones ineficaces e inapropiadas en ancianos. ¿Sirven los criterios de Beers? Med Clínica. 2009 May;132(19):757–9.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

12. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of Medication Prescriptions to Elderly Patients in the Primary Care Setting: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2012 Aug 22;7(8):e43617.
13. Robertson HT, Allison DB. Drugs Associated with More Suicidal Ideations Are also Associated with More Suicide Attempts. *PLoS ONE*. 2009 Oct 2;4(10):e7312.
14. Sahebari M, Jafarian AH, Abbasi B. A case report of unusual vasculitic reaction after Methocarbamol injection. *Acta Med Iran*. 2011;49(3):192–4.
15. McLean MK, Khan S. A review of 29 incidents involving 4-aminopyridine in non-target species reported to the ASPCA Animal Poison Control Center. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. 2013 Dec;9(4):418–21.
16. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365–70.
17. Spence MM, Shin PJ, Lee EA, Gibbs NE. Risk of injury associated with skeletal muscle relaxant use in older adults. *Ann Pharmacother*. 2013 Aug;47(7-8):993–8.
18. Methocarbamol Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 2). Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/methocarbamol-index.html?filter=3&generic_only=
19. DOLOCAM PLUS (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/dolocam_plus_capsulas/151/101/7356/14

METOCLOPRAMIDA

CLASIFICACIÓN ATC:	A03FA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Procinético – Antiemético
NOMBRES COMERCIALES:	CLIFAR®, PLASIL®, PRIMPERAM®, REMETIN®
PRESENTACIÓN:	TAB 10 mg, SOL inyectable 10 mg/2 mL, SOL oral 4 mg/mL (4 mg/20 gotas), JAR 1 mg/mL

DOSIS:

Adultos: 10 mg/8 h, 15 minutos antes de las comidas VO. Vía IM o IV lenta 10 - 20 mg dosis única y continuar idealmente la VO. En Niños: 0,5 – 1 mg/Kg/día. 1 – 4 años; 1 – 2 mg (5 – 10 gotas) cada 8 h 5 – 14 años; 2 – 5 mg (10 – 25 gotas) 3 veces al día. La misma dosis puede aplicarse en la población pediátrica IV lenta o IM en las situaciones que lo ameriten. La dosis diaria total no debe exceder 0,5 mg/Kg de peso.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La metoclopramida es un derivado del ácido paraaminobenzoico, relacionado con la procainamida. Sus mecanismos de acción son complejos e incluyen: agonismo del receptor 5-HT₄, antagonismo 5-HT₃ vagal y central y posible sensibilización de receptores muscarínicos en músculo liso, además del antagonismo del receptor de dopamina. Causa efectos procinéticos, genera contracciones que aumentan el tránsito gastrointestinal; su acción se ubica principalmente en el tracto gastrointestinal superior donde genera aumento del tono del esfínter esofágico inferior y estimula contracciones del antro y del intestino delgado. Puede también reducir síntomas eméticos. La metoclopramida fue inicialmente desarrollada para el tratamiento de las náuseas del embarazo, pero también es utilizada en el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, en la gastroparesia diabética y en todos aquellos desórdenes en los que el tránsito digestivo está disminuido.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	75%
Metabolismo:	Hepático, principalmente fase II. Sufre sulfatación y conjugación con derivados glucurónidos.
Volumen Aparente de Distribución:	3,5 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	4 – 6 h
Eliminación:	El 85% del fármaco se excreta en la orina sin alterar o en forma de conjugado, y 5% se elimina en las heces.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de metoclopramida son, en general, leves, transitorios y reversibles con la interrupción del tratamiento. Sin embargo, hasta el 20 – 30% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Muy Frecuentes (>10%): somnolencia y confu-

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

sión. Es común (1 – 9%) la aparición de (SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES), sobre todo (DISTONIA) aguda, que suele aparecer a las 24 – 48 horas en pacientes en tratamiento con quimioterapia, que reciben metoclopramida a dosis de 1 – 2 mg/Kg/24 h (hasta el 2% en pacientes adultos y **25% en niños y adolescentes**). Otros síntomas son movimientos involuntarios de los labios, TORTICOLIS, CRISIS OCULOGIRAS y opistótonos. Poco Frecuentes: Galactorrea en jóvenes. Hiperglicemia pospandrial en diabéticos tipo 2. Se ha asociado también con cefalea. Digestivas. Es frecuente la aparición de DIARREA 2 – 9%. En menor medida pueden aparecer NAUSEAS o ESTREÑIMIENTO. Cardiovasculares. En muy raras ocasiones <0.01%, y fundamentalmente asociadas a formas parenterales, podría aparecer hipotensión, hipertensión arterial, bradicardia, taquicardia supraventricular, bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

La levodopa y los anticolinérgicos generan antagonismo, el alcohol y los depresores del sistema nervioso central potencian su efecto sedante, al combinarse con neurolepticos aumenta el riesgo de crisis extrapiramidal, la metoclopramida genera disminución de la biodisponibilidad de la digoxina. El uso simultáneo con tramadol puede generar convulsiones.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B según la FDA. La metoclopramida se excreta por leche y puede llegar a alcanzar concentraciones en leche 1,8 – 1,9 veces mayores que en plasma materno. Estas dosis son sobre todos altas al inicio de la lactancia, aunque luego van disminuyendo. Debido a que estimula la secreción de prolactina, se ha utilizado como estimulante de la lactancia a dosis de 20 – 25 mg diarios, sin observarse efectos adversos en el lactante.

ADMINISTRACIÓN: VO – IM – IV.

IM lenta 10 – 20 mg/6 – 8 h. IV directa 10 – 20 mg/6 – 8 h bolo en un tiempo de 2 – 3 min. IV intermitente 10 – 20 mg/6-8 h. Se enfatiza en la administración lenta del medicamento vía IV para disminuir la posibilidad de RAM en el SNC (ansiedad – agitación).

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR:

SSN – RL – DAD, SOL salina al 0,45%.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Las soluciones son estables 24 h a temperatura ambiente y 48 h si, además, son protegidas de la luz o se refrigeran (2 – 8 °C).

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Internet). (cited 2014 Oct 19). Available from: <https://www.invima.gov.co/>
2. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Professional; 2005. 2047 p.
3. Metoclopramide dosage - Search results. Page 1 of about 3 results (Internet). (cited 2014 Oct 19). Available from: <http://www.drugs.com/search.php?searchterm=metoclopramide+dosage>

Juan Manuel Pérez Agudelo

4. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653–62.
5. Alnot D, et al. Effect of acupressure on post-operative nausea and vomiting in cesarean section: a randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2013 Oct;7(10):2247–9.
6. Eras Z, Oğuz SS, Dilmen U. Is metoclopramide safe for the premature infant? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jun;17(12):1655–7.
7. Nguyen NQ. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014 Aug 6;5(3):148–55.
8. Dahl E, Diskin AL. Long-lasting adverse effects after short-term low-dose treatment with metoclopramide for vomiting. *Int Marit Health.* 2014;65(1):16–9.
9. Merrill RM, Lyon JL, Maticco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC Psychiatry.* 2013;13:152.
10. Silfeler I, Arica V, Arica S, Dogan M. Development of acute dystonia in three brothers due to metoclopramide. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2012 Mar;17(3):308–9.
11. Gutiérrez-Hermosillo H, Díaz de León-González E, Beltrán Santiago D, Armando Cedillo-Rodríguez J, Gutiérrez Hermosillo V, Taméz-Pérez HE. (Metoclopramide as a risk factor for postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes). *Nutr Hosp.* 2012 Aug;27(4):1267–71.
12. Rumore MM, Lee SE, Wang S, Farmer B. Metoclopramide-induced cardiac arrest. *Clin Pract.* 2011 Sep 28;1(4):e83.
13. Qiu LM, Lim BL. Case of acute akathisia from intravenous metoclopramide. *Singapore Med J.* 2011 Jan;52(1):e12–4.
14. Van Gool AR, Doorduyn JK, Seynaeve C. Severe akathisia as a side effect of metoclopramide. *Pharm World Sci PWS.* 2010 Dec;32(6):704–6.
15. Manteuffel J. Use of antiemetics in children with acute gastroenteritis: Are they safe and effective? *J Emerg Trauma Shock.* 2009 Jan;2(1):3–5.
16. Salazar-Tortolero G, Huertas-Campistol A, Vergez-Pinto L, Ramos-Brunet A, Lluch-López J. (Metoclopramide as a painkiller for intense migraine headache in emergency departments). *Rev Neurol.* 2008 Nov 16;47(10):506–8.
17. Baykan B, Ertuş M. Hypnic headache associated with medication overuse: case report. *Ağrı Ağrı Algoloji Derneğinin Yayın Organıdır J Turk Soc Algol.* 2008 Jul;20(3):40–3.
18. Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, Weiner WJ. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J.* 2010 Feb;103(2):178–80.
19. Acetaminophen / tramadol and metoclopramide Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Oct 18). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/acetaminophen-tramadol-with-metoclopramide-85-0-1612-0.html>

METOPROLOL (Tartrato)

CLASIFICACIÓN ATC:	C07AB02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antagonistas Adrenérgicos β
NOMBRES COMERCIALES:	BETALOC®, LOPRESOL®, BETOPROLOL®
PRESENTACIÓN:	COMP Retard (liberación sostenida) 100 y 200 mg. AMP 5 mg/5 mL. TAB, COMP 50 y 100 mg.

DOSIS:

VO: Hipertensión: 100 – 200 mg día distribuidos en 2 tomas (mañana y noche). Retard: 100 – 200 mg/24 h. Se recomienda iniciar con 50 mg día e ir incrementando de manera gradual la posología. En caso necesario aumentar la dosificación hasta un máximo de 400 mg/día, o prescribirse además otro antihipertensivo. Angina de pecho: 100 – 200 mg al día administrados en 2 tomas (mañana y noche). En ocasiones puede ser necesario incrementar la dosis o añadir otros agentes antianginosos. Retard: 100 – 200 mg/24 h, por la mañana. En casos severos puede incrementarse la dosis. Arritmias: 100 – 200 mg diarios administrados en 2 tomas (mañana y noche). De ser necesario la dosis puede ser aumentada o añadir otros agentes antiarrítmicos. Retard: 100 – 200 mg/24 h. Postinfarto de miocardio: La dosis oral de mantenimiento es generalmente de 200 mg al día administrados en 2 tomas (mañana y noche). Retard: 200 mg/24 h. Profilaxis de la migraña: 50 – 200 mg administrados en 2 dosis (mañana y noche). Retard: 100 – 200 mg/24 h. Hipertiroidismo: 50 mg/6 – 8 horas, pudiendo incrementarse hasta 400 mg diarios. Retard: 100 – 200 mg/24 h. Trastornos funcionales cardíacos con palpitaciones: Retard: 100 mg/24 h. De ser necesario la dosis puede ser aumentada.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
100 mg/12 h	200 mg/día	400 mg/día	SI

IV: Taquicardia supraventricular: inicialmente hasta 5 mg a razón de 1 – 2 mg/minuto. Repetir a intervalos de 5 minutos si es necesario hasta alcanzar la dosis total de 10 – 15 mg. Dosis máxima: 20 mg/día. Infarto de miocardio (fase aguda): administrar inmediatamente después de la estabilización hemodinámica del paciente, dentro de las 12 horas siguientes al episodio de infarto: 3 dosis (en forma de bolo) de 5 mg con intervalos de 2 minutos (en pacientes que toleran la dosis IV completa (15 mg), pasados 15 minutos de la última dosis IV, administrar 50 mg (por vía oral) 4 veces al día durante 48 horas. Mantenimiento: 100 mg/12 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloqueante β -1 adrenérgico (cardioselectivo), sin actividad simpaticomimética intrínseca ni estabilizadora de membrana. Presenta un amplio espectro de acción cardiovascular: Acción antianginosa: Inhiben de forma competitiva y reversible las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores beta-adrenérgico. El aumento del tono simpático produce cardiopatía isquémica, ya que aumenta la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2 y disminuye el flujo coronario subendocárdico (la taquicardia reduce el intervalo diastólico, y el aumento de la contractilidad incrementa la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos por el músculo cardíaco). Los beta-bloqueantes dis-

minuyen la frecuencia y la contractilidad cardiacas, la postcarga (disminuyen las resistencias vasculares periféricas) y las demandas miocárdicas de oxígeno.

Acción antihipertensiva: la acción antihipertensiva se debe a que reducen el gasto cardiaco (disminuyen la fuerza contráctil del miocardio así como la frecuencia cardiaca), reducen el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina (con la disminución consecuente de la angiotensina II), ejercen un efecto antisimpaticolítico central y estimulan la liberación del péptido natriurético atrial. Acción antiarrítmica: Su acción antiarrítmica se debe principalmente a la inhibición de la automaticidad de las células marcapasos y a la prolongación del tiempo de conducción A-V. Disminuyen la conducción y prolongan el periodo refractario del nodo AV (tejido Ca^{++} dependiente). Los beta-bloqueantes aplanan la inclinación de la fase 4 de las células automáticas disminuyendo la frecuencia sinusal y suprimiendo los marcapasos ectópicos. La reducción de la frecuencia es tanto más marcada cuanto mayor es el tono simpático. Contrarrestan todos los efectos proarritmogénicos de las catecolaminas, que son consecuencia de un aumento de la entrada de Ca^{++} a través de canales tipo L estimulada por el agonismo beta-adrenérgico. Se ha demostrado que su administración en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reduce la muerte súbita, el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular, por lo que se les considera de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	30 – 40%
Metabolismo:	Hepático. Entre todos los beta-bloqueantes, metoprolol es el que presenta mayor dependencia de la enzima CYP2D6, generando metabolitos inactivos. CYP2D6 es <u>altamente polimórfica</u> , generando en la población, posibilidades de metabolismo variable con mayor riesgo de reacciones adversas (sobre todo en metabolizadores lentos o PM), esta situación lleva a que las dosis siempre tendrán que individualizarse en relación a la respuesta terapéutica.
Volumen Aparente de Distribución:	3,2 – 5,6 L/Kg
Vida Media ($T_{1/2}$):	3 – 5 h
Eliminación:	Menos de 5% de una dosis oral de metoprolol se recupera sin cambios en la orina; el resto se excreta por los riñones en forma de metabolitos que parecen tener ninguna actividad beta-bloqueante.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (1 – 10%): Broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia excesiva, trastornos gastrointestinales, insomnio, pesadillas, confusión, depresión, disminución de la libido. Poco frecuentes: Vasoconstricción periférica (agrava la claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud), hipoglicemia o hiperglicemia, alopecia, mareos, hipotensión postural. Muy raras: Trombocitopenia, púrpura, reacciones cutáneas, exacerbación de psoriasis, trastornos visuales, psicosis, alucinaciones, síndrome oculomucocutáneo.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El metoprolol puede aumentar los efectos de otros medicamentos que retarden la conducción aurículoventricular (digoxina, verapamilo, diltiazem), los alfabloqueadores (prazosina, terazosina), y los estimulantes alfa adrenérgicos (epinefrina, fenilefrina). La rifampicina disminuye el nivel plasmático del metoprolol por inducción enzimática. Los AINEs pueden antagonizar los efectos antihipertensivos de los betabloqueadores. Precaución con IMAO.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C en el embarazo. Aunque el uso de beta-bloqueantes parece seguro durante el embarazo, se aconseja no usar durante el primer trimestre, emplear las menores dosis, interrumpir al menos 2 o 3 días antes del parto (si es posible), y usar aquellos con cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca o actividad alfa-bloqueante. Estos fármacos están considerados como tratamiento de segunda línea en embarazadas. Metoprolol se excreta con la leche materna, alcanzando en leche concentraciones tres veces mayores a las plasmáticas maternas. Aunque el riesgo parece ser pequeño, se debe controlar a los lactantes en busca de signos de bloqueo β adrenérgico: bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia. La Academia Americana de Pediatría considera el metoprolol compatible con la lactancia materna, aunque se recomienda especial precaución.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN: VO – IV directa.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – RL – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica

Diluido: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

REFERENCIAS

1. WHOCC - ATC/DDD Index (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C07AB02
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. p. 846.
3. Diaz JH, Soto M, Gomez M, Buitrago A. Guía de uso seguro de medicamentos para pacientes con enfermedades cardiovasculares: vademécum (Internet). 2012. Available from: http://recodec.com/sites/default/files/vademecum%20_3.pdf
4. Metoprolol (Internet). PharmGKB. (cited 2015 Jan 19). Available from: <http://www.pharmgkb.org/drug/PA450480>
5. Vademecum (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m034.htm>
6. METOPROLOL (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: http://www.humv.es/webfarma/Informacion_Medicamentos/Guia_admin_parent/M_119.HTM
7. Metoprolol Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/metoprolol.html>

Juan Manuel Pérez Agudelo

8. DrugBank, editor. Metoprolol (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00264>
9. Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp*. 2011 Mar;35(2):84–92.
10. Lopressor Prescribing information (Internet). Available from: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/lopressor.pdf>
11. Metoprolol. Nombre comercial: Beloken, Beloken retard, Lopresor (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/metoprolol>
12. Metoprolol - EcuRed (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.ecured.cu/index.php/Metoprolol>
13. Metoprolol MK® (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cum-MK/SistemaCardiovascular/MetoprololMK.aspx#present>
14. Metoprolol (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Metoprolol.htm
15. Metoprolol (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-metoprolol-c07ab02>
16. Mostafaie K, Bedenis R, Harrington D. Beta-adrenergic blockers for perioperative cardiac risk reduction in people undergoing vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 14;1:CD006342.
17. Quesada A. Fármacos antiarrítmicos Guía de utilización clínica (Internet). Available from: <http://www.scartd.org/arxius/quesada.pdf>
18. METOPROLOL (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.humv.es/webfarma/Informacion_Medicamentos/Guia_admin_parent/M_119.HTM#RECO
19. METOPROLOL inyectable - Inyección metoprolol Bula (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.medicinanet.com.br/bula/8245/metoprolol_injetavel.htm

METRONIDAZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	A01AB17 – D06BX01 – G01AF01 – J01XD01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiamebiano – Antiprotozoario – Antimicrobiano nitroimidazol
NOMBRES COMERCIALES:	FLAGYL®, BEXON®, NEOCLIS®, METROZIN®, ROZEX®
PRESENTACIÓN:	COMP - CAP 250 - 500 mg. SUSP 250 mg/5 mL. VIAL 500 mg/100 mL. ÓVULOS 500 mg

DOSIS:

En amebiasis, balantidiasis e infecciones por *Blastocystis hominis*, en adultos 500 a 750 mg 3 veces al día por 5 a 10 días; en niños, 35 a 50 mg/Kg/día en 3 dosis, por 5 a 10 días. Giardiasis: en adultos 500 mg 2 veces al día por 5 a 7 días; en niños 15 mg/Kg/día en 3 dosis por 5 a 7 días. Tricomoniasis: 2 g dosis única; para el régimen de 7 días, 250 mg 3 veces al día. En infecciones por anaerobios, por vía oral 750 mg iniciales seguidos por 500 mg cada 8 horas; por infusión IV 15 mg/Kg inicialmente (25 mg /minuto), seguidos por dosis de mantenimiento de 7,5 mg/Kg cada 6 h, hasta cuando el paciente esté en condiciones de recibir por vía oral, con un máximo de 4 g diarios durante 10 días o, en infecciones más serias, durante 2 – 3 semanas. En vaginitis por *Gardnerella vaginalis*: una dosis única de 2 g, o 500 mg 2 veces al día por 7 días, o un óvulo diario de 500 mg durante 5 días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El metronidazol (profármaco) es un agente antiinfeccioso con acción bactericida, amebicida y tricomonocida, del grupo de los nitroimidazoles, activo frente a la mayoría de las bacterias anaeróbicas estrictas y protozoos como *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* y *Giardia intestinalis*. El medicamento una vez que entra en el interior de la célula, es reducido por el metabolismo intracelular (proteínas de transporte electrónico). Debido a esta alteración de la molécula de metronidazol, se mantiene un gradiente de concentraciones que promueve el transporte intracelular del fármaco. Los radicales libres formados interactúan con el ADN celular produciendo una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena con la inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular. El metronidazol muestra también efectos inmunosupresores y antiinflamatorios y se utiliza en enfermos con rosácea. Los efectos antimicrobianos del metronidazol afectan el metabolismo bacteriano de los ácidos biliares en el tracto digestivo disminuyendo el prurito en los pacientes con colestasis secundaria a una cirrosis biliar primaria.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	100%
Metabolismo:	Hepático por hidroxilación, oxidación y glucuronidación. El metabolito hidroxilado es responsable del 30% de la actividad farmacológica del metronidazol.
Volumen Aparente de Distribución:	0,65 L/Kg

Juan Manuel Pérez Agudelo

Vida Media (T ½):	6 – 8 h.
Eliminación:	La mayor parte del metronidazol se elimina en la orina (60 – 80%), mientras que la eliminación en las heces asciende al 6 – 15% de la dosis.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuente (>10%): Digestivas: NAUSEAS, ANOREXIA, SEQUEDAD DE BOCA, SABOR METALICO, DOLOR EPIGASTRICO. Poco frecuentes: Pancreatitis, colitis pseudo-membranosa. Frecuencia no reportada; Shock anafiláctico, Neurotoxicidad.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

No se debe tomar terfenadina y astemizol simultáneamente con metronidazol, debido a que esta combinación puede ocasionar trastornos del ritmo cardiaco (prolongación QT, Torsades des Pointes). En administración simultánea de litio con metronidazol se registró retención del litio y síntomas de lesión renal. Fenobarbital es un inductor de enzimas que reduce el tiempo de vida media sérica del metronidazol. Puede aumentar las concentraciones plasmáticas del Montelukast. Si se consume con alcohol puede causar efecto disulfiram. Aumenta las concentraciones plasmáticas de la Warfarina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de riesgo en el embarazo. El fabricante y los Centros para el Control de Enfermedades consideran su uso contraindicado durante el primer trimestre en pacientes con tricomoniasis, no obstante se acepta durante el 2º y 3º trimestre. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de metronidazol precautorio durante la lactancia materna. Algunos expertos recomiendan una dosis oral de 2 g si se usa para el tratamiento de tricomoniasis durante la lactancia. Si se administra esta dosis, la Academia Americana de Pediatría recomienda interrumpir la lactancia durante 12 – 24 horas.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica

ADMINISTRACIÓN: VO – Perfusión IV intermitente.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD – RL

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica

Diluido: Una vez diluido el medicamento no debe almacenarse ni aplicarse posterior a 24 h. Los viales se deben conservar entre 15 – 25 °C, protegerse de la luz durante su almacenamiento. No congelar. Si la administración se realiza simultáneamente con otros agentes antibacterianos, realizarla por separado.

REFERENCIAS

1. Metronidazol (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Metronidazol.htm

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

2. Metronidazole and warfarin Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/metronidazole-with-warfarin-1617-0-2311-0.html?professional=1>
3. Metronidazole - PubChem (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4173?from=summary#section=Toxicity>
4. WHOCC - ATC/DDD Index (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01XD01
5. Isaza C, Isaza G, Marulanda T, Fuentes J. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 5th ed. p. 444.
6. Consulta al Vademecum Farmacéutico (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Metronidazol
7. METRONIDAZOL (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/m/m4.htm
8. GUÍA PARA EL MANEJO ANTIBIÓTICO PARENTERAL HOSPITAL SON LLÀTZER (Internet). 2012. Available from: <http://bazar.fundacionsigno.com/documentos/proceso-asistencial-del-paciente/guia-para-el-manejo-antibiotico-parenteral-hsll>
9. DrugBank: Metronidazole (DB00916) (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00916>
10. FLAGENASE 400 (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/flagenase_400_capsulas/103/101/7731/14
11. Metronidazol MK® (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cum-MK/SistemaGenitourinario/MetronidazolMK.aspx#emba>
12. Efectos secundarios - METRONIDAZOL - Onmeda.es (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-metronidazol-efectos-secundarios-G01AF01.html>
13. Retamal-Riquelme E, Soto-San Martín H, Vallejos-Castro J, Galdames-Poblete D. Reversible neurotoxicity secondary to metronidazole report of one case. *Rev Médica Chile*. 2014 Mar;142(3):386–90.
14. Sinha S, Mahadevan A, Bindu P, Taly A, Chacko J, Pramod K, et al. Clinical, neuroimaging and pathological features of 5-nitroimidazole-induced encephalo-neuropathy in two patients: Insights into possible pathogenesis. *Neurol India*. 2011;59(5):743.
15. Takatsugu Yamamoto KA. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. *J Clin Med Res*. 2012;4(4):295–8.
16. Metronidazole neurotoxicity: Sequential neuroaxis involvement Park KI, Chung JM, Kim JY *Neurol India* (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2011;volume=59;issue=1;spage=104;epage=107;aulast=Park>
17. Kim H, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with infectious colitis: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 Feb 14;5(1):63.
18. Metronidazole Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/metronidazole-side-effects.html>
19. SERVIZOL-TABLETAS (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/18829.htm>

MORFINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésicos Opioides
NOMBRES COMERCIALES:	MESLON®, MST®
PRESENTACIÓN:	AMP 10 mg/mL. SOL oral 3%. CAP Retard 10, 30 y 100 mg

DOSIS:

IV: 2 – 15 mg (0,05 – 0,2 mg/Kg en pacientes pediátricos; máximo 15 mg); Inducción dosis de 1 mg/Kg IV. VO: 10 – 30 mg cada 4 h; Retard, 15 – 60 mg cada 8 – 12 h. IM/SC: 2,5 – 20 mg (0,05 – 0,2 mg/Kg en pacientes pediátricos; máximo 15 mg/dosis). Rectal: 10 – 20 mg/4 h. Intratecal: Adultos, 0,2 – 1,0 mg. Epidural: Adultos, 3 a 5 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Analgésico opiáceo, agonista puro. Es el principal alcaloide del opio y prototipo del resto de agonistas opioides. La morfina actúa como agonista de los receptores de opioides en el SNC, especialmente en los receptores μ y en menor grado en la κ . Los receptores opiáceos incluyen los μ , κ , y δ , todos ellos acoplados a proteína G y actuando como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas. Se piensa que los receptores μ son los mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y euforia, y que los κ intervienen en la analgesia espinal, miosis y sedación. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. El mecanismo por el cual los opioides mejoran la disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar no está completamente aclarado. Los opioides originan vasodilatación periférica, reducen la resistencia periférica e inhiben la respuesta de los barorreceptores, también disminuyen el reflejo vasoconstrictor causado por el aumento de la PCO_2 , reduciendo, por tanto, la disnea y la ansiedad asociada. Los opioides también actúan como moduladores de los sistemas endocrino e inmunológico. Así, inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón, todo ello debido al bloqueo de los neurotransmisores GABA y acetilcolina. La hipotensión resultante del uso de morfina se debe a un aumento de la liberación de histamina y a una depresión del centro vasomotor de la médula. La inducción de la náusea es el resultado de una estimulación directa del sistema vestibular.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	VO 25%
Metabolismo:	Principalmente hepático (90%) por fase I (CYP2D6) y fase II por glucoronidación. El medicamento es convertido a dihidromorfinona y normorfina. La molécula también es convertida a morfina-3-glucurónido (M3G) y la morfina-6-glucurónido. Prácticamente toda la mor-

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

finalmente se convierte en metabolitos glucurónidos; sólo es desmetilado una pequeña fracción (menos de 5%) de la morfina absorbida.

Volumen Aparente de Distribución: 4 L/Kg

Vida Media (T_{1/2}): 2 – 3 h

Eliminación: Renal 90%, biliar 10%. Muy poca cantidad se excreta inalterada, se elimina mediante filtración glomerular, en particular como morfina-3-glucurónico y el 90% de la excreción total se produce durante el primer día.

RAM DESTACADAS:

Todos los opioides pueden producir tolerancia y dependencia física, el grado de presentación de este tipo especial de RAM dependerá de la dosis y del proceso de titulación. El efecto adverso más serio es la depresión respiratoria. Muy frecuentes: Astenia. Frecuentes: Confusión, mareos, somnolencia, depresión respiratoria, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal. Poco frecuentes: cefalea, insomnio, alteraciones del pensamiento, rash, contracciones musculares involuntarias, broncoespasmo, disminución de la tos, dispepsia. En contados pacientes se presenta delirio. Puede haber también incremento de la sensibilidad al dolor después de haberse disipado la analgesia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El uso conjunto de morfina con alcohol etílico produce potenciación mutua de la toxicidad, con aumento de la depresión central, los inhibidores de la MAO potencian su acción. Con ranitidina, se produce confusión mental. Metoclopramida: hay algún estudio en el que se ha registrado aumento de la velocidad y duración del efecto de morfina, por aumento de su absorción. Sertralina: hay algún estudio en el que se ha registrado potenciación de la toxicidad de sertralina, por adición de sus efectos serotoninérgicos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C en el embarazo solamente ha de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Parto y alumbramiento: El uso durante el parto (incluso cesárea) puede producir depresión respiratoria y efectos psico-fisiológicos en el neonato, especialmente en prematuros (en cualquier caso, sí se utiliza durante el parto, se deberá disponer de un antídoto específico (NALOXONA) para el niño, además de extrema precaución si se espera un niño prematuro); así mismo, la morfina puede prolongar el parto, especialmente la segunda fase. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de morfina a dosis analgésicas habituales es compatible con la lactancia materna. Algunos expertos recomiendan interrumpir la lactancia 4 – 6 h después de la administración del fármaco. No se recomienda el uso prolongado o de dosis altas.

ADMINISTRACIÓN: IM – IV – SC – VO – INTRATECAL.

IM: Se utiliza cuando se requiere dosis repetidas. IV Directa: Diluir en 4 – 5 ml de agua estéril y administrar muy lentamente. Perfusión intermitente: SSN o DAD, Diluir la dosis en 50 – 100 ml del fluido y administrar en 30 minutos. Perfusión Continua: SSN o DAD, Diluir la dosis en 500 – 1000 ml del fluido.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Se descompone con la luz (medicamento fotosensible), fotólisis por acción ultravioleta. Se decolora y precipita transformándose en pseudomorfina por acción de la humedad. Conservar a temperatura ambiente. Las temperaturas altas aceleran los procesos de inactivación. El oscurecimiento de la solución indica degradación.

REFERENCIAS

1. Linares OA, Fudin J, Schiesser WE, Daly Linares AL, Boston RC. CYP2D6 Phenotype-Specific Codeine Population Pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015 Jan 6
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill Education; p. 547.
3. Morfina (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Morfina.htm>
4. MORFINA EN VADEMECUM (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m061.htm>
5. Morphine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/morphine.html>
6. Morfina (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <https://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/morfina.htm>
7. DepoDur - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugs.com/pro/depodur.html>
8. Hevia E, Atienza M. Administración Parenteral de Medicamentos en Pediatría (Internet). 2004. Available from: <http://www.cuidando.es/wp-content/uploads/2012/07/Cuadro-medicaci%C3%B3n.pdf>
9. DrugBank: Morphine (DB00295) (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00295>
10. Duramorph (Morphine Injection) Drug Information: Clinical Pharmacology - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.rxlist.com/duramorph-drug/clinical-pharmacology.htm>
11. Morfina HCl 10 mg / 1 mL - Farmacocinética (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: http://www.fresenius-kabi.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=259%3Amorfinaclorhidrato10mg1mlsolucioninyectable&catid=42%3Aenvase-ampollas-de-vidrio&Itemid=192&limitstart=4
12. Morphine ER - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: http://www.drugs.com/pro/morphine-er.html#ID_d304cd98-4947-4550-a779-8883898fb741
13. Morphine (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Morfina+Clorhidrato
14. Efectos secundarios - MORFINA - Onmeda.es (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-morfina-efectos-secundarios-N02AA01.html>

NAPROXENO

CLASIFICACIÓN ATC:	M01AE02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
NOMBRES COMERCIALES:	APRONAX®, DURAFEX®, NAPROSYN®, PERCLUSONE®
PRESENTACIÓN:	TAB 250, 275, 500 y 550 mg. SUSP Oral 150 mg (3%) y 125 mg/5 mL (2,5%). GEL 10%/30 g.

DOSIS:

Analgesia: VO: inicial 500 mg, seguido de 250 mg cada 8 h. Inflamación: 250 a 500 mg cada 12 horas. Procesos artríticos: 250 – 500 mg/12 h; como dosis de mantenimiento puede administrarse 0,5 – 1 g/24 h. Gota aguda: inicialmente 750 mg, seguida a las 8 h de una nueva dosis de 500 mg, posteriormente 250 mg/8 h, hasta remisión de la crisis. Dismenorrea: inicialmente, 500 mg, seguida de 250 mg/6 – 8 h. Procesos musculoesqueléticos agudos: 500 mg/8 h, seguida de 250 mg/6 – 8 h, en pacientes sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal, la dosis puede aumentarse a 1,5 g/día. Ataques agudos de migraña: 750 mg al primer síntoma, seguida de 250 mg al cabo de media hora.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Los efectos anti-inflamatorios del naproxeno son el resultado de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas subsiguiente a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). El naproxeno inhibe la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citoquinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos. El naproxeno, como otros AINEs, no altera el umbral del dolor ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, concluyéndose que sus efectos son periféricos. El efecto antipirético es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo. Los efectos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas tienen, en cambio, su lado negativo en la citoprotección de la mucosa gástrica y la función renal (disminuye el flujo renal), así como sobre la agregación plaquetaria (antiagregante).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	99%
Metabolismo:	Hepático, vía principal CYP2C9, secundariamente CYP1A2 y 2C8 para la generación de metabolitos inactivos.
Volumen Aparente de Distribución:	0,16 L/Kg. Unión a albúmina: 99%.
Vida Media (T _{1/2}):	14 h
Eliminación:	Más del 90% de la dosis ingerida se excreta por orina en forma de metabolitos inactivos y sus conjugados.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de naproxeno son más frecuentes con dosis superiores a 1500 mg al día. Las reacciones adversas más comunes son: MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES >10%, CEFALEA 3%, alteraciones hepato biliares 1%. Cardiovasculares: Ocasionalmente: EDEMA 2%. Raramente <1%: INSUFICIENCIA CARDIACA, HIPERTENSION ARTERIAL, TAQUICARDIA. Digestivas: DOLOR ABDOMINAL, ESTREÑIMIENTO. Raramente <1%: MELENA, HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL, ULCERA GASTRICA, DISPEPSIA, DIARREA, FLATULENCIA. Sanguíneas: Raramente <1%: TROMBOPENIA, LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA, EOSINOFILIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Antiácidos pueden disminuir la absorción de naproxeno; los AINEs disminuyen el efecto antihipertensivo de los fármacos antialdosterónicos. También, existe mayor riesgo de hiperkalemia particularmente en pacientes con insuficiencia renal asociada. El uso frecuente o regular de naproxeno puede reducir la eficacia de la aspirina. Además, la combinación de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales y sangrado. El uso concomitante con warfarina aumenta el riesgo de producir hemorragias.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Clasificación de riesgo en embarazo: B, D en el tercer trimestre. No obstante, con el uso crónico durante el 3º trimestre, podrían producir teóricamente cierre prematuro del ductus arterioso del feto, y también complicar o prolongar la hemorragia materna. Se han dado casos aislados de hipoxemia severa y muerte neonatal con el uso de naproxeno durante el último trimestre. Antes del parto, los AINEs pueden retrasar éste y prolongar la gestación. La Academia Americana de Pediatría considera el uso del naproxeno compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Väliälto P, Ranta V-P, Hooker AC, Kokki M, Kokki H. Population pharmacometrics in support of analgesics studies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Feb;58(2):143–56
2. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 12 Edición. Mc Graw Hill; 2012. p. 959–89.
3. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J., et al. Medicamentos para el tratamiento del dolor. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA. 6 Ed. CELSUS; 2014. p. 214–20.
4. Naproxen Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.drugs.com/dosage/naproxen.html#Usual_Adult_Dose_for_Pain
5. Bertram G. Katzung. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y fármacos usados en la gota. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 11 Edición. Mc Graw Hill; p. 621–9.
6. International Medical Texts. Guía de clasificación teratogénica FDA. 2012.
7. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Fármacos analgésicos antérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. FARMACOLOGÍA HUMANA. 5 Edición. Elsevier Masson; 2008. p. 421–41.
8. Eider G. Intoxicaciones por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Manual de intoxicaciones en Pediatría. 2 Edición. Madrid-Barcelona: Ergon; 2008. p. 169–82.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

9. MartinDale. Analgesics Anti-inflammatory Drugs and Antipyretics. THE COMPLETE DRUG REFERENCE. Thirty-sixth edition. Pharmaceutical Press; 2009. p. 96.
10. Naproxen Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/naproxen-side-effects.html>
11. Jiménez López G, Debesa García F, Bastanzuri Villares T, Pérez Peña J, Ávila Pérez J. Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001. Rev Cuba Farm. 2003 Dec;37(3):1–1.
12. Naproxen (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=16&IDARTICULO=15067&IDPUBLICACION=1545>
13. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1204:analgésicos-antiinflamatorios-no-esteroides-en-la-terapia-del-dolor-orientacion-para-su-uso-en-el-primer-nivel-de-atencion&Itemid=636
14. Santiesteve PC, Guirado EA, Cadenas JA de la F, Ribera EP, Tajada C, Junoy SC, et al. Adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección en atención primaria. Aten Primaria Publ Of Soc Esp Fam Comunitaria. 2008;40(11):559–64.
15. Fernández-Liz E, Romero Suau MR. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 2014 Aug;46(7):323–5.
16. Madrideo Mora R. AINE y riesgo cardiovascular. Aten Primaria. 2012 Jan;44(1):3–4.
17. (Editores) JJHC, M. D. Carlos Moreno Benavides, M. D. Medicina del Dolor. Universidad del Rosario; 2005. 458 p.
18. Sosa Liprandi Á, Liprandi S, Inés M, Huerín M, Martínez F, Cacharrón JL, et al. ¿Con qué drogas deben ser asociados los antialdosterónicos? Insufic Cardíaca. 2013 Sep;8(3):134–41.
19. Aspirin Low Strength and naproxen Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/aspirin-low-strength-with-naproxen-243-3197-1690-0.html>
20. Naproxen: Uses, Dosage, Side Effects & Warnings - Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 20). Available from: <http://www.drugs.com/naproxen.html>

NIFEDIPINO

CLASIFICACIÓN ATC:	C08CA05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Calcio antagonista dihidropiridínico
NOMBRES COMERCIALES:	ADALAT OROS®, NIFEDIPIN XL®, NIFELAT®
PRESENTACIÓN:	TAB, CAP, COMP Retard 20, 30 y 60 mg

DOSIS:

En hipertensión: TAB o CAP Retard (Liberación extendida) 30 – 60 mg una vez al día. El incremento de las dosis se deberá establecer cada 7 a 14 días. Dosis máxima: 90 mg/día. Para profilaxis de migraña: TAB o CAP Retard (Liberación extendida) 30 mg día. En profilaxis de angina: 30 – 60 mg una vez al día. Debido a las RAM asociadas a la liberación abrupta en las formas tradicionales biofarmacéuticas, se prefiere la utilización de las formas de liberación extendida.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
30 mg/día	30 – 60 mg/día	90 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Antihipertensivo. Antianginoso. Vasodilatador periférico. Bloqueante de los canales lentos del calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas. Actúa inhibiendo preferentemente el proceso contráctil de la musculatura lisa vascular lo que se traduce en una vasodilatación arteriolar con una reducción de la resistencia periférica (postcarga). Sobre la circulación coronaria provoca dilatación generalizada, lo que determina un incremento del flujo sanguíneo y por consiguiente de la oxigenación miocárdica. Sobre el músculo cardiaco su acción es menos notoria, aunque en el mismo sentido: disminuye levemente la contractibilidad y conductividad cardiaca. En general, las dihidropiridinas tienen un efecto vasodilatador y aumentan el flujo coronario más intensamente que el diltiazem o el verapamilo. Sin embargo, a diferencia del verapamilo y del diltiazem, la nifedipina no afecta a la conducción auriculoventricular debido a que se une a los canales de calcio en un lugar diferente (efecto periférico).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	50%
Metabolismo:	Intestinal y Hepático, fenómeno de primer paso, principalmente vía CYP3A4 para generar metabolitos inactivos. Es sustrato adicional de CYP2D6. Inhibidor de CYP2C9 – CYP2D6.
Volumen Aparente de Distribución:	0,8 L/Kg
Vida Media (T _{1/2}):	4 - 5 h para las formas estándar. 12 h para las formas de liberación prolongada.
Eliminación:	Metabolitos inactivos, 20% fecal y 80% renal

RAM DESTACADAS:

Cardiovasculares: Frecuentes >10%: EDEMA, VASODILATACIÓN PERIFÉRICA. Poco frecuentes: HIPOTENSION, SINCOPE, TAQUICARDIA, PALPITACIONES. Neurológicas/psicológicas: Frecuentes: CEFALEA. Digestivas: Frecuentes: ESTREÑIMIENTO. Generales: Frecuentes: MALESTAR GENERAL. Osteomusculares: Poco frecuentes 1 – 10%: CALAMBRES MUSCULARES, ARTRITIS. Frecuencia desconocida: DOLOR OSTEOMUSCULAR, MIALGIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Interacción con jugo de toronja, mediada por una isoforma del citocromo P450, produce un aumento en la biodisponibilidad de calcio antagonistas dihidropiridínicos. La utilización de insulina con nifedipino genera hiperglicemia. El nifedipino desplaza a la quinidina y la fenitoína de su unión a proteínas plasmáticas e inhibe su biotransformación, con el consiguiente incremento de sus concentraciones plasmáticas. En los fumadores disminuye la efectividad antianginosa del nifedipino, aunque su concentración plasmática sea normal. Incrementa el bloqueo neuromuscular inducido por atracurio y cisatracurio. Cuando existe una mala función nodal o depresión ventricular, su uso conjunto con betabloqueadores puede incrementar el efecto inotrópico negativo, aunque por su efecto periférico rara vez se presentan casos de bloqueos AV. Nifedipino asociado a digoxina disminuye su metabolización hepática.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en embarazo. Los estudios en humanos son limitados, no obstante se ha usado como tocolítico y como agente antihipertensivo en embarazadas. La Academia Americana de Pediatría considera el uso de nifedipina compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Campbell PT, Krim SR, Lavie CJ, Ventura HO. Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes of Hispanic Hypertensive Patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Dec;57(3):244–52.
2. Adalat (Internet). Doctoralia. (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.doctoralia.cl/medicamento/adalat-97599>
3. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J., et al. Sistema cardiovascular y renal. *FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA.* 6 Edición. CELSUS; 2014. p. 81-86.
4. V. Fattoruso, O. Ritter. Antagonistas del calcio. *VADEMÉCUM CLÍNICO DEL DIAGNOSTICO AL TRATAMIENTO.* 9 Edición. El Ateneo; 2001. p. 121.
5. Ller P. Adalat Nifedipino (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://adalat-adolfo.blogspot.com/>
6. Goodman Gilman. Tratamiento de la isquemia del miocardio y de la hipertensión. *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA.* 12 Edición. Mc Graw Hill; 2012. p. 756–8.
7. MartinDale. Cardiovascular drugs. *THE COMPLETE DRUG REFERENCE.* Thirty-sixth edition. Pharmaceutical Press; 2009. p. 1154.
8. Florez J. Fármacos antagonistas del calcio. *FARMACOLOGÍA HUMANA.* 3 Edición. MASSON, S.A.; 1997. p. 637–42.
9. Nifedipine Capsules - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/pro/nifedipine-capsules.html>
10. Chávez Negrete A. La pertinencia de la nifedipina de acción prolongada en el metabolismo hepático de la población mexicana. *Gac Méd Méx.* 2002;138:381.

Juan Manuel Pérez Agudelo

11. Revista Cubana de Medicina General Integral - Manejo de la angina de pecho en el consultorio del Médico de Familia (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2125200000600012
12. Ugarte MG. Apuntes de Geriatría en Equipo. Editorial Club Universitario; 2008. 350 p.
13. Flores González J, Martínez Fernández L, Martínez García R, Fiterre Lancis I, Pérez Caballero MD. Clonidina y nifedipina oral en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. Rev Cuba Med. 1996 Dec;35(3):156–63.
14. Oliveri R, Thierer J. Insuficiencia cardíaca. Ed. Médica Panamericana; 1999. 732 p.
15. Garvía AJL, Escribano AM, García MCR, Mínguez MJA. Sobrecrecimiento gingival tras la toma de Nifedipino (Internet). Revista Clínica de Medicina de Familia. 2007 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=169618261011>
16. Badilla B. B. Interacción del jugo de grapefruit con la felopina y la nifedipina. Rev Costarric Cienc Med. 1995;61–3.
17. Bustamante G, Calderón de Cabrera DD, Gabriela LD de GM, José NMT. Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie Clínica) (Detection of drugs interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of the autonomus Institute University Hospital of the Andes (Clinical series)). 2005 Dec 31 (cited 2014 Nov 5); Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/9256>
18. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J.C Leza, M.A. Moro, A. Portolés. Fármacos vasodilatadores. Antagonistas de los canales de calcio. Fármacos antihipertensivos. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 18Edicion ed. Editorial medica panamericana; 2008. p. 428.
19. Sruamsiri K, Chenthanakij B, Wittayachamnankul B. Management of patients with severe hypertension in emergency department, Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. J Med Assoc Thail Chotmaiht Thangphaet. 2014 Sep;97(9):917–22.
20. Nifedipine Capsules - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 20). Available from: <http://www.drugs.com/pro/nifedipine-capsules.html>

NIMODIPINO

CLASIFICACIÓN ATC:	C08CA06
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Calcio antagonista dihidropiridínico
NOMBRES COMERCIALES:	EUGERIAL®, NAMEX®, NIPID®, NIMOTOP®, ORBEREC®
PRESENTACIÓN:	TAB 30 mg, SOL para infusión 10 mg/50 mL

DOSIS:

Para la hemorragia subaracnoidea 60 mg VO cada 4 h, el tratamiento debe ser iniciado dentro de las 96 h del evento y continuar durante 21 días; ictus isquémico 30 mg por VO cada 6 h (el tratamiento debe ser iniciado dentro de las 24 horas del evento y continuarse durante 28 días); Dosis usual para la profilaxis de la migraña 30 mg por vía oral cada 6 h.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El nimodipino es un antagonista del calcio perteneciente al grupo de las 1,4 – dihidropiridinas. Los procesos contráctiles de las células musculares lisas dependen de los iones calcio que penetran en estas células durante las despolarizaciones como corrientes iónicas transmembranales lentas. El nimodipino inhibe el transporte de iones calcio a estas células y, por lo tanto, inhibe las contracciones del músculo liso vascular. Por su gran lipofilia, que le permite atravesar la barrera hematoencefálica se han detectado concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA). El bloqueo selectivo de los canales de Ca^{++} de las neuronas de determinadas áreas cerebrales, como el hipocampo y la corteza, puede explicar posiblemente el efecto positivo del nimodipino sobre los déficits de aprendizaje y memoria observados en varios modelos animales. El mismo mecanismo farmacológico subyace probablemente al efecto estimulante del flujo sanguíneo y antivasoconstrictor cerebral del nimodipino observado en animales y en el hombre. El nimodipino disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasoespasma secundario a hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad. Estudios farmacológicos han confirmado la existencia de canales de calcio sensibles a las dihidropiridinas en las neuronas y han proporcionado evidencia adicional de los efectos neuronales directos del nimodipino. El nimodipino bloquea los canales lentos de calcio dependientes del voltaje de tipo L, y como consecuencia protege a la neurona de la sobrecarga de calcio que se observa en situaciones de isquemia y en procesos degenerativos neuronales. En pacientes con trastornos cognitivos asociados al envejecimiento (trastornos de memoria, concentración, deterioro del rendimiento intelectual), con cambios afectivos (labilidad emocional), somáticos y comportamentales (falta de iniciativa), se observó mejoría de esta sintomatología tras la administración de 90 mg al día.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	10%
Metabolismo:	Hepático, con alto fenómeno del primer paso, metabolizado por CYP3A4 en un 90% a metabolitos inactivos.

Volumen Aparente de Distribución:	1,7 L/Kg. Presenta unión a proteínas plasmáticas > 97 %.
Vida Media (T ½):	2 h
Eliminación:	50% de los metabolitos se excreta por vía renal y el 30% por la bilis.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema cardiovascular. El 10 – 15% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Los efectos adversos más característicos son: 1 – 10%: HIPOTENSION, especialmente cuando el valor inicial de la presión arterial es elevado; EDEMA periférico, CEFALEA, DIARREA, DISPEPSIA, CALAMBRES ABDOMINALES, SOFOCOS, DERMATITIS, ERUPCIONES EXANTEMATICAS, ACNE y CALAMBRES MUSCULARES. Raramente <1%: alteraciones cardiovasculares: cambios en el ECG, PALPITACIONES, BRADICARDIA, INSUFICIENCIA CARDIACA, TAQUICARDIA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Macrólidos inhiben el metabolismo hepático de los antagonistas de calcio, el ritonavir puede aumentar las concentraciones de nimodipino aumentando el riesgo de arritmias cardíacas, falla cardíaca, el consumo concomitante de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad del nimodipino. Alimentos: los alimentos pueden provocar una disminución de la biodisponibilidad oral de nimodipino. Se recomienda su administración al menos 1 h antes o 2 h después de las comidas. Antihipertensivos (diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la angiotensina, antagonistas A1, otros antagonistas del calcio, agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de PDE5, alfa-metildopa): nimodipino puede aumentar el efecto hipotensor. Cilostazol: puesto que cilostazol es capaz de producir hipotensión, se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con dihidropiridinas debido al posible efecto aditivo sobre la disminución de la presión arterial, que a su vez podría desencadenar taquicardia refleja (con palpitaciones y edema periférico). Fluoxetina: la administración concomitante eleva las concentraciones plasmáticas de nimodipino en un 50%.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. No obstante, en casos aislados se ha utilizado como vasodilatador cerebral para el tratamiento de la eclampsia complicada por vasoespasmo cerebral y edema. El uso concomitante con sulfato puede causar parada cardíaca materna. El nimodipino se excreta en la leche materna, por lo que se aconseja la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

ADMINISTRACIÓN: IV – VO.

IV continúa o intermitente, se administra directamente el contenido del vial. Cuando se inicia el tratamiento se suele administrar 1 mg (5 ml)/h durante 2 h, si la tolerancia es buena y según la respuesta se aumentará la dosis a 2 mg (10 ml)/h. También pueden diluirse 2 viales en 1000 ml de SSN o DAD y administrar en velocidades similares a las señaladas.

PROCESO RE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Las soluciones preparadas no deben superar las 24 h. No deban mantenerse a temperaturas superiores a 25 °C.

REFERENCIAS

1. Bork K, Wurm F, Haller H, Strauss C, Scheller C, Gnanapragassam VS, et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of nimodipine in a model system of neuronal differentiation and neurite outgrowth. *Mol Basel Switz.* 2015;20(1):1003–13.
2. Goodman Gilman. Tratamiento de la isquemia del miocardio y de la hipertensión. *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica.* 12 Edición. Mc Graw Hill; 2012. p. 755–60.
3. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda Mejía T, Buriticá O, Machado J, et al.. Sistema cardiovascular y renal. *Fundamentos De Farmacología En Terapéutica.* 6 Edición. CELSUS; 2014. p. 126–9.
4. Scheller C, Wienke A, Wurm F, Vogel A-S, Simmermacher S, Prell J, et al. Enteral or Parenteral Nimodipine Treatment: A Comparative Pharmacokinetic Study. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg.* 2013 Mar 15;75(02):084–90.
5. Nimodipine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/nimodipine.html>
6. Nimodipino (Internet). *Salud.* 2009 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.salud.es/principio/nimodipino>
7. Bertram G. Katzung. Vasodilatadores y tratamiento de la angina de pecho. *FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA.* 11 Edición. Mc Graw Hill;
8. MartinDale. Cardiovascular Drugs. *THE COMPLETE DRUG REFERENCE.* Thirty-sixth edition. Pharmaceutical Press; 2009. p. 1357.
9. Matías-Guiu JA, García-Ptacek S, Ordás CM, Marcos-Dolado A, Porta-Etessam J. Recurrent reversible posterior encephalopathy syndrome with a response to nimodipine. *Neurol Engl Ed.* 2012 Jul;27(6):378–80.
10. Pinto Yagual JJ, Valle Ureta CA. Incidencia de vasoespasmio y eficacia del tratamiento con nimodipino intraarterial en pacientes con hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma cerebral embolizados (Internet) (Thesis). 2011 (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec:8080/handle/123456789/627>
11. Florez J. Fármacos antagonistas del calcio. *FARMACOLOGÍA HUMANA.* 5 Edición. Elsevier Masson; 2008. p. 737–46.
12. Portolés A. Fármacos vasodilatadores. Antagonistas de los canales de calcio. *Fármacos antihipertensivos.* 18 Edición. Editorial Panamericana; 2008. p. 419–27.
13. Nimodipine Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/nimodipine-side-effects.html>
14. Rodríguez Mutuberría L, Galvizu Sánchez R, Álvarez González E. Neuromodulación farmacológica en la enfermedad cerebrovascular. *Rev Cuba Med.* 2002 Apr;41(2):98–110.

NITROFURANTOINA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01XE01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antimicrobiano – Antiséptico urinario
NOMBRES COMERCIALES:	MACRODANTINA®, URFADYNE®
PRESENTACIÓN:	TAB 50 y 100 mg. CAP Retard 100 mg. SUSP oral 25 mg/5 mL (120 mL)

DOSIS:

Adultos: 50 – 100 mg cada 6 horas. CAP Retard 100 mg 2 veces al día por 7 – 10 días. Profilaxis 50 – 100 mg al acostarse (monodosis). El ciclo terapéutico no debe exceder los 14 días. Niños: 5 – 7 mg/Kg/ día dividido en dosis cada 6 h. Profilaxis: 1 – 2 mg/Kg/día cada día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La nitrofurantoína es un quimioterapéutico urinario que altera y lesiona el ADN bacteriano, ejerce un efecto bacteriostático/bactericida (dosis dependiente). Presenta actividad frente a bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, aunque aparecen resistencias con gran facilidad, al perder las bacterias reductasas donde actúa el fármaco. Las enzimas que reducen la nitrofurantoína son de máxima importancia para su activación metabólica. Posterior al ingreso de nitrofurantoína, se forman productos intermediarios fuertemente reactivos y son los que explican la capacidad que posee para lesionar el ADN de la bacteria. Las bacterias reducen la nitrofurantoína con mayor rapidez que las células de mamíferos lo que explica su actividad antimicrobiana selectiva. Es activa contra muchas cepas de E.coli y enterococos, sin embargo casi todas las especies de Proteus y Pseudomonas y muchas de Enterobacter y Klebsiella son resistentes. La nitrofurantoína oral se absorbe en forma rápida y completa en vías gastrointestinales. La variante macrocristalina se absorbe y excreta con mayor lentitud, pero genera menor irritación del tracto gastrointestinal. No modifica la flora intestinal, alcanza concentraciones urinarias elevadas durante un periodo breve y permite eliminar la bacterias de la orina en varias ocasiones. Debido a su absorción completa en la parte superior del tubo digestivo o a su desactivación y degradación a través del intestino este fármaco produce efectos mínimos sobre la flora intestinal.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático parcial, al derivado inactivo amino-furantoína.
Volumen Aparente de Distribución:	0,7 L/Kg
Vida Media ($T_{1/2}$):	0,3 – 1 h
Eliminación:	50% en orina, la velocidad de eliminación guarda relación directa con la eliminación de creatinina, de manera que en individuos con función glomerular deficiente puede disminuir la eficacia del fármaco y aumentar la toxicidad sistémica, la nitrofurantoína da a la orina un color pardo.

RAM DESTACADAS:

Muy frecuentes: (Gastrointestinales) son anorexia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal; la preparación macrocristalina es mejor tolerada. Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen escalofríos, fiebre, leucopenia, granulocitopenia. Frecuentes: se ha registrado en adultos disnea después del tratamiento recurrente de infecciones del tracto urinario y anemia hemolítica relacionada con la deficiencia de glucosa-6-fosfato-des-hidrogenasa, proceso que puede ser revertido mediante la suspensión del medicamento. A su vez se ha reportado anemia hemolítica producida durante las primeras horas de vida de un recién nacido a término cuya madre había tomado nitrofurantoína durante el último mes de embarazo. Poco frecuentes: ocurren reacciones subagudas en personas con uso del medicamento por largo tiempo como la enfermedad pulmonar intersticial, que al parecer se debe a la generación de radicales de oxígeno como consecuencia del ciclo redox del medicamento en pulmón. Los adultos mayores son sensibles a la toxicidad con nitrofurantoína en pulmones. Otra de los múltiples efectos adversos pulmonares está relacionada con recaídas de neumonitis secundarias al uso intermitente de nitrofurantoína. Muy raras: se ha reportado el síndrome de dificultad respiratoria durante el embarazo después del uso de nitrofurantoína. En pacientes psiquiátricos la nitrofurantoína se asocia con hiponatremia aguda y episodios convulsivos. La hepatotoxicidad es un efecto adverso infrecuente pero grave que se puede acompañar de síndrome de dificultad respiratoria aguda.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Ácido nalidíxico: hay algún estudio en el que se ha registrado posible inhibición del efecto antibacteriano del ácido nalidíxico tras su administración conjunta. Fenitoína: hay algún estudio en el que se ha registrado posible disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína con pérdida de actividad, por inducción de su metabolismo hepático. pH alcalino: posible reducción de la actividad antimicrobiana.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B en el embarazo. Este medicamento es excretado en cantidades poco significativas con la leche materna. No obstante, aunque puede darse el caso de anemia hemolítica en niños con deficiencia de G-6P deshidrogenasa, la Academia Americana de Pediatría considera el uso de este fármaco compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Internet). INVIMA. Available from: <https://www.invima.gov.co/>
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J, et al.. Quimioterapia. Fundamentos de farmacología en terapéutica. sexta edición. editorial medica CELSUS; 2014. p. 452-4.
3. Nitrofurantoin-dosage (Internet). drugs.com. Available from: <http://www.drugs.com/dosage/nitrofurantoin.html>
4. P. Lorenzo, A. Moreno, J.C Leza, I. Lisazoain, M. A Moro, A. Portoles. aminoglucosidos, tetraciclinas y clo-ranfenicol. macrólidos y otros antibióticos. Velazquez farmacologia basica y clinica. edicion 18. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 507.
5. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Quimioterapia de las enfermedades microbianas - antiséptica y analgésica en infecciones de las vías urinarias. Bases farmacológicas de la terapéutica (Goodman y Gilman). 10 edición. McGraw-Hill interamericana; p. 1203.

Juan Manuel Pérez Agudelo

6. Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Infecciones e inflamación. Campbell- Walsh Urología. 9 edición. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 263.
7. MK. vademecum MK- nitrofurantoina (Internet). Vademécum MK. Available from: <http://www.tqfarma.com/Vadem%C3%A9cumMK/AntiinfeciososSist%C3%A9micosGenerales/Nitrofuranto%C3%ADnaMK.aspx>
8. Drogas antiinfeciosas. Remington farmacia. edición 20. Ed. Médica Panamericana; p. 1845.
9. Ghimire KB, Nepal B. Dyspnea after treatment of recurrent urinary tract infection. *Cleve Clin J Med*. 2013 Nov 1;80(11):690–5.
10. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinot J. (Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy). *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2000 Jul;7(7):745–7.
11. Zao J, Koren G, Bozzo P. Using nitrofurantoin while breastfeeding a newborn. *Can Fam Physician Médecin Fam Can*. 2014 Jun;60(6):539–40.
12. Smaill FM, Vazquez JC. Neonatal Outcomes After Gestational Exposure to Nitrofurantoin. In: *The Cochrane Collaboration, editor. obstetrics & gynecology (Internet)*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 (cited 2014 Nov 8). p. 306–13. Available from: http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/02000/Neonatal_Outcomes_After_Gestational_Exposure_to.15.aspx
13. Viejo MÁN, Montes AF, Montes JV, Gómez-Román JJ, Ibarbia CG, Hernández JLH. Rapid Resolution of Nitrofurantoin-Induced Interstitial Lung Disease. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2009 Jul;45(7):352–5.
14. Singh A, Singh P, Sidhu US. Reversible interstitial lung disease with prolonged use of nitrofurantoin: Do the benefits outweigh the risks? *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2013 Jul;30(3):212–4.
15. Turner RD, Barber CM. Relapsing nitrofurantoin-induced pneumonitis. *Respir Med Case Rep*. 2012;5:31–3.
16. Wahba SS. Nitrofurantoin-induced acute respiratory distress syndrome during pregnancy: A case report. *Egypt J Anaesth*. 2014 Jan;30(1):101–2.
17. Stuhel M, Svab V. Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures. *J Neurol Sci*. 2013 Oct 15;333, Supplement 1:e1.
18. Wasserman BN, Chronister TE, Stark BI, Saran BR. Ocular myasthenia and nitrofurantoin. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):531–3.
19. Sarg ı, N G, Elbek O, Balantekin C, Meteoglu İ, brahim, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Hepatotoxicity Associated with Single Dose Nitrofurantoin Use. *Case Rep Pulmonol*. 2012 Nov 27;2012:e465389.
20. Velema MS, Voerman HJ. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med*. 2009 Apr;67(4):147–9.

OMEPRAZOL

CLASIFICACIÓN ATC:	A02BC01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiulcerosos – Inhibidores de bomba de protones
NOMBRES COMERCIALES:	CIPLAPRAZOL®, GASTROCEF®, LOSEC®, OPRAZ®, ORAZOLE®, PRAZED®, ULCEPAR®, ULZONE®
PRESENTACIÓN:	CAP 10, 20 y 40 mg; SOL Inyectable 40 mg (10 mL). COMP 10 y 20 mg.

DOSIS:

En la siguiente tabla se presenta la posología del medicamento:

Condición o Patología	Dosis
Úlcera duodenal	20 mg antes del desayuno por 4 – 8 semanas.
Úlcera gástrica	40 mg antes del desayuno por 4 – 8 semanas. Prevención de recurrencias 20 mg/día antes del desayuno.
Enfermedad por Reflujo gastroesofágico	Dosis inicial 20 mg/día antes del desayuno durante 4 – 8 semanas, mantenimiento a largo plazo ¹⁶ 10 – 20 mg día. Para la prevención de las recidivas en pacientes con esofagitis erosiva cicatrizada, la dosis recomendada es de 10 mg/24 horas durante un período de 6 – 12 meses.
Síndrome de Zollinger-Ellison	Dosis inicial 60 mg día, después las dosis deben ser individualizadas.
Sangrado digestivo secundario a úlcera péptica	40 mg en infusión en 20 a 30 min y continuar con 8 mg/h a necesidad.
Infección por Helicobacter pylori	Triconjugado: FDA: Omeprazol 20 mg + Claritromicina 500 mg + Amoxicilina 1 g cada 12 h por 10 días. Recomendaciones del grupo canadiense para el tratamiento empírico frente a H pylori: Omeprazol 20 mg + Metronidazol 500 mg + Claritromicina 500 mg cada 12 h por 7 días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones $H^+/K^+-ATPasa$. Es uno de los supresores de ácido gástrico más eficaces. Se comporta como profármaco que es absorbido hacia la circulación sistémica y luego difundido y concentrado en los canalículos secretorios de las células parietales de la mucosa gástrica, donde son transformados por protonación a metabolitos activos. Al ser una base débil en un ambiente ácido, como el que existe en el canalículo secretor de la célula parietal, se protona generando la forma activa del medicamento. En este ambiente se convierten en derivados sulfonamidos capaces de formar enlaces covalentes con residuos de cisteína de la subunidad α de la enzima $H^+/K^+-ATPasa$,

¹⁶ La revisión de estudios clínicos asociados al uso de omeprazol han revelado el riesgo aumentado de fracturas de cadera posterior a la utilización superior a 6 años. Fuente: Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009 Oct;122(10):896–903

bloqueando su funcionalidad. A pesar de tener una semivida de eliminación plasmática corta induce una hiposecreción persistente, ya que inhibe la enzima de forma prácticamente irreversible, lo que hace necesaria la síntesis de una nueva enzima para el restablecimiento de la secreción ácida. El omeprazol tiene profundos efectos sobre la producción de ácido. Cuando se administra una dosis suficiente de omeprazol al día durante unos días, la producción de ácido llega a disminuirse más del 95%, el omeprazol también inhibe de manera selectiva la anhidrasa carbónica de la mucosa gástrica lo cual puede contribuir a sus propiedades de supresión de ácido. Omeprazol inhibe de forma dosis dependiente la secreción ácida gástrica basal y la inducida por cualquier clase de estímulo, incluida la comida. Disminuyen el volumen de secreción de pepsinógeno y, debido al incremento de pH que induce, inhibe su conversión en pepsina. Posee la capacidad de inhibir el crecimiento de Helicobacter pylori in vitro.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80%. El omeprazol parenteral permite que mayor cantidad del fármaco llegue a su sitio de acción en el canalículo celular parietal sin degradarse. Omeprazol presenta una concentración máxima doble y un área bajo la curva entre un 66 – 83% mayor cuando el medicamento se administra por IV.
Metabolismo:	Hepático siendo de especial importancia CYP2C19 y CYP3A4. Se han descrito variaciones genéticas en CYP2C19 que se encuentran asociadas con metabolismo pobre o lento de los medicamentos (PM), esta variabilidad está presente en 2 – 3% de la población blanca, 4% de la afrodescendiente y en 10 – 25% de la asiática (donde se requerirán dosis más bajas del medicamento); subyace a esta condición la respuesta clínica variable al uso del omeprazol.
Volumen Aparente de Distribución:	0,35 L/Kg
Vida Media (T ½):	2 h
Eliminación:	Fundamentalmente renal (80%) y biliar (20%)

RAM DESTACADAS:

Los inhibidores de bomba de protones son muy bien tolerados por los pacientes. Las reacciones cuando se presentan son en general leves y reversibles. Muy frecuentes (>10%): tracto gastrointestinal: náuseas, dolor abdominal, constipación o diarrea y parestesias. Frecuentes (1 – 10%): Omeprazol se utiliza ampliamente y las reacciones alérgicas se han aumentado considerablemente en los últimos años, en pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata al inhibidor de la bomba de protones, se han reportado casos de urticaria y anafilaxia. También se han descrito angioedema por uso de omeprazol en dosis acumulativas, exantema maculopapular, y eritema multiforme exudativo. El uso crónico de omeprazol se ha asociado con inhibición de la fijación de calcio al hueso; al inhibir la bomba de protones gástrica causa una disminución en la absorción de calcio y la adecuada formación de hueso. Poco frecuentes: el tratamiento a largo plazo con omeprazol disminuye la absorción de vitamina B12, también se ha reportado hipergastrinemia, lo que puede

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

favorecer el crecimiento de diferentes clases de neoplasias en el tubo digestivo, aunque aún no está bien documentado, se plantea que esa reacción está más relacionada con en el síndrome de Zollinger-Ellison. Raras: la hipomagnesemia e hipocalcemia asociada y el hipoparatiroidismo, se han reconocido cada vez más, como una de las reacciones adversas más raras a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), debido a que se ha comprobado que los inhibidores de la bomba de protones pueden inhibir el magnesio activo y por ende su absorción. Se ha registrado polimiositis con el uso concomitante de omeprazol y estatinas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Omeprazol es inhibidor, inductor y sustrato de CYP2C19 y CYP3A4 por consiguiente puede tener interacción real sobre la farmacocinética de medicamentos que comparten estas vías metabólicas: diazepam, carbamazepina, clozapina, metotrexato, clopidogrel, digoxina, warfarina, fenitoína. Disminuyen la absorción de algunos fármacos como ketoconazol o la tiroxina y aumentan las de fármacos sensibles al ácido gástrico como: penicilinas, digoxina y ácido acetilsalicílico. También se ha encontrado interacción con la fluoxetina el cual es un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4. Los cambios en la farmacocinética de omeprazol pueden tener importancia clínica en relación con la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento. El uso concomitante de omeprazol en pacientes con prescripción de clopidogrel, esta estadísticamente relacionada con el aumento del riesgo de rehospitalización por síndrome coronario agudo y aumento en riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en embarazo. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento mientras dure la misma.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Reconstituir el vial con 10 mL de SSN o con el diluyente de la presentación.

ADMINISTRACIÓN: IV – VO.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: 12 horas a temperatura ambiente.

Diluido: 12 h con SSN, 3 – 6 h con DAD.

REFERENCIAS

1. Omeprazole - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 22). Available from: <http://www.drugs.com/pro/omeprazole.html>
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J, et al. sistema digestivo. fundamentos de farmacología en terapéutica. sexta edición. editorial medica CELSUS; 2014. p. 171–2.
3. Omeprazole Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: http://www.drugs.com/dosage/omeprazole.html#Usual_Adult_Dose_for_Duodenal_Ulcer

Juan Manuel Pérez Agudelo

4. Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol*. 2014 Apr;24(4):286–90
5. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lisazoain, J.C Leza, M. A Moro, A. Portoles. farmacología de las secreciones gastrointestinales. velazquez farmacología basica y clinica. edicion 18. editorial medica panamericana; 2008. p. 571–4.
6. Murillo D. Fármacos que modifican las funciones del aparato digestivo. farmacología medica. editorial medica panamericana; 2008. p. 555–7.
7. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med*. 2005 May 26;352(21):2211–21.
8. Nepote S. Fármacos y embarazo (Internet). farmacos y embarao. Available from: <http://www.cfn Navarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/22.Ginecologicas/Farmacos%20y%20embarazo.pdf>
9. Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Clavería L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarin S, Colás Sanz C. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):157–61.
10. Laguna-Martínez JJ. Eleven cases of omeprazole hypersensitivity: diagnosis and study of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):130–2.
11. Abdul Razzak E, Tomás M, Tornero P, Herrero T. Nine cases of allergy to omeprazole. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):228–30.
12. Hasanin AH. Impact of omeprazole on bone remodeling in normal and ovariectomized Wistar rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Jul;18(13):1948–56.
13. Toh JWT, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep*. 2014 Aug 19;gou054.
14. Kanth R, Shah MS, Flores RM. Statin-Associated Polymyositis Following Omeprazole Treatment. *Clin Med Res*. 2013 Jun;11(2):91–5.
15. Li W, Zeng S, Yu L-S, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259–71.
16. Vlase L, Neag M, Popa A, Muntean D, Leucuta SE. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and omeprazole in healthy male volunteers: a prospective pilot study. *Curr Ther Res*. 2010 Dec;71(6):360–8.
17. Chen W-C, Li Y-D, Chiang P-H, Tsay F-W, Chan H-H, Tsai W-L, et al. Comparison of Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist in the Prevention of Recurrent Peptic Ulcers/Erosions in Long-Term Low-Dose Aspirin Users: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Res Int* (Internet). 2014 (cited 2014 Nov 3);2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176660/>
18. Lin C-F, Shen L-J, Wu F-LL, Bai C-H, Gau C-S. Cardiovascular outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome in Taiwan. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Nov;74(5):824–34.
19. Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. THE EFFECT OF INTERACTION BETWEEN CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP INHIBITORS ON ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. *Pharmacotherapy*. 2012 Sep;32(9):809–18.

OXICODONA

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AA05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésico opioide
NOMBRES COMERCIALES:	ENDOL SR®; OXYCONTIN®; CUPERON®
PRESENTACIÓN:	TAB o COMP liberación prolongada 10, 20 y 40 mg; CAP orodispersable de 5 mg.

DOSIS:

Adulto: TAB de liberación prolongada 10 – 20 mg cada 12 h; TAB orodispersable 5 – 15 mg cada 4 a 6 h. Niños: TAB orodispersable: 0,1 – 0,2 mg/Kg cada 4 a 6 h, sin embargo en pacientes <20 años no se recomienda su uso rutinario. Dolor no-oncológico: El tratamiento deberá ser breve e intermitente a fin de minimizar el riesgo de dependencia. La necesidad de un tratamiento continuado deberá evaluarse a intervalos regulares. Los pacientes normalmente no deberán necesitar más de 160 mg/día. Los comprimidos de liberación prolongada se deben deglutir enteros, no se deben partir, masticar ni triturar. El consumo de los comprimidos partidos, masticados o triturados lleva a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Narcótico semisintético, agonista puro de los receptores opioides en cerebro y médula, con efecto analgésico, ansiolítico y sedante. Los receptores para opioides están acoplados a proteínas G. Producto de la interacción de los opioides con sus receptores a nivel neuronal producen: 1. Cierre del canal de calcio operado por voltaje que disminuye la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, noradrenalina, glutamato, serotonina y sustancia P), 2. Hiperpolarización y por lo tanto inhibición de neuronas post-sinápticas. Los receptores para opioides se encuentran en altas concentraciones en las astas dorsales de la médula espinal (neuronas que transmiten la sensación dolorosa) y en las aferencias primarias que transmiten la sensación dolorosa hacia ellas. Los agonistas opioides inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios en las aferencias primarias e inhiben la transmisión dolorosa desde las neuronas situadas en las astas dorsales de la médula espinal. Por tal motivo, los opioides ejercen un potente efecto analgésico sobre la médula espinal (en la analgesia regional se minimiza la depresión respiratoria, la sedación y las náuseas y vómitos que pudieran ocurrir por acciones a nivel supraespinal tras la administración sistémica de estas sustancias). El efecto agonista sobre receptores Mu y Kappa es responsable de la analgesia y de la aparición de náuseas y vómitos, así como de sedación. La depresión respiratoria, el estreñimiento, la retención de orina, la hipotermia y la adicción están asociadas únicamente a la estimulación de los receptores Mu.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	60 - 75%.
Metabolismo:	Hepático vía CYP2D6 y CYP3A4 para generar de manera respectiva: oximorfona y noroxicodona. La

actividad analgésica de los metabolitos resultantes, se desconoce a la fecha. La variabilidad interpersonal en la expresión de CYP2D6 puede generar aumento (metabolizadores lentos, pobres o PM) o disminución (metabolizadores extensos, normales o EM) de las concentraciones plasmáticas del medicamento y por consiguiente del efecto del medicamento o el perfil de reacciones adversas.

Volumen Aparente de Distribución:	3,2 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	4 h
Eliminación:	Renal, tanto de la molécula libre como de sus metabolitos conjugados.

RAM DESTACADAS:

Muy comunes (> 10 %): Digestivas: Estreñimiento, vómitos, náuseas. Nerviosas: Somnolencia, vértigo

Piel y extremidades: Prurito. Comunes (1 – 10 %): Edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas. Cardiovasculares: Vasodilatación. Nerviosas: Sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad. Respiratorias: Disnea, broncoespasmo. Piel y extremidades: Rash, sudoración. Genitourinarias: Retención urinaria.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Cuando se administra un fármaco con propiedades agonista-antagonista a un paciente que es tratado con un agonista total puede precipitarse un síndrome de abstinencia. La administración concurrente de opioides y psicotrópicos producen un efecto sedante aditivo, por lo que debe evitarse la administración de alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC durante el tratamiento con opioides. Los fármacos anticolinérgicos administrados simultáneamente con morfina y otros opiáceos pueden intensificar la constipación y la retención urinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. Categoría de riesgo D si se utilizan dosis altas o durante tratamientos prolongados en el embarazo a término. No se recomienda su uso durante el embarazo ni el parto ya que puede alterar la contractibilidad uterina y aumentar el riesgo de depresión respiratoria neonatal. En recién nacidos de madres en tratamiento crónico pueden observarse síntomas de abstinencia. La oxycodona se excreta con la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante, por tanto no deberá utilizarse en madres en periodo de lactancia, o, de lo contrario, debe interrumpirse la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Oxycodone - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2015 Jan 22). Available from: <http://www.drugs.com/pro/oxycodone.html>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda Mejía T, Buriticá O, Machado J, et al. Medicamentos para el tratamiento del dolor. Fundamentos de farmacología en terapéutica (Internet). SEXTA EDICION. Editorial Médica CELSUS.; p. 698. Available from: www.celsus.com.co
3. Florez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología humana. 3 EDICION. MASSON, S.A.; p. 1355.
4. Velázquez L. FARMACOS ANALGESICOS Y OPIOIDES. Farmacología Básica y Clínica (Internet). 18a. EDICIÓN. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S.A.; p. 1369. Available from: www.medica.panamericana.com/farmacologia/velazquez
5. Francisco J. Morón Rodríguez. DOLOR. Farmacología Clínica. Lic. Lázara Cruz Valdés. Ciencias Médicas; p. 634.
6. Goodman Gilman. ANALGÉSICOS OPIOIDES. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 11 Edición. p. 2017.
7. Lofwall MR, Moody DE, Fang WB, Nuzzo PA, Walsh SL. Pharmacokinetics of intranasal Crushed OxyContin and Intravenous Oxycodone in Nondependent Prescription Opioid Abusers. *J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;52(4):600–6.
8. Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundstrom S, Kaasa S, et al. Influences on the pharmacokinetics of oxycodone: a multicentre cross-sectional study in 439 adult cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):493–506.
9. Perrino PJ, Colucci SV, Apseloff G, Harris SC. Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Intranasal Administration of Reformulated OxyContin® Tablets Compared with Original OxyContin® Tablets in Healthy Adults. *Clin Drug Investig*. 2013 Jun;33(6):441–9.
10. Poyhia R, Seppala T, Oikkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Jun;33(6):617–21.
11. DrugBank, editor. Oxycodone (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00497>
12. Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundstrom S, Kaasa S, et al. Influences on the pharmacokinetics of oxycodone: a multicentre cross-sectional study in 439 adult cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):493–506.
13. Samer C, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap C, Rebsamen M, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun;160(4):919–30.
14. Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Oikkola KT, Laine K. Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):78–87.
15. Lofwall MR, Moody DE, Fang WB, Nuzzo PA, Walsh SL. Pharmacokinetics of intranasal Crushed OxyContin and Intravenous Oxycodone in Nondependent Prescription Opioid Abusers. *J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;52(4):600–6.
16. Oxycodone Uses, Dosage & Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 6). Available from: <http://www.drugs.com/oxycodone.html>
17. Pravetoni M, Raleigh M, Le Naour M, Tucker A, Harmon T, Jones J, et al. Co-administration of morphine and oxycodone vaccines reduces the distribution of 6-monoacetylmorphine and oxycodone to brain in rats. *Vaccine*. 2012 Jun 29;30(31):4617–24.
18. Cooper ZD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Haney M, Foltin RW, et al. Effects of repeated oxycodone administration on its analgesic and subjective effects in normal, healthy volunteers. *Behav Pharmacol*. 2012 Jun;23(3):271–9.
19. Raffa RB, Pergolizzi JV, Segarnick DJ, Tallarida RJ. OXYCODONE COMBINATIONS FOR PAIN RELIEF. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2010 Jun;46(6):379–98.
20. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002763.

OXIMETAZOLINA

CLASIFICACIÓN ATC:	R01AA05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Estimulantes (agonistas) alfa adrenérgicos
NOMBRES COMERCIALES:	AFRIN®, CLARIVIS®, NAFAZOL®, OXIMISYN®, RHINOFRENOL®
PRESENTACIÓN:	SOL NASAL 0,25 mg/mL (0,025%), 0,5 mg/mL (0,05%). SOL OFT 0,25 mg/mL (0,025%).

DOSIS:

Adultos y niños mayores de 6 años: 2 a 3 gotas de solución al 0,05% dos veces al día hasta por 5 días. Niños de 2 a 5 años: a 3 gotas de solución al 0,025% dos veces al día hasta por un período de 3 días. Como descongestionante conjuntival: 2 gotas cada 12 h por máximo 3 días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Derivado imidazólico de la clonidina. Es un agonista alfa-adrenérgico o simpaticomimético de acción directa utilizado como vasoconstrictor para aliviar la congestión nasal y conjuntival. La acción simpaticomimética de oximetazolina genera contracción de arteriolas en fosas nasales, produciendo un prolongado (hasta 12 horas) efecto descongestionante. La oximetazolina provoca alivio de la hiperemia conjuntival, causando vasoconstricción de los vasos sanguíneos conjuntivales superficiales. La acción de la droga se ha demostrado en la conjuntivitis alérgica aguda y en la conjuntivitis por exposición al cloro. Los efectos descongestionantes aparecen al cabo de 5 – 10 minutos, siendo máximos al cabo de 6 horas. Su actividad vasoconstrictora puede prolongarse hasta 12 horas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	La biodisponibilidad sistémica de oximetazolina es de 0.0035 a 0.007 mg, mientras que los efectos sistémicos se alcanzan a dosis superiores a los 1.8 mg. Se absorbe bien en los tejidos oculares externos y que la penetración a través de la córnea es muy débil, raramente se absorbe en una cantidad que pueda causar efectos sistémicos.
Metabolismo:	Existe muy poca información disponible concerniente a la metabolismo de la oximetazolina en el hombre.
Volumen Aparente de Distribución:	No hay datos relacionados con este punto debido de manera probable al efecto tópico principal del medicamento.
Vida Media (T _{1/2}):	5 – 8 h
Eliminación:	La oximetazolina se elimina por orina, apareciendo un 30% de la dosis inalterada al cabo de 72 h. También presenta cierta eliminación por heces (10%).

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento suelen ser locales y leves. Sin embargo no se puede descartar una absorción sistémica de este medicamento, con la aparición de efectos adversos sistémicos, que pueden aumentar en intensidad y gravedad a dosis mayores. Frecuentes (>10%): Irritación, sensación de quemadura en mucosas y visión borrosa. El uso prolongado, por más de 3 a 5 días, debido a disminución de la sensibilidad de los receptores y una vasodilatación secundaria, produce fenómeno de rebote con hiperemia e inflamación ocular, y en la nariz conduce a rinitis vasomotora medicamentosa. El uso aún más prolongado atrofia las mucosas. El empleo de descongestionantes conjuntivales debe tener supervisión médica adecuada, pues pueden aumentar la presión intraocular y precipitar glaucoma de ángulo estrecho. Además, en niños se puede producir depresión del SNC, sedación, hipotensión, hipotermia y coma. Su absorción puede producir efectos sistémicos como arritmias, hipertensión y espasmos coronarios. SOBREDOSIS: No existe mucha experiencia sobre dosificaciones con la oximetazolina, ya que debido a la forma de administración no suele ser frecuente la sobredosificación aguda. Es especialmente importante en niños: podrían aparecer cefalea, temblor, palpitaciones, nerviosismo o sudoración excesiva.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

No se han descrito interacciones medicamentosas con la oximetazolina administrada por vía nasal, aunque este fármaco podría presentar una absorción a través de la mucosa nasal o por ingestión del producto. Pueden ocurrir efectos simpaticomiméticos sistémicos con el uso local de cualquiera de estos medicamentos y por ello debe tenerse especial cuidado con hipertensos, cardiopatas, hipertiroideos y pacientes geriátricos. En la rinitis alérgica pueden precipitar fenómenos de rebote severos que a la larga empeoran el cuadro. Se contraindican en glaucoma de ángulo estrecho y en niños menores de 2 años. El uso concomitante con los siguientes medicamentos puede incrementar la presión sanguínea: Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), Metildopa.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Se desconoce si la oximetazolina se excreta con la leche materna, y sus posibles efectos sobre los recién nacidos. Teniendo en cuenta que es posible una absorción sistémica, y dado que los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos adversos de las aminas simpaticomiméticas, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO RE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Gómez-Hervás J, García-Valdecasas Bernal J, Fernández-Prada M, Palomeque-Vera JM, García-Ramos A, Feriche Fernández-Castanys B. Effects of oxymetazoline on nasal flow and maximum aerobic exercise performance in patients with inferior turbinate hypertrophy. *Laryngoscope*. 2014 Dec 27
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda Mejía T, Buritica O, Machado J, et al. Sistema nervioso autónomo. *Fundamentos de farmacología en terapéutica*. SEXTA EDICION. Editorial Médica CELSUS.; p. 698.
3. Goodman Gilman. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS ADRÉNERGICOS. *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA*. 11 Edición. p. 2017.
4. Oximetazolina oftálmica (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-oximetazolina+oft%E1lmica-s01ga04>

Juan Manuel Pérez Agudelo

5. Oximetazolina (nasal) | Salud (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.salud.es/principio/oximetazolina-nasal>
6. DrugBank: Oxymetazoline (DB00935) (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00935>
7. Oxymetazoline nasal Side Effects in Detail - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/sfx/oxymetazoline-nasal-side-effects.html>
8. ILIADIN LUB INFANTIL (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: http://www.medicamentosplm.com/home/productos/iliadin_lub_infantil_solucion/115/101/50801/146
9. SINEX (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/24713.htm#D>
10. Oxymetazoline solution: Indications, Side Effects, Warnings - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.drugs.com/cdi/oxymetazoline-solution.html>
11. Francisco J. Morón Rodríguez. ENFERMEDAD RESPIRATORIA ALTA AGUDA. Farmacología Clínica. Lic. Lázara Cruz Valdés. Ciencias Médicas; p. 634.
12. Florez J. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. FARMACOLOGIA HUMANA. 3 EDICION. MASSON, S.A.; p. 1355.
13. Rael EL, Ramey J, Lockey RF. Oxymetazoline Hydrochloride Combined With Mometasone Nasal Spray for Persistent Nasal Congestion (Pilot Study). *World Allergy Organ J.* 2011 Mar 15;4(3):65–7.
14. Loewen AHS, Hudon ME, Hill MD. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2004 Sep 14;171(6):593–4.
15. Minyan W, Dunn WR, Blaylock NA, Chan SLF, Wilson VG. Evidence for a non-adrenoceptor, imidazole-mediated contractile response to oxymetazoline in the porcine isolated rectal artery. *Br J Pharmacol.* 2001 Apr;132(7):1359–63.
16. Jagade MV, Langade DG, Pophale RR, Prabhu A. Oxymetazoline plus dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Dec;60(4):393–7.
17. Ratnasooriya WD, Wadsworth RM, Gilmore DP. The effect of sympathomimetic drugs on contractility of the vas deferens in vitro and in vivo. *J Reprod Fertil.* 1979 Jul 1;56(2):633–41.
18. Generali JA, Cada DJ. Oxymetazoline (Topical): Rosacea. *Hosp Pharm.* 2013;48(7):558–9.
19. Ticoll B, Shugar G. Paranoid psychosis induced by oxymetazoline nasal spray. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1994 Feb 1;150(3):375–6.

PENICILINA G BENZATÍNICA

CLASIFICACIÓN ATC:	J01CE0801 – J01CE0802
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antibiótico betalactámico (Penicilinas naturales: G)
NOMBRES COMERCIALES:	BENZETACIL®
PRESENTACIÓN:	FCO AMP. 1,2 y 2,4 Millones de U para uso IM.

DOSIS:

Faringoamigdalitis bacteriana: 1,2 – 2,4 millones de U IM dosis única. Paciente ≤ 27 Kg: 600,000 U IM dosis única. Prevención secundaria de fiebre reumática: 1,2 millones de U IM cada 3 – 4 semanas. Sífilis primaria: 2,4 millones de U IM dosis única. Sífilis congénita: 50,000 U/Kg dosis única.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La penicilina G benzatínica o bencilpenicilina, inhibe la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP); bloquea la actividad de transpeptidasas las cuales catalizan los enlaces cruzados de las cadenas de peptidoglucanos que conforman la pared celular bacteriana. También activa autolisinas que lesionan la pared celular generando un efecto bactericida. Es un antibiótico de espectro reducido con alta tasa de resistencia actual. La bencilpenicilina cubre de manera usual los siguiente microorganismos: Cocos gram positivos: Aerobios: Estreptococo, estafilococo (no penicilina-resistente). Anaerobios: Peptococcus, peptoestreptococo. Cocos gram negativos: Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae. Bacilos gram positivos: Aerobios: Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes. Anaerobios: Clostridium pefringens y C. tetani. Bacilos gram negativos anaerobios: Bacteroides orofaríngeos. Otros: Treponema pallidum, Actynomices israelii, Borrelia (enfermedad de Lyme), Leptospira.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Cerca del 30% de la dosis administrada IM es metabolizada a ácido penicilóico, que carece de actividad antibacteriana.
Volumen Aparente de Distribución:	0,6 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 60%.
Vida Media (T ½):	1 h. Pero genera niveles estables en plasma durante 28 días.
Eliminación:	70 del medicamento se excreta por la orina sin cambios mediante excreción tubular y filtración glomerular.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos son leves y transitorios. Las principales alteraciones tras su administración son dolor e irritación en el sitio de inyección, seguidas de reacciones alérgicas. Muy

frecuentes >10%: hipersensibilidad (rash, eritema, urticaria), Frecuentes 1 – 10%: diarrea. Poco frecuentes 0,1 – 1%: cefaleas, agitación, insomnio, y confusión, reacciones anafilácticas y eosinofilia. Muy raras <0,1%: colitis pseudomembranosa, neutropenia, trombocitopenia y púrpura. Se han reportado casos de lipodistrofia localizada posterior a inyecciones inadecuadas del medicamento.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aumenta posibilidad de alteraciones alérgicas cutáneas con el uso concomitante de alopurinol aunque se desconoce la causa. Antagonismo con: antibióticos bacteriostáticos o con el uso de tetraciclinas. Disminuye eficacia de: anticonceptivos orales. Puede potenciar el efecto de anticoagulantes, no se ha determinado de manera exacta la causa.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B. Aunque no se han registrado efectos adversos relevantes, existe riesgo potencial de sensibilización, diarrea y erupciones cutáneas en el lactante. Se recomienda vigilar mientras se administra el tratamiento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

Inyectar disolvente (AD 5 ml) y agitar hasta conseguir la mezcla homogénea del contenido del frasco o vial.

ADMINISTRACIÓN: IM.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: DAD – SSN – AD.

ESTABILIDAD: Reconstituido: 24 h refrigerado.

REFERENCIAS

1. Moraes M, Estevan M. Actualización en sífilis congénita temprana. Arch Pediatría Urug. marzo de 2012;83(1):35–9.
2. Pedretti A, De Luca L, Marconi C, Regazzoni L, Aldini G, Vistoli G. Fragmental modeling of hPepT2 and analysis of its binding features by docking studies and pharmacophore mapping. Bioorg Med Chem. agosto de 2011;19(15):4544–51.
3. Vázquez Osorio I, Rodríguez Vidal A, Rosón E, Alonso González J, Vázquez Veiga H. Lipoatrofia localizada en un niño tras administración de penicilina intramuscular. Actas Dermosifiliogr. 201609;107:620–2.
4. Lacombe-Barrios J, Salas M, Gómez F, Doña I, Ariza A, Mayorga C, et al. The addition of benzylpenicillin does not increase the skin test sensitivity obtained with classic β -lactam determinants. J Investig Allergol Clin Immunol. 201600;26:52–4.
5. Maguiña-Vargas C, Ugarte-Gil CA, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. Acta Médica Peru. enero de 2006;23(1):15–20.
6. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. McGraw-Hill; 2012. p. 1477–90.

PRAZOSINA

CLASIFICACIÓN ATC: C02CA0101
 GRUPO FARMACOLÓGICO: Bloqueante de receptores α_1 adrenérgicos
 NOMBRES COMERCIALES: PRATEN®, GENÉRICOS
 PRESENTACIÓN: TAB 1 mg

DOSIS:

Adultos: Insuficiencia cardiaca: 0,5 mg/8 h. Síndrome de Raynaud: inicialmente 0,5 mg/12 h (dosis inicial al acortarse); dosis de mantenimiento: 1 – 2 mg/día. Hipertrofia prostática benigna (HPB): inicialmente 0,5 mg/12 h durante 3 a 7 días (dosis inicial al acortarse); dosis de mantenimiento y máxima: 2 mg/12 h.

Niños: 5 μ g/Kg/dosis, con un intervalo cada 6 h. Si es necesario, incrementar la dosis gradualmente hasta 25 μ g/Kg/dosis, cada 6 h. Dosis máxima: 15 mg o 0,4 mg/Kg/día en 2 – 3 dosis/día.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
1 mg/8 – 12 h	6 – 15 mg/día	40 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Derivado quinazolínico que actúa reduciendo la resistencia periférica y la presión arterial por vasodilatación periférica de venas y arterias. Bloquea de manera selectiva y con gran potencia los receptores α_1 adrenérgicos, reduciendo el tono arterial y venoso y consecuentemente la presión arterial. El antagonismo de dichos receptores produce una disminución del tono de la musculatura lisa prostática que reduce la presión sobre la uretra prostática. Así mejora el flujo urinario, reduce el volumen de orina residual en la vejiga y reduce la frecuencia de micción asociados a la hiperplasia prostática benigna. Parece que no presenta elevaciones de rebote de la presión arterial tras la interrupción brusca del tratamiento. Disminuye los niveles de cLDL sin afectar los niveles de cHDL.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: 60%
 Metabolismo: Hepático por desmetilación y conjugación formando metabolitos activos.
 Volumen Aparente de Distribución: 0,6 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas (glucoproteína α -ácida) 97%.
 Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 3 h
 Eliminación: Mayoritariamente con las heces (70% aproximadamente), 5 – 10% en forma inalterada, y menos del 10% con la orina.

RAM DESTACADAS:

En la mayoría de los casos, las reacciones adversas descritas tuvieron una intensidad de leve a moderada y remitieron al continuar con el tratamiento o fueron toleradas sin necesidad de disminuir la dosis de prazosina. Cardiovasculares: 1 – 10%: HIPOTENSION ORTOSTATICA, incluso con colapso, después de la primera dosis; previamente puede haber taquicardia y PALPITACIONES. Sistema nervioso: 1 – 10%: DEPRESION, NERVIOSISMO, MAREO, SOMNOLENCIA, CEFALEA, SINCOPE, pérdida de la consciencia. 0,1 – 1%: INSOMNIO, PARESTESIA, agravamiento de la narcolepsia preexistente. 0,01 – 0,1%: ALUCINACIONES. Oculares: 1 – 10%: VISION BORROSA. 0,1 – 1%: DOLOR OCULAR, enrojecimiento de la esclerótica. Oído y del laberinto: OTOTOXICIDAD 1 – 10%: VERTIGO. 0,1 – 1%: TINNITUS. 0,1 – 1%: angina de pecho, TAQUICARDIA. Respiratorias: 1 – 10% DISNEA, CONGESTION NASAL. 0,1 – 1%: EPISTAXIS. Gastrointestinales: 1 – 10%: ESTREÑIMIENTO o DIARREA, NAUSEAS, VOMITOS, SEQUEDAD DE BOCA. 0,1 – 1% DOLOR ABDOMINAL. Prazosina es un medicamento incluido en la lista de criterios de Beers para uso racional de fármacos en el adulto mayor.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Debido a que su proceso metabólico no está relacionado de manera directa con el sistema de citocromos, es un medicamento versátil y relativamente seguro. Se han descrito de manera relevante las siguientes interacciones: Antagonistas del calcio (nifedipino, verapamilo): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación del efecto hipotensor. Betabloqueantes (propranolol) y otros antihipertensivos: Hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad con aumento de la hipotensión ortostática. Clonidina: posible inhibición del efecto hipotensor de la clonidina. Dapoxetina: existe un mayor riesgo de hipotensión ortostática, con el consiguiente incremento teórico en la posibilidad de síncope. Precaución. Digoxina: aumento de los niveles séricos del digitálico. Indometacina: posible inhibición del efecto hipotensor de prazosina. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo): Riesgo de hipotensión ortostática, especialmente al administrar dosis altas del inhibidor PDE5. El riesgo parece menor que para doxazosina o terazosina. Se puede reducir el riesgo si el tratamiento alfa bloqueante está estable antes de comenzar el inhibidor PDE5, y si éste se inicia a la dosis mínima recomendada; también si se dejan pasar unas horas entre administraciones. Cuando se comienza un tratamiento con un alfa bloqueante en un paciente que ya está utilizando un inhibidor PDE5, el riesgo es mayor y especialmente con prazosina, pues suele producir hipotensión en la primera dosis; iniciar a la dosis mínima.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Este medicamento es excretado pequeñas cantidades la leche materna, aunque se concentra en altas cantidades en leche de rata. Uso precautorio en madres lactantes.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Talaei A, Moradi A, Rafiee M, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2014 Dec;55(12):814–20.
2. Fernández PL, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana; 1404 p.
3. Tripathi KD. *Farmacología En Odontología: Fundamentos*. Ed. Médica Panamericana; 2008. 532 p.
4. Prazosin - PFIZER | PR Vademecum México (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=2070>
5. Prazosin HCl. Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.rxlist.com/minipress-drug.htm>
6. Ministerio de salud y protección social Colombia. RESOLUCIÓN NÚMERO 005521 DE 2013 (Internet). Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial (Internet). Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55064/FT_55064.pdf
8. Romero SG. *Vademécum de Endocrinología*. Ediciones Díaz de Santos; 2004. 397 p.
9. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Prazosina (Internet). Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Prazosina.pdf>
10. Prazosina (Internet). *Salud*. 2009 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.salud.es/principio/prazosina>
11. Miller LJ. Prazosin for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder Sleep Disturbances. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2008 May 1;28(5):656–66.
12. Prazosina | Adolfontada (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://adolfontada.com/prazosina/>
13. M BAD. *Farmacología médica*. INTEC; 1984. 300 p.
14. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_2_07/far10207.html
15. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs*. Elsevier; 2009. 842 p.
16. Prazosín: MedlinePlus medicinas (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682245-es.html>
17. Prazosin and sodium oxybate Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/prazosin-with-sodium-oxybate-1931-0-2091-0.html>
18. Prazosin and tizanidine Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/drug-interactions/prazosin-with-tizanidine-1931-0-2205-0.html>
19. Prazosin and Alcohol / Food Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/food-interactions/prazosin.html>
20. Efectos secundarios - PRAZOSINA - Onmeda.es (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-prazosina-efectos-secundarios-C02CA01.html>
21. Prazosin Use During Pregnancy [Internet]. [cited 2015 Feb 15]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/prazosin.html>
22. Team APW. Blood pressure falls - Australian Prescriber [Internet]. [cited 2015 Feb 15]. Available from: <http://www.australianprescriber.com/magazine/18/1/21/2>

PREDNISOLONA

CLASIFICACIÓN ATC:	H02AB06
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Corticosteroides sintéticos
NOMBRES COMERCIALES:	DECORTYN®, DIETYSOLONE®, FISOPRED®, METICORTELONGE®, PRED FORTE®, PREDNIOFTAL®, SCHERISOLONA®, SOPHIPREN®, ULTRACORTE-NOL®, UVETICORT®, UVETISONA®, ZIPRED® y GENÉRICOS
PRESENTACIÓN:	TAB 5 mg. SOL oftálmica 5 mg/mL. SOL oral 3 mg/mL.

DOSIS:

Antinflamatorio: VO: 0,2 – 2 mg /Kg/día (según severidad del proceso) repartidos en 1 – 4 dosis; descenso progresivo hasta alcanzar dosis habitual de mantenimiento: 0,05 – 0,15 mg/Kg/día, a ser posible dosis única matinal o a días alternos. Laringitis aguda moderada – severa: VO: 1 – 2 mg/Kg/día repartidos en 3 dosis durante 3 días. Asma (episodio agudo): Vía Oral: 1 – 2 mg/Kg/día repartidos en 1 – 2 dosis durante 3 – 5 días. Síndrome nefrótico: en los primeros episodios, iniciar con 2 mg/Kg/día o 60 mg/m²/día (máximo 80 mg/día) hasta obtener proteinuria negativa durante 3 días consecutivos (máximo 28 días de tratamiento); mantenimiento con 1 – 1,5 mg/Kg/dosis o 40 mg/m²/dosis durante 4 semanas. Recaídas frecuentes: dosis de mantenimiento a largo plazo: 0,5 – 1mg/Kg/dosis durante 3 – 6 meses. Terapia sustitutiva en insuficiencia adrenal: Adultos: 5 – 7,5 mg/día repartidos en 2 dosis. Niños: VO: 4 – 5 mg/m²/día repartidos en 2 dosis. Inflamación intraocular - Uveítis: aplicar 1 gota cada minuto por 5 dosis y repetir 5 aplicaciones cada hora durante los primeros 2 a 5 días hasta que la inflamación empiece a disminuir. Quemadura de 1^o extensa post-exposición solar: 1 mg/Kg día por 3 – 5 días.

TABLA DE COMPARACIÓN DE CORTICOSTEROIDES:

10 mg de prednisolona administrados VO son equivalentes a las siguientes dosis en mg de glucocorticoides:

GLUCOCORTICOIDE	EQUIVALENTES EN MG ¹⁷
Dexametasona	1,75 mg
Hidrocortisona	40 mg
Metilprednisolona	8 mg
Prednisona	10 mg
Triamcinolona	8 mg

17 Las relaciones de dosis aplican únicamente a la administración VO o IV de estos componentes. Cuando estas sustancias o sus derivados son inyectados IM o intra-articular, sus propiedades pueden ser alteradas de manera importante.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La prednisolona y sus derivados (fosfato sódico, tebutato y acetato) son corticosteroides sintéticos que se utilizan terapéuticamente como anti-inflamatorios e inmunosupresores. La prednisolona es la forma metabólicamente activada de la prednisona. Los corticosteroides se unen a receptores citoplásmicos y forman dímeros activos que entran al núcleo celular y se unen a segmentos de ADN con capacidad de respuesta a esteroides dando lugar a la transcripción de ARNm. Es posible que establezcan las membranas liposómicas y plasmáticas, reduciendo así el edema y la destrucción enzimática secundaria a la liberación de enzimas lisosomales. Inducen leucocitosis y neutrofilia mediante la liberación acelerada de granulocitos de la médula ósea. Induce redistribución de leucocitos en el torrente circulatorio. Bloquea la capacidad del sistema retículo-endotelial para liberar material opsonizado y no opsonizado. Disminuyen la respuesta inflamatoria que sucede por la inactivación de la fosfolipasa A2. Son los antiinflamatorios más eficaces. Su acción es independiente de la etiología (infecciosa, química, física, mecánica, inmunológica) y conlleva la inhibición de las manifestaciones inmediatas (rubor, calor, dolor, tumefacción) y tardías de la inflamación (proliferación fibroblástica, formación de fibrina, cicatrización). Los glucocorticoides inducen la síntesis de lipocortina-1, que inhibe la activación de la fosfolipasa A2, (enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos y factor de agregación plaquetaria (PAF), todos ellos potentes mediadores del proceso inflamatorio. La prednisolona y sus derivados tienen poca actividad mineralocorticoide y por tanto no son útiles para el tratamiento de la insuficiencia adrenal. Producen una disminución de la respuesta inmunológica del organismo al interferir en las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas. Inhiben la interacción macrófago-linfocito y la posterior liberación de IL-2; como resultado, suprimen la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados. Acciones Metabólicas: Metabolismo hidrocarbonado: disminuyen la captación de glucosa por los tejidos, (excepto en cerebro y corazón) y estimulan la gluconeogénesis hepática, pues facilitan la conversión de aminoácidos, ácidos grasos y glicerol en glucosa. Como consecuencia, producen hiperglucemia y glucosuria, aumentan la resistencia a la insulina, agravando la situación metabólica del paciente diabético. Además, aumentan el depósito de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. Metabolismo Proteico: inhiben la síntesis proteica, aumentan la actividad proteolítica y estimulan la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, en aminoácidos que se utilizan en la síntesis de glucosa (gluconeogénesis). Metabolismo lipídico: Aumentan el apetito y la ingesta calórica, estimulan la lipólisis. Por otro lado, aumentan la lipogénesis, efecto que podría estar mediado por la insulina liberada en respuesta a la hiperglucemia. El resultado de estos efectos contrapuestos es una redistribución anormal de la grasa corporal, promoviendo su acumulación en la cara, cuello y abdomen, mientras que las extremidades permanecen delgadas debido a la hipotrofia muscular. En tratamientos crónicos, dosis altas de glucocorticoides pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol total y de triglicéridos. Inhiben la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno, lo que produce fragilidad capilar, retrasa la cicatrización de las heridas, adelgaza el grosor de la piel y facilita la aparición de estrías cutáneas. Metabolismo hidroelectrolítico: presenta un cierto efecto mineralocorticoide, produciendo retención de sodio y agua, edemas, hipertensión arterial e hipopotasemia, que contribuyen a la debilidad muscular. El metabolismo del calcio también se modifica. Los glucocorticoides inhiben la acción de la vitamina D (disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+}), aumentan la eliminación renal de Ca^{2+} e inhiben la actividad osteoblástica formadora de matriz ósea. Como consecuencia producen hipocalcemia.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	82%
Metabolismo:	Hepático con la participación de CYP3A4. Se genera en el proceso de metabolismo derivados inactivos glucoconjugados.
Volumen Aparente de Distribución:	1,5 – 2,2 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas > 90%.
Vida Media (T ½):	2 – 3 h.
Eliminación:	Renal en forma de metabolitos conjugados (80%) y en forma inalterada (20%).

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de los glucocorticoides dependen en mayor grado de la duración del tratamiento que de la dosis empleada. Son raros aún con el empleo de dosis elevadas durante cortos periodos de tiempo. Por el contrario, tratamientos prolongados frecuentemente originan reacciones adversas considerables. Los programas de farmacovigilancia y el seguimiento post-comercialización del medicamento han encontrado las siguientes alteraciones: Endocrinas/metabólicas: > 10%: pueden producir disminución de la tolerancia a la glucosa, (HIPERGLUCEMIA), agravar o precipitar la (DIABETES), (GLUCOSURIA), balance nitrogenado negativo, motivado por un aumento del catabolismo de las proteínas, SINDROME DE CUSHING, manifestado por redistribución anómala de la grasa corporal (cuello de búfalo, cara de luna llena, abdomen abultado), (AUMENTO DE PESO), supresión de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (DEFICIENCIA CORTICOSUPRARENAL SECUNDARIA), que puede persistir hasta 1 año después de abandonar un tratamiento prolongado), especialmente en momentos de estrés; (EXCESO DE SUDORACION). (AMENORREA), (TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL) y otras irregularidades menstruales, (HIRSUTISMO), (RETRASO EN EL CRECIMIENTO) en niños. 1 – 10%: (DESEQUILIBRIO ELECTROLITICO – retención de sodio y agua), (HIPOPOTASEMIA), (ALCALOSIS METABOLICA), (HIPOCALCEMIA), (INSUFICIENCIA CARDIACA) en pacientes susceptibles, (HIPERTENSION ARTERIAL). Gastrointestinales: (NAUSEAS), (VOMITOS), (AUMENTO DEL APETITO), que puede resultar en aumento de peso, (DOLOR ABDOMINAL), (PANCREATITIS), (GASTRITIS) y (ESOFAGITIS). 1 – 10%: (HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL), perforación o reactivación y retraso en la cicatrización de la úlcera. Los corticosteroides pueden incrementar el riesgo de infecciones de cualquier patógeno, incluido viral, bacteriano, hongos, protozoos o infecciones por helmintos (>10%). OSTEONECROSIS, es una alteración grave descrita frecuentemente (1 – 35%) con glucocorticoides, sobre todo durante tratamientos prolongados con dosis altas. Musculares: En el músculo inhiben la síntesis proteica, aumentan la actividad proteolítica y estimulan la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, conduciendo a MIOPATIA que cursa con pérdida de masa muscular, (MIASTENIA), fatiga muscular, atrofia muscular y fibrosis. Los músculos que con mayor frecuencia se ven afectados son los de la cintura escapular y pelviana, y musculatura proximal de las extremidades. La incidencia es mayor en niños. Generalmente remite a los pocos meses de finalizado el tratamiento. Hay notificados casos de RUPTURA TENDINOSA, particularmente del tendón de Aquiles, más frecuentes con el uso de inyecciones intraarticulares. Oftalmológicas: 1 – 10%: CATARATA subcapsular posterior, catarata nuclear (mayor riesgo en niños), aumento de la presión intraocular que puede derivar en GLAUCOMA.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Antiácidos: posible reducción de la absorción cuando se administra con dosis altas de hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio. Anticoagulantes orales: posible aumento o reducción del efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación. Antidiabéticos: los glucocorticoides pueden aumentar los niveles de glucosa. Los pacientes tratados con antidiabéticos pueden precisar un ajuste de la dosis. AINEs y alcohol: posible aumento en la incidencia o incremento de la gravedad de úlceras gastroduodenales. Diuréticos eliminadores de potasio: posible potenciación de la toxicidad por aumento de la hipokalemia. Estrógenos, anticonceptivos orales: posible potenciación del efecto y/o toxicidad de los corticoides por una inhibición de su metabolismo hepático. Se aconseja vigilancia clínica, sobre todo durante el periodo de reducción de la dosis del corticoide. Digitálicos: Existe riesgo de hipokalemia con aumento de la toxicidad cardíaca. Inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina): algunos corticoides son metabolizados por el CYP3A4, por lo que los inductores enzimáticos pueden disminuir los niveles plasmáticos de corticoide. Inhibidores enzimáticos (ketoconazol): posible aumento de las concentraciones plasmáticas de corticoide. Resinas de intercambio iónico (colestiramina): posible disminución la absorción oral del corticoide. Ritonavir: posible aumento del 30% de las concentraciones plasmáticas de prednisolona, debido a inhibición del CYP3A4. Se han observado algunos casos de síndrome de Cushing en pacientes tratados con corticoides y ritonavir. Teofilina: posible alteración de la acción farmacológica de ambos fármacos. Toxoides y vacunas: Los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, también promueven la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de la FDA. La prednisolona se excreta mínimamente con la leche materna. Uso aceptado durante la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Naito T, Yamada T, Mino Y, Kawakami J. Impact of inflammation and concomitant glucocorticoid administration on plasma concentration of triazole antifungals in immunocompromised patients. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2015 Feb 20;441:127–32.
2. Cervera JF. Los corticoides en medicina [Internet]. Available from: <http://test.elsevier.es/ficheros/sumarios/1/68/1565/39/1v68n1565a13075221pdf001.pdf>
3. Prednisolona 5mg SCHERISOLONA [Internet]. [cited 2014 Nov 11]. Available from: <http://hoyfarma.com/index.php/suministro-de-medicamentos/prednisolona-5mg-scherisolona-detail>
4. Prednisolona [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: [http://www.tqfarma.com/Vadem%^{c3}%^{a9}cumMK/PreparadosHormonalesSist%^{c3}%^{a9}micos/PrednisolonaMK.aspx](http://www.tqfarma.com/Vadem%c3%a9cumMK/PreparadosHormonalesSist%c3%a9micos/PrednisolonaMK.aspx)
5. PRED FORTE - ALLERGAN [Internet]. [cited 2014 Nov 11]. Available from: http://www.vademecum.es/medicamento-pred+forte_21712
6. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas: Antiinflamatorios y antipruriginosos 1 : Prednisolona [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/28.4.html>
7. Prednisolona [Internet]. [cited 2014 Nov 9]. Available from: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Prednisolona.htm
8. Prednisolona [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Prednisolona.htm>

9. Patiño NM. Farmacología medica / Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. 994 p.
10. Prednisolone Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/prednisolone.html>
11. Prednisolona | Adolfonteda [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://adolfonteda.com/prednisolona/>
12. Prednisolone ODT - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/prednisolone-odt.html>.
13. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, et al. Influence of CYP3A5, ABCB1 and NR1I2 polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Steroids*. 2008 Oct;73(11):1052–9.
14. Prednisolona [Internet]. [cited 2014 Nov 9]. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-prednisolona-h02ab06>
15. Arslan Z, Iyisoy A, Tavlasoglu M. Acute myocardial infarction after prednisolone administration for the treatment of anaphylaxis caused by a wasp sting. *Cardiovasc J Afr*. 2013 May;24(4):e4–6.
16. Villalobos G. Glucocorticoides [Internet]. Centro nacional de información de medicamentos; Available from: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed15.pdf>
17. Prednisolone Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/prednisolone-index.html?filter=3&generic_only=
18. Choices NHS. prednisolone - Inflammatory disease medicines and drugs - NHS Choices [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.nhs.uk/medicine-guides/pages/medicineoverview.aspx?condition=Inflammatory%20disease&medicine=prednisolone>
19. Ramakrishnan R, Jusko WJ. Interactions of aspirin and salicylic acid with prednisolone for inhibition of lymphocyte proliferation. *Int Immunopharmacol*. 2001 Oct;1(11):2035–42.
20. Medicina Buenos Aires - Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico [Internet]. [cited 2014 Nov 10]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200015
21. Prednisolona. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Software especializado de apoyo a la prescripción. Bot Plus. España; 2012.

PROPRANOLOL

CLASIFICACIÓN ATC:	C07AA05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Bloqueantes beta adrenérgicos no selectivos
NOMBRES COMERCIALES:	INDERAL®
PRESENTACIÓN:	TAB 40 y 80 mg

DOSIS:

Hipertensión Arterial: dosis inicial de 40 mg/12 h, e ir incrementando cada 5 – 7 días en dosis de mantenimiento hasta 120 a 240 mg/día. Angina de pecho: dosis diaria total de 80 a 320 mg VO, 2 a 4 veces al día. Arritmias: 10 a 30 mg VO, 3 a 4 veces al día, antes de las comidas y antes de acostarse. Infarto de Miocardio: dosis inicial de 40 mg VO, 3 veces al día durante 1 mes, luego aumentar a 60 – 80 mg VO. 3 veces al día según la tolerancia; seguir con dosis de mantenimiento de 180 mg a 240 mg VO por día en dosis divididas (2 a 4 veces al día) hasta dosis máxima de 240 mg/día (se debe aclarar que en cardiopatía isquémica se tiene mayor experiencia clínica con el uso de metoprolol y carvedilol). Profilaxis de Migraña: dosis inicial de 80 mg/día en dosis divididas y seguir con dosis de mantenimiento de 160 a 240 mg/día en dosis divididas. Temblor esencial benigno: dosis inicial de 40 mg/2 veces al día y seguir con dosis de mantenimiento de 120 – 320 mg/día. Estenosis Aórtica: 20 a 40 mg/3 a 4 veces al día, antes de las comidas y antes de acostarse. Feocromocitoma: antes de la cirugía dosis de 60 mg/día en dosis divididas durante 3 días antes de la cirugía como tratamiento adyuvante al bloqueo alfa adrenérgico. Fibrilación Auricular: 10 – 30 mg/3 o 4 veces al día antes de las comidas y antes de acostarse.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
40 mg/12 h	120 – 240 mg/día	640 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Antagonista competitivo que muestra afinidad similar (no selectivo) por los receptores β_1 y β_2 y que carece de actividad intrínseca simpaticomimética. Se comporta como agonista inverso produciendo inhibición de la adenilatociclasa. Tiene actividad anestésica local o de estabilización de la membrana, similar a la de lidocaína, independiente del bloqueo β . Disminuye la frecuencia cardíaca (por actuar sobre el nodo sinusal) y la contractilidad del miocardio. Cuando se activa el sistema nervioso simpático como ocurre durante el ejercicio o el estrés, bloquea la aceleración prevista en la frecuencia cardíaca. Reduce la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular. Disminuyen la contractilidad del miocardio, la velocidad de expulsión sistólica y la velocidad de elevación de la presión intraventricular; en consecuencia, reducen el gasto cardíaco con independencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica contribuye a disminuir el trabajo cardíaco y el consumo de O_2 miocárdico, lo cual resulta beneficioso en algunos casos de insuficiencia coronaria. Muestra un marcado carácter hipotensor principalmente como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco secundaria a sus efectos cronótropo e inótropo negativos. El d-propranolol puede suprimir las arritmias ventriculares de manera independiente del bloqueo de los receptores β (actividad estabilizante por inhibir canales de sodio de membranas de células cardíacas y nerviosas). El bloqueo de

los receptores β_2 tiende a detener el incremento del flujo sanguíneo a músculos estriados activos durante el ejercicio submáximo. El bloqueo de los receptores β también puede disminuir la activación del metabolismo de la glucosa y la lipólisis inducida por catecolaminas. Inhibe la liberación de renina. Bloquea los receptores β_2 en el músculo liso de bronquial. Esto suele tener escaso efecto en la función pulmonar de personas normales, sin embargo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dicho bloqueo puede causar broncoconstricción que a veces es letal. Además de bloquear la glucogenólisis, interfiere en los efectos contrarreguladores de las catecolaminas secretadas durante la hipoglucemia al reducir la percepción de síntomas como temblor, taquicardia y nerviosismo. Puede disminuir la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo a la circulación. Siempre reducen el colesterol HDL e incrementan el colesterol LDL y también los triglicéridos. Disminuyen la concentración plasmática de potasio al estimular la captación de dicho ion, de manera predominante al interior del músculo estriado (efecto hipokalemiante).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	30%
Metabolismo:	Hepático, por el CYP2D6, CYP1A2 y CYP2C19 mediante los cuales se metaboliza a 4-hidroxiopropranolol (activo), 5-hidroxiopropranolol, 7-hidroxiopropranolol y N-desisopropranolol (inactivos). 4-hidroxiopropranolol tiene acción antagonista β pero de eficacia y $T_{1/2}$ mucho más corta.
Volumen Aparente de Distribución:	3,5 – 5 L/Kg
Vida Media ($T_{1/2}$):	4 – 6 h
Eliminación:	Renal, en forma de metabolitos. Sólo del 1 al 4% de la dosis del fármaco sin alterar se recupera en las heces.

RAM DESTACADAS:

>1%: Prolongación del intervalo QT, bradicardia, hipotensión, fatiga, la frialdad de las extremidades, fenómeno de rebote con su retirada brusca, broncoespasmo, disnea (pueden ser precipitados, especialmente en pacientes con una historia de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias), cefalea, mareos, náuseas, vómito, diarrea, cólico abdominal, hipoglicemia, hiperglicemia. <1%: Insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, neumonitis, fibrosis pulmonar, pleuresía, depresión, alucinaciones, confusión, amnesia, trastornos del sueño (pesadillas), cambios en las concentraciones de triglicéridos en sangre, erupción cutánea, prurito, exacerbación de la psoriasis, exceso de sudoración, alopecia reversible, púrpura no trombocitopénica, trombocitopenia, raramente agranulocitosis, eosinofilia transitoria, boca seca, enzimas hepáticas elevadas e impotencia masculina

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Con Verapamilo y Diltiazem pueden aumentas los efectos cardiovasculares del propranolol: Bradicardia, bloqueos, insuficiencia cardíaca. Con digoxina contrarresta su efecto inotrópico positivo. Con hipoglicemiantes se incrementa el efecto hipoglicemiante. Los AINEs disminuyen el efecto hipotensor. Con el uso concomitante de Lidocaína disminuye la concentración plasmática del anestésico en un 30%. Mejora la acción antiépiléptica del

Valproato y el Diazepam. Con la administración de Fibratos, para el tratamiento de hipertrigliceridemia hay aumento en el volumen de distribución así como hay una eliminación acelerada del fármaco, inconveniente que no ocurre en el tratamiento para la hipercolesterolemia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. El propranolol se ha utilizado en el embarazo para indicaciones maternas (hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedad cardíaca, hipertensión, parto disfuncional, interrupción del embarazo) y fetales (taquicardia/arritmia). El fármaco es aparentemente no teratogénico, pero puede ocurrir toxicidad fetal y neonatal (retraso en el crecimiento intrauterino, disminución en el tamaño de la placenta, depresión respiratoria, hipoglucemia y bradicardia fetales). La Academia Americana de Pediatría considera el propranolol compatible con la lactancia materna, aunque se recomienda especial precaución.

REFERENCIAS

1. Akbar S, Alorainy MS. The current status of beta blockers' use in the management of hypertension. *Saudi Med J.* 2014 Nov;35(11):1307–17.
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J, et al. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO - Bloqueantes B-adrenérgicos. *Fundamentos De Farmacología En Terapéutica.* 6 Edición. CELSUS; 2014. p. 53–6.
3. V. Fattorusso, O. Ritter. BETA-BLOQUEANTES. *VADEMECUM CLÍNICO DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO.* 9 Edición. EL ATENEO; 2001. p. 125–9.
4. Propranolol Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/propranolol.html>
5. Goodman Gilman. Antagonistas de los receptores adrenérgicos. *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA.* 12 Edición. McGraw-Hill Interamericana, S. A. de C. V; 2012. p. 310–6.
6. Flórez J. Fármacos Que Modifican La Acción Simpática - Antagonistas De Los B-Adrenoceptores. *FARMACOLOGÍA HUMANA.* 5 Edición. MASSON, SA.; 2008. p. 326–33.
7. Pedro Lorenzo F., Alfonso Moreno G., Ignacio Lisazoain H., Juan Carlos Leza C., María Ángeles Moro S., María Ángeles Moro S. Sistema Nervioso Simpático: Fármacos simpaticolíticos - Antagonistas B-adrenérgicos. *VELÁZQUEZ - Farmacología Básica y Clínica.* 18 Edición. Editorial Médica PANAMERICANA.; 2008. p. 168–77.
8. Bertram G. Katzung. Fármacos Antagonistas de Adrenorreceptores - Farmacología Básica De Los Agentes Antagonistas De Adrenorreceptores. *FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA.* 11 Edición. MCGRAW-HILL LANGE; p. 155–63.
9. A. Kiriya, A. Honbo, K. Iga. Analysis of hepatic metabolism affecting pharmacokinetics of propranolol in humans. *Int J Pharm.* 2008 Feb 12;349(1–2):53–60.
10. Shizuo Narimatsu, Naoko Kobayashi, Yasuhiro Masubuchi, Toshiharu Horie, Tomohito Kakegawa, Hiroshi Kobayashi, et al. Species difference in enantioselectivity for the oxidation of propranolol by cytochrome P450 2D enzymes. *Chem Biol Interact.* 2000 Jun 15;127(1):73–90.
11. Peter Hedera, Frantisek Cibulcik, Thomas L. Davis. Pharmacotherapy of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2013 Dec 22;5:43–55.
12. Afshan Zahedi, Margaret H Grant, David T Wong. Successful treatment of chloral hydrate cardiac toxicity with propranolol. *Am J Emerg Med.* 1999 Sep;17(5):490–1.
13. Xiaozhou Yao, Maggie S. McIntyre, Daniel G. Lang, Ivy H. Song, James D. Becherer, Mir A. Hashim. Propranolol inhibits the human ether-a-go-go-related gene potassium channels. *Eur J Pharmacol.* 2005 Sep 20;519(3):208–11.
14. Sean C Sweetman. Cardiovascular Drugs - Beta Blockers. *MARTINDALE: The Complete Drug Reference.* Thirty-sixth Edition. © Pharmaceutical Press; 2009. p. 1226, 1380.
15. INTERNATIONAL MEDICAL TEXTS. Guía de Clasificación Teratogénica FDA. TEVA PHARMACEUTICALS; 2012.

Juan Manuel Pérez Agudelo

16. Saranteas T, Mourouzis C, Koumoura F, Tesseromatis C. Effects of propranolol or paracetamol on lidocaine concentrations in serum and tissues. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 May;61(5):604–7.
17. Elżbieta Luchowska, Piotr Luchowski, Marian Wielosz, Zdzisław Kleinrok, Stanisław J. Czuczwar, Ewa M. Urbańska. Propranolol and metoprolol enhance the anticonvulsant action of valproate and diazepam against maximal electroshock. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Jan;71(1–2):223–31.
18. V. Sulzyc-Bielicka, J. Wójcicki, R. Sterna, B. Gawronska-Szklarz, D. Bielicki, M. Drozdziak, et al. Influence of lipid lowering therapy on the pharmacokinetics of propranolol. *Atherosclerosis.* 1999 May;144, Supplement 1:24.
19. Propranolol Use During Pregnancy | Drugs.com (Internet). (cited 2015 Jan 22). Available from: <http://www.drugs.com/pregnancy/propranolol.html>
20. Mitchell A. H. Levine, Richard I. Ogilvie, Frans H. H. Leenen. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between nisoldipine and propranolol. *Clin Pharmacol Ther.* 1988 Jan;43(1):39–48.

RANITIDINA

CLASIFICACIÓN ATC:	A02BA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antagonista del receptor H2 de la histamina
NOMBRES COMERCIALES:	CLORIMED®, RANHIPAR®, RANIDIN®, RANIPEP®, ZANTAC®, FENDIBINA®, SUSTAC®, VIZERUL®
PRESENTACIÓN:	TAB 150 y 300 mg. AMP 50 mg/2 mL

DOSIS:

Úlcera duodenal VO: 150 mg 2 veces al día, o 300 mg una vez al día después de la cena o antes de acostarse. Dispepsia: 75 mg VO una vez al día de 30 a 60 minutos antes de la comida, la dosis puede aumentarse a 75 mg dos veces al día, duración máxima de la terapia es de 14 días. Profilaxis úlcera duodenal: 150 mg VO una vez al día al acostarse. Dosis de mantenimiento para úlcera gástrica: 150 mg VO una vez al día al acostarse. Esofagitis erosiva VO, dosis inicial de 150 mg 4 veces al día, dosis de mantenimiento VO: 150 mg dos veces al día. Profilaxis quirúrgica: 150 mg VO 2 horas antes de la cirugía. Síndrome de Zollinger-Ellison VO: 150 mg 2 veces al día inicialmente, ajustar la dosis para controlar la secreción de ácido gástrico, dosis de hasta 6 g por día se han utilizado. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico VO: 150 mg dos veces al día. Úlcera gástrica: VO 150 mg dos veces al día. IM 50 mg cada 6 – 8 h. sin diluir. IV 50 mg diluido para inyección o infusión en un período de 5 a 20 min o 2 h sin sobrepasar 400 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Inhiben la producción de ácido al competir de manera reversible con la histamina por la unión a los receptores H2 en la membrana basolateral de las células parietales. Tras su unión, impide que la histamina se una a su receptor, con lo que inhiben también, de forma parcial, la secreción estimulada por la gastrina y la acetilcolina, puesto que la histamina participa en el efecto estimulante de estos secretagogos. Al inhibir de forma importante la secreción basal, es particularmente eficaz para la supresión de la secreción ácida nocturna. No afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento en el pH luminal. La secreción de factor intrínseco está disminuida aunque, incluso tras tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen problemas en la absorción de la vitamina B12. Tampoco modifica el vaciado gástrico, la secreción pancreática o la presión del esfínter esofágico inferior. La ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	VO 50%, IM 90 – 100%
Metabolismo:	Hepático de primer paso. Una pequeña proporción se metaboliza en el hígado a N-óxido, S-óxido y desmetil

	ranitidina; el N-óxido es el principal metabolito pero representa sólo aproximadamente 4 a 6% de una dosis.
Volumen Aparente de Distribución:	1,2 a 1,9 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 15%.
Vida Media (T ½):	2 a 3 h
Eliminación:	Se produce por una combinación de metabolismo hepático, filtración glomerular y secreción tubular renal. El metabolismo hepático es la vía principal para la eliminación de las dosis orales de. Con la administración intravenosa, el hígado puede metabolizar sólo 25 a 40% de una dosis, y los riñones eliminan el resto.

RAM DESTACADAS:

Normalmente, la ranitidina suele ser bien tolerada. Sus reacciones adversas son leves y aparecen en muy raras ocasiones. <1%: trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, nefritis intersticial, confusión, pérdida de la visión de color, agresividad, letargo, desorientación, depresión, alucinaciones, rash, fiebre, hipersensibilidad (estridor respiratorio y urticaria) y hepatitis colestásica. 1 – 3%: la interrupción súbita de esta medicación, tras pautas superiores a 4 semanas, induce cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo nocturna. Diarrea, cefalea, fatiga, mialgias, somnolencia y estreñimiento. Cardiovasculares: Son muy raras (<0.1%) la aparición de BRADICARDIA SINUSAL o BLOQUEO CARDIACO, que suelen estar más asociadas a la administración intravenosa en bolus, sobre todo cuando se hace rápidamente y en pacientes con factores predisponentes de alteración del ritmo cardíaco.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Puede aumentar la toxicidad de ciclosporina, gentamicina, metoprolol, pentoxifilina y fenitoína. Disminuye el efecto de ketoconazol, itraconazol, sulfato ferroso, relajantes musculares no despolarizantes, cianocobalamina, diazepam (disminuye su absorción). Los antiácidos disminuyen su absorción. En dosis altas puede inhibir el metabolismo de la teofilina. Disminuyen los niveles de la enzima alcohol deshidrogenasa hepática y con ello el metabolismo del etanol. Aumenta el efecto y la toxicidad del midazolam y otras benzodiazepinas. Reduce la absorción de levotiroxina. Atenúa los efectos antiplaquetarios de ASA.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de riesgo en embarazo. La ranitidina atraviesa la placenta un 90% por vía parenteral y un 38% por vía oral. Por lo tanto, no se recomienda su utilización a no ser que los beneficios superen los posibles riesgos. La ranitidina es excretada por la leche, aunque se desconoce los efectos que podría tener sobre el lactante. Se recomienda evitar su utilización o suspender la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

No aplica, la ampolla ya viene preparada para administración parenteral.

ADMINISTRACIÓN: VO - IM directa e IV diluida para administración intermitente.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: Posterior a generar dilución en 20 – 100 ml, debe ser utilizada en las siguientes 24 h.

REFERENCIAS

1. Madani S, Kauffman R, Simpson P, Lehr VT, Lai ML, Sarniak A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine and ranitidine in critically ill children. *J Clin Pharmacol.* 2014 Feb;54(2):201–5.
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda Mejía T, Buriticá O, Machado J, et al. ANTIULCEROSOS. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA. 6 Edición. CELSUS; 2014. p. 172, 173, 176.
3. V. Fattorusso, O. Ritter. ANTIULCEROSOS. VADEMECUM CLÍNICO DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO. 9 Edición. EL ATENEO; 2001. p. 173.
4. Ranitidine Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 5). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/ranitidine.html>
5. Goodman Gilman A. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 12 Edición. McGraw-Hill Interamericana, S. A. de C. V; 2012. p. 1313, 1314.
6. Moro M. Farmacología de las Secreciones Gastrointestinales. VELÁZQUEZ - Farmacología Básica y Clínica. 18 Edición. Editorial Médica PANAMERICANA.; 2008. p. 574.
7. Flórez J. Farmacología de la Secreción Gastrointestinal y de la Ulceración Mucosa Digestiva. FARMACOLOGÍA HUMANA. 5 Edición. MASSON, SA.; 2008. p. 872, 873.
8. S. Tomás Vecina. Farmacología de los Antiulcerosos. 14. 2002;6, 7.
9. Katzung B. FÁRMACOS QUE REDUCEN LA ACIDEZ INTRAGÁSTRICA. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. 11 Edición. MCGRAW-HILL LANGE; p. 1069, 1070.
10. Sean C Sweetman. Antisecretory drugs. MARTINDALE: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition. © Pharmaceutical Press; 2009. p. 1766, 1767.
11. Feldman M, Burton ME. Histamine2-Receptor Antagonists. *N Engl J Med.* 1990 Dec 13;323(24):1672–80.
12. Castro Barrio M, Frades Cancela M, Martínez Gordillo N. Hepatitis colestásica por ranitidina. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria.* 2007 Jan;14(1):54.
13. International Medical Texts. Guía de Clasificación Teratogénica FDA. TEVA PHARMACEUTICALS; 2012.
14. Euclides Martínez-Hernández, Osvaldo Garrido-Acosta. Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. 2013;80(1):41–53.
15. R J Elwood, P J Hildebrand, J W Dundee, P S Collier. Ranitidine influences the uptake of oral midazolam. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Jun;15(6):743–5.
16. G. Jonderko, K. Jonderko, C. Marcisz, A. Kotulska. Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of (125I) levothyroxine administered orally. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1992 Sep;13(5):391–4.
17. Estabilidad de la ranitidina y la tiamina en las soluciones de nutrición parenteral. *Nutrition.* 1997 Jun;13(6):vi.

SALBUTAMOL/ALBUTEROL

CLASIFICACIÓN ATC:	R03AC02 – R03CC02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Agonistas Beta-2 adrenérgicos de acción corta (SABA)
NOMBRES COMERCIALES:	AIRMAX®, BENYLAN®, CIPLABUTOL®, SACRUSYT®, VENTILAN®
PRESENTACIÓN:	INH 100 µg/puff (Inhalación). JAR 2 mg/5 mL (0,4 mg/mL). TAB 4 mg.

DOSIS:

Adultos, VO: 2 – 4 mg/6 – 8 h (TAB o COMP), 5 – 10 ml/6 – 8 h (JAR). Adultos mayores, VO: Inicialmente se recomienda comenzar el tratamiento con dosis de 2 mg/6 – 8 h (comprimidos) o 5 ml/6 – 8 h (formas líquidas), aumentando la dosis si fuera necesario. Niños, VO: Niños mayores de 12 años: 2 – 4 mg/6 – 8 h (comprimidos), 5 – 10 ml/6 – 8 h (formas líquidas). Niños de 6 – 12 años: 2 mg/6 – 8 h (comprimidos), 5 ml/6 – 8 h (formas líquidas). Niños de 2 – 5 años: 1 – 2 mg/6 – 8 h (comprimidos), 2,5 – 5 ml/6 – 8 h (formas líquidas).

Las guías GINA versión 2014¹⁸ (Manejo y prevención de asma en adultos y niños de más de 5 años), indican las siguientes pautas posológicas referentes a los SABA, prototipo salbutamol:

Los SABA inhalados son el medicamento de elección para un alivio rápido de los síntomas asmáticos y la broncoconstricción incluido tanto las exacerbaciones agudas como el pretratamiento a asma inducida por el ejercicio.

En el paso 1 de la guía de manejo siempre deberá utilizarse un SABA según la necesidad del paciente.

En el paso 2 se aconseja la administración del SABA junto a Corticosteroide inhalado (ICS) a dosis bajas regulares.

En el paso 3 y 4, los SABA aparecen a necesidad y la terapia central se basa en Agonistas B-Adrenérgicos de acción prolongada (LABA) + ICS.

Exacerbaciones agudas en atención primaria: Salbutamol 4 – 10 puff o inhalaciones (cámara de inhalación), cada 20 min/1 h

A necesidad o pre-ejercicio (15 min antes): 2 – 4 puff o inhalaciones.

No se recomienda el uso sistémico de los SABA.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El salbutamol es un agonista relativamente selectivo por los receptores β -2 de acción corta (SABA), que origina una rápida broncodilatación, independientemente del calibre bronquial y del estímulo que cause la broncoconstricción. La unión al receptor adrenérgico β -2 da lugar a la estimulación de la adenilato-ciclasa, incrementando la producción del

18 Los SABA tipo salbutamol deben utilizarse tan solo según necesidades y con la menor dosis y frecuencia de uso necesaria. El documento resumido de las recomendaciones en su versión en español se encuentra disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_Spanish2014.pdf

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

segundo mensajero AMPc, que inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye los niveles intracelulares de calcio, con la consiguiente relajación muscular. Además de sus efectos directos sobre el músculo liso bronquial, el salbutamol parece oponerse a la liberación de mediadores espasmogénicos e inflamatorios, tales como histamina, leucotrienos y PGD4 desde los mastocitos, y acetilcolina desde las terminaciones nerviosas colinérgicas. También parece estimular el aclaramiento mucociliar. Al igual que otros agonistas β -2 adrenérgicos, el salbutamol no inhibe la actividad de macrófagos y eosinófilos pulmonares, por lo que sólo es activo en la fase inicial de la crisis asmática, siendo muy limitada su eficacia en la fase tardía, caracterizada más por inflamación e hiperreactividad bronquial.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	VO 50%
Metabolismo:	Hidrolizado por esterases en tejidos y sangre a colterol (compuesto activo). El fármaco también se metaboliza al conjugado salbutamol-4-'O-sulfato.
Volumen Aparente de Distribución:	3,4 L/Kg
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	1,6 h
Eliminación:	Aproximadamente el 72% de la dosis inhalada se excreta en la orina en 24 horas, el 28% como fármaco inalterado y el 44% como metabolito.

RAM DESTACADAS:

Las reacciones adversas del salbutamol suelen ser una prolongación de su propia actividad farmacológica y del agonismo beta-adrenérgico. La frecuencia e intensidad dependen del paciente, siendo más probables en niños pequeños, de la dosis administrada y de la vía de administración, mostrándose la vía oral más propensa a las reacciones adversas que cualquier otra vía. Muy Frecuentes (>10%): Temblor, Ansiedad. Frecuentes: Taquicardia, hipokalemia, arritmias, aumento de la contractibilidad cardíaca e hipertrofia miocárdica, fibrilación auricular, extrasístoles y QT prolongado. Poco frecuentes: Expectoración productiva. Muy raras: Taquifilaxia, dismenorrea, Neutropenia. Es importante tener en cuenta que el uso de este medicamento puede generar pruebas de dopaje positivas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Producen fuerte broncodilatación al combinarlo junto con antagonistas muscarínicos (Ipratropio, tiotropio y glicopirronio) y agonistas β -2 adrenérgicos (Salmeterol, terbutalina, formoterol). Puede producir una broncoconstricción grave en asmáticos que usen beta bloqueadores no cardioselectivos, por antagonismo. También interactúa con xantinas, glucocorticoides, diuréticos, glucósidos digitálicos, laxantes de uso prolongado, produciendo hipokalemia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de riesgo en el embarazo. Los agonistas adrenérgicos administrados por vía oral o parenteral podrían dar lugar a relajación de la musculatura uterina e inhibición en el parto por acción sobre receptores β -2, de forma que se han empleado para evitar partos prematuros durante el tercer trimestre. El salbutamol se ha empleado con frecuencia en

madres lactantes sin haberse encontrado hasta el momento efectos secundarios en el niño, pero se recomienda utilizar con precaución.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Mullane K. The increasing challenge of discovering asthma drugs. *Biochem Pharmacol*. 2011 Sep 15;82(6):586–99.
2. Albuterol Sulfate Monograph for Professionals - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://www.drugs.com/monograph/albuterol-sulfate.html>
3. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
4. Patiño NM. *Farmacología medica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana; 2008. 994 p.
5. Ducharme FM, Zemek R, Gravel J, Chalut D, Poonai N, Laberge S, et al. Determinants Of Oral corticosteroid Responsiveness in Wheezing Asthmatic Youth (DOORWAY): protocol for a prospective multicentre cohort study of children with acute moderate-to-severe asthma exacerbations. *BMJ Open* (Internet). 2014 Apr 5 (cited 2014 Nov 4);4(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987727/>
6. Lin EM. *Pharmacotherapy in Common Allergic Diseases. Multidisciplinary Approaches to Allergies* (Internet). Springer Berlin Heidelberg; 2012 (cited 2014 Nov 5). p. 251–66. Available from: http://link.springer.com.bd.univalle.edu.co/chapter/10.1007/978-3-642-31609-8_14
7. Alonso Carbonell L, García Milian AJ, López Puig P, Yera Alos I. Comparación de la aceptabilidad de dos propolentes del salbutamol spray: Ciudad de La Habana, enero-marzo, 2009. *Rev Cuba Farm*. 2010 Sep;44(3):336–45.
8. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Aug;23(4):257–67.
9. Albuterol (Internet). (cited 2014 Nov 7). Available from: <http://druginfosys.com/Drug.aspx?drug-Code=652&drugName=Albuterol&type=1>
10. Rang HP. RANG Y DALE, *Farmacología Student Consult*, 6a ed. Elsevier España; 2008. 845 p.
11. Cazzola M, Matera MG. Tremor and β_2 -adrenergic agents: Is it a real clinical problem? *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb;25(1):4–10.
12. Smith FG, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous β_2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jan 27;379(9812):229–35.
13. Cros C, Brette F. Functional subcellular distribution of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in rat ventricular cardiac myocytes. *Physiol Rep* (Internet). 2013 Aug (cited 2014 Nov 4);1(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834995/>
14. Pérez-Schindler J, Philp A, Hernandez-Cascales J. Pathophysiological relevance of the cardiac β_2 -adrenergic receptor and its potential as a therapeutic target to improve cardiac function. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1–3):39–47.
15. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Feb;26(1):112–20.

SERTRALINA

CLASIFICACIÓN ATC:	N06AB06
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidepresivo – Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)
NOMBRES COMERCIALES:	AURASERT®, DOMINIUM®, INOSERT®, LESEFER®, PANDOMIL®, RELASEZ®, RELMAR®, RELAFAR®, RETRALIN®, SERLANE®, SEROLUX®, SERTRANQUIL®, SETRAX®, SOSSER®, ZEROTRAL®, ZO-LOFT®
PRESENTACIÓN:	TAB 50 y 100 mg

DOSIS:

Adultos: Depresión: 50 mg/24 h, incrementar si es necesario cada semana 50 mg. Dosis máxima, 200 mg/día. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): Inicialmente 50 mg/24 h, incrementar si es necesario cada semana 50 mg. Dosis máxima, 200 mg/día. Trastorno de pánico y trastorno por estrés postraumático (TEP): Inicialmente 25 mg/24 h. Incrementar la dosis a 50 mg una vez al día después de 1 semana. Si se requiere incrementar la dosis, debe hacerse escalonadamente con aumentos de 50 mg a intervalos de no menos de una semana. Dosis máxima: 200 mg/día.

Niños y adolescentes¹⁹: Se ha establecido la seguridad y eficacia de sertralina en pacientes pediátricos y adolescentes (6 – 17 años) con TOC. De 13 a 17 años: inicial, 50 mg/día. De 6 a 12 años, 25 mg/día e incrementar 50 mg/día tras 1 semana. En caso de no obtener respuesta, las dosis pueden incrementarse de 50 en 50 mg hasta un máximo de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50 mg con el fin de evitar una dosis excesiva.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Sertralina es un ISRS de administración oral. Es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina, pero con efectos muy débiles sobre la recaptación de norepinefrina y dopamina; tampoco tiene afinidad significativa sobre receptores adrenérgicos, colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, o para benzodicepinas; tampoco inhibe la MAO. Su acción se centra sobre el transportador de serotonina presináptico umentando la disponibilidad de la serotonina en la hendidura sináptica. Durante el uso agudo, los ISRS aumentan la estimulación de la serotonina en los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} y en los autorreceptores terminales. El uso crónico conduce a la desensibilización tanto del receptor 5-HT_{1A} como

¹⁹ Los estudios clínicos han demostrado que sertralina es superior a placebo en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM), sin embargo, en población pediátrica, adolescentes y adultos jóvenes con TDM, sertralina puede generar empeoramiento de la depresión, cambios en el comportamiento, e ideación suicida, aumentando así el riesgo de suicidio; no obstante, en mayores de 24 años los estudios no muestran incremento en dicho riesgo. Fuente: Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746–58.

de autorreceptores terminales. El efecto clínico general de mejoría en el estado de ánimo y disminución de la ansiedad se relaciona con los cambios adaptativos en la función neuronal por el incremento de la neurotransmisión serotoninérgica. Al igual que con otros agentes antidepressivos, varias semanas de tratamiento pueden ser necesarias antes de que se observa un efecto clínico (periodo de latencia farmacológico: 2 – 3 semanas).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	45%, aumenta un 25% al consumirse con alimentos.
Metabolismo:	Hepático. La sertralina se somete a N-desmetilación catalizada principalmente por: CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6. Sertralina es sustrato e inhibidor de CYP.
Volumen Aparente de Distribución:	20 L/Kg. Presenta elevada unión a proteínas plasmáticas (98% - albúmina y glucoproteína α 1-ácida)
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	24 h
Eliminación:	Prácticamente no se detecta en la orina sertralina sin metabolizar, si bien en las heces se recupera entre el 12 y 14% de la dosis administrada.

RAM DESTACADAS:

Muy Frecuentes (>10%): Insomnio o somnolencia. Frecuentes (1 – 10%): anorexia, constipación, diarrea, boca seca, náuseas y vómito, disfunción sexual y disminución de la libido, empeoramiento clínico y aumento del riesgo de suicidio al inicio del tratamiento, agitación, hiperglicemia, aumento de peso y resistencia a la insulina. Poco frecuentes: Reacciones alérgicas, falla hepática y cirrosis, síndrome serotoninérgico, hiponatremia y anorexia. Raros: síndrome de abstinencia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Sertralina como inhibidor de citocromos aumenta las concentraciones de lamotrigina y ácido valproico produciendo fatiga, confusión y sedación, por lo cual es importante disminuir las dosis de ambos medicamentos. El uso concomitante de sertralina con ASA, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Junto con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) producen síndrome serotoninérgico. Puede presentarse hiponatremia, por coadministración de diuréticos o en casos de depleción de volumen plasmático.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. En los recién nacidos cuyas madres han tomado ISRS durante las últimas etapas del embarazo pueden aparecer: insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertensión, hipotensión, somnolencia y dificultad para dormir. La sertralina se excreta con la leche materna. Se recomienda suspender la lactancia o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Nov;9(11):1495–505.
2. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Jul;151(6):737–48.
3. Sertraline: Drug Uses, Dosage & Side Effects - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/sertraline.html>
4. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology* 13 E. McGraw-Hill Education; 2014. 1216 p.
5. Mancino MJ, McGaugh J, Chopra MP, Guise JB, Cargile C, Williams DK, et al. Clinical Efficacy of Sertraline Alone and Augmented With Gabapentin in Recently Abstinent Cocaine-Dependent Patients With Depressive Symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Apr;34(2):234–9.
6. Dadić-Hero E, Ružić K, Grahovac T, Graovac M, Palijan TZ, Sepić-Grahovac D. Allergic reactions--outcome of sertraline and escitalopram treatments. *Psychiatr Danub*. 2011 Mar;23(1):120–2.
7. DrugBank, editor. Sertraline (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01104>
8. Li CH, Pollock BG, Lyketsos CG, Vaidya V, Drye LT, Kirshner M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Sertraline Treatment in Alzheimer's Disease Patients: The DIADS-2 Study. *J Clin Pharmacol* (Internet). 2013 Feb (cited 2014 Nov 10);53(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604147/>
9. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline Is Metabolized by Multiple Cytochrome P450 Enzymes, Monoamine Oxidases, and Glucuronyl Transferases in Human: An in Vitro Study. *Drug Metab Dispos*. 2005 Feb 1;33(2):262–70.
10. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep 1;58(3):521–90.
11. Demolis J. Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Sep;42(3):394–7.
12. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
13. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD006117.
14. Zhang B, Hao Y, Jia F, Li X, Ren Y, Zhou P, et al. Sertraline and periodic limb movements during sleep: an 8-week open-label study in depressed patients with insomnia. *Sleep Med*. 2013 Dec;14(12):1405–12.
15. Sechter D, Troy S, Rioux P. A double blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in out patient. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996 Jun;6, Supplement 3:124–5.
16. Rang HP. *RANG Y DALE, Farmacología + Student Consult*, 6a ed. Elsevier España; 2008. 845 p.
17. Isaac R, Boura-Halfon S, Gurevitch D, Shainskaya A, Levkovitz Y, Zick Y. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Inhibit Insulin Secretion and Action in Pancreatic β Cells. *J Biol Chem*. 2013 Feb 22;288(8):5682–93.
18. Butler MC, Di Battista M, Warden M. Sertraline-induced serotonin syndrome followed by mirtazapine reaction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):1128–9.
19. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 1998 Apr 1;7(2):163–5.
20. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2011 Nov 8;183(16):1835–43.

SILDENAFIL

CLASIFICACIÓN ATC:	G04BE03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Vasoactivos para disfunción eréctil - Inhibidores de Fosfodiesterasa-5 (PDE5)
NOMBRES COMERCIALES:	DISEREC®, DYNA-SEX®, EJERTOL®, ELEBRA®, EREFIL®, ERILIN®, EROXIM®, GELPIN®, LASFIL®, LYSTO LIPOSPRAY®, MAXERIL®, NOFALL®, PAROLEX®, PENIMAX®, PLASIDIUM®, PLENIFIL®, RENAFIL®, REVATIO®, SILDELIFE®, SINFER®, TEMPLE®, VAROFIL®, VIAGRA®, VIGRADINA®
PRESENTACIÓN:	TAB 25, 50 y 100 mg. SOL Spray 12,5 mg/aplicación.

DOSIS:

Disfunción eréctil VO: Inicial 50 – 100 mg/1 h antes de la relación sexual; mantenimiento: 25 – 100 mg una vez al día a necesidad. En pacientes >65 años se recomienda 25 mg/día. SOL Spray: VO o SL: 2 disparos (25 mg) – 4 disparos (50 mg) 1 h antes de la relación sexual. Hipertensión arterial pulmonar: VO: 20 mg 3 veces al día. IV: 2,5 – 10 mg en bolo hasta tres veces al día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Sildenafil es el primero de los inhibidores específicos de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), enzima responsable de la degradación de GMP cíclico en los cuerpos cavernosos del pene. La erección en parte está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales nerviosas y células endoteliales (fase vascular), que a su vez estimula la síntesis de GMP cíclico en las células musculares lisas. El GMP cíclico causa la relajación del músculo liso y aumento del flujo sanguíneo en el cuerpo cavernoso con la consiguiente erección. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) por sildenafil mejora la función eréctil mediante el aumento de la cantidad de GMP cíclico. Para su acción debe haber estimulación sexual (fase central de la erección). Los efectos suelen aparecer a la hora y pueden durar hasta 4 h. El medicamento se desarrolló inicialmente como vasodilatador para coronariopatía.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	90%
Metabolismo:	Hepático vía CYP, siendo la más importante la CYP3A4, aunque también participa la CYP2C9. El desmetilmetabolito activo participa en un 20% en la efectividad clínica del fármaco, siendo posteriormente metabolizado a compuestos inactivos.
Volumen Aparente de Distribución:	1,5 L/Kg
Vida Media (T ½):	4 h
Eliminación:	Heces 80% y renal 13%

RAM DESTACADAS:

Muy Frecuentes (<10%): hipotensión y cefalea. frecuentes: dispepsia, alteraciones visuales (discromatopsia), congestión nasal, epistaxis, priapismo. Poco frecuentes: hipoxemia, disfunción hepática, edema, hiperemia. Muy raras: ototoxicidad e hipoacusia, infarto medular espinal, melanoma, retinitis pigmentaria. Cardiovasculares: Frecuentes: RUBORIZACION. Poco frecuentes: PALPITACIONES, TAQUICARDIA. Raras: hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Junto con los Nitratos pueden producir hiperemia en la piel, e hipotensión muy marcada. Al usar junto con furosema se potencian los efectos ototóxicos. Aumentan las concentraciones de sildenafil en presencia de inhibidores de citocromos como macrólidos, azoles, estatinas y agentes antiretrovirales (Ketoconazol, Eritromicina y Saquinavir). Junto con abloqueadores se produce hipotensión ortostática. Disminuyen las concentraciones de Sildenafil los inductores de citocromos: Carbamazepina, Rifampicina y Barbitúricos.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Sildenafil no es un medicamento indicado de manera usual para la población femenina sin embargo es considerado categoría B de riesgo en embarazo. No existen datos de excreción en la leche humana, la recomendación de la FDA es evitar su consumo en esta etapa.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf
2. Sildenafil (oral) medical facts from Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/mtm/sildenafil.html>
3. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology 13 E. McGraw-Hill Education; 2014. 1216 p.
4. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):502–9.
5. Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? Eur Respir Rev. 2013 Sep 1;22(129):217–26.
6. Vachery J-L, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. Br J Clin Pharmacol. 2011 Feb;71(2):289–92.
7. Hatzimouratidis K. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: an overview of the clinical evidence. Clin Interv Aging. 2006 Dec;1(4):403–14.
8. DrugBank, editor. Sildenafil (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00203>
9. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional; 2011. 2107 p.
10. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2008 Jul 1;32(1):198–209.
11. Maxted AP, Hill A, Davies P. Oral Sildenafil as a Rescue Therapy in Presumed Acute Pulmonary Hypertensive Crisis. Pediatrics. 2013 Feb 1;131(2):e626–8.

12. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar 1;63(3):775–82.
13. Wirostko BM, Tressler C, Hwang L-J, Burgess G, Laties AM. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. *BMJ (Internet).* 2012 (cited 2014 Nov 7);344. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283528/>
14. Freitas VM de, Menezes FG de, Antonialli MMS, Nascimento JWL. Use of phosphodiesterase-5 inhibitors by college students. *Rev Saúde Pública.* 2008 Oct;42(5):965–7.
15. Hill KD, Tunks RD, Barker PCA, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Fleming GA, et al. Sildenafil exposure and hemodynamic effect after stage II single-ventricle surgery. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2013 Jul;14(6):593–600.
16. Huber BC, von Ziegler F, Bamberg F, Franz W-M, Becker A. Cardiac arrest associated with sildenafil ingestion in a patient with an abnormal origin of the left coronary artery: case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Aug 8;11:49.
17. Skeith L, Yamashita C, Mehta S, Farquhar D, Kim RB. Sildenafil and furosemide associated ototoxicity: consideration of drug-drug interactions, synergy, and broader clinical relevance. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Thérapeutique Popul Pharamcologie Clin.* 2013;20(2):e128–31.
18. Walden JE, Castillo M. Sildenafil-Induced Cervical Spinal Cord Infarction. *Am J Neuroradiol.* 2012 Mar 1;33(3):E32–3.
19. Li W-Q, Qureshi AA, Robinson K, Han J. Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014 Jun;174(6):964–70.
20. Rang HP. RANG Y DALE, *Farmacología.* Student Consult, 6a ed. Elsevier España; 2008. 845 p.
21. Blaise S, Hellmann M, Roustit M, Isnard S, Cracowski J. Oral sildenafil increases skin hyperaemia induced by iontophoresis of sodium nitroprusside in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 2010 Jul;160(5):1128–34.

SUCRALFATO

CLASIFICACIÓN ATC:	A02BX02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antiulceroso – Citoprotector gástrico
NOMBRES COMERCIALES:	ALSUCRAL®, ANTEPSIN®, DIP®, SUGASTRIN®
PRESENTACIÓN:	TAB 500 y 1000 mg, TAB masticable 500 mg, TAB masticable 1g, SUSP 20 g/100 mL (1 g/5 mL).

DOSIS:

Adultos: VO: 1 g, 1 h antes de las comidas o 2 h después de las comidas y antes de acostarse. Debe tomarse con el estómago vacío y nunca con antiácido en el transcurso de 30 minutos después de una dosificación. Dosis máxima: 8 g/día. En el manejo de úlcera péptica el tratamiento usualmente se realiza por máximo 8 semanas. Dosis pediátrica: No se ha demostrado su seguridad o eficacia.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

A diferencia de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina (Ranitidina – Famotidina), el sucralfato no afecta a la secreción gástrica de ácido. Se trata de una sal básica de aluminio sumado a sacarosa sulfatada que en medio ácido se polimeriza y origina una pasta viscosa que se adhiere a las proteínas del cráter ulceroso, tapizándolo y protegiéndolo de la acción corrosiva del jugo gástrico durante aproximadamente 6 h; además se une a la bilis y a la pepsina. Sucralfato puede tener efectos citoprotectores adicionales, que incluyen estimulación de la producción local de prostaglandinas, de óxido nítrico y factor de crecimiento epidérmico. Estudios preclínicos demostraron tras el consumo del medicamento, activación de los macrófagos localizados en la mucosa y estimulación de la secreción de bicarbonato y moco; sin embargo, sucralfato no debe promoverse como antiácido.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	El medicamento no sufre absorción relevante (<1%) debido a que fue concebido con efecto local. Se ha descrito <u>raramente</u> elevación de aluminio plasmático asociado al consumo del medicamento.
Metabolismo:	No aplica.
Volumen Aparente de Distribución:	No aplica.
Vida Media (T _{1/2}):	No determinada.
Eliminación:	Debido a su limitada absorción, la mayor parte (90%) se elimina mayoritariamente con las heces en forma inalterada a las 48 horas. La fracción absorbida en forma de sulfato de sacarosa y de aluminio se elimina inalterada con la orina.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de sucralfato son leves y transitorios. El 4 – 5% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso, aunque raramente se ven obligados a suspender el tratamiento. Las reacciones adversas más características son: Frecuente (1 – 10%): estreñimiento. Raras: diarrea, náusea, molestias gástricas, sequedad en la boca, dolor de espalda, vértigos, mareos y erupciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, dolor de espalda, cefalea y somnolencia.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Al formar una capa viscosa en el estómago puede inhibir la absorción de otros medicamentos, entre los que se incluyen, fenitoína, teofilina, norfloxacin, digoxina. Su uso concomitante con antiácidos que contienen aluminio puede provocar una intoxicación por aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría B de riesgo en el embarazo. En caso de ser necesaria su utilización, se recomienda utilizarlo por el período mínimo que sea necesario. Se ignora si el sucralfato es excretado en cantidades significativas con la leche materna, y sus posibles efectos sobre el lactante. Aunque su absorción sistémica es muy baja, y la cantidad esperada que se excrete en leche materna es mínima. Uso precautorio.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Martínez Hernández E, Garrido Acosta O. Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. Rev Hosp Jua Mex. 2013;41:53.
2. Alfonso RG. Drogas gastrointestinales y Hepáticas. Remington Farmacia. 20a ed. Panamericana; p. 1441.
3. Nagashima R. Mechanisms of action of sucralfate. J Clin Gastroenterol. 1981;3(Suppl 2):117–27.
4. Isaza M. CA, Isaza M. G, Fuentes G. J, Marulanda M. T, Buriticá A. OC. Sistema Digestivo. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta edición. Celsus; p. 174–8.
5. Invima. Invima (Internet). Consulta de datos. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
6. Hernandez AG (DRT). Interacciones entre fármacos y nutrientes. Tratado de Nutrición: Nutrición Clínica. Ed. Médica Panamericana; 2010. p. 350.
7. Donald ABL. MedlinePlus, Sucralfato. (Internet). Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a681049-es.html>
8. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Sucralfate. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease. Drugs. 1984 Mar;27(3):194–209.
9. Laurence LB, John SL, Keith LP. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Undécima. p. 973–4.
10. Sendra ÁPS. FARMACOLOGÍA CLÍNICA. Álvaro Pau Sánchez Sendra; 2014. 280 p.
11. Vademecum.es (Internet). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-sucralfato-a02bx02>
12. Lorenzo MG, Pedro LF. Farmacología de las secreciones gastrointestinales. Farmacología Basica y Clinica.

TAMOXIFENO

CLASIFICACIÓN ATC:	L02BA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antineoplásico – Modulador de receptores de estrógenos
NOMBRES COMERCIALES:	NOLVADEX®, BILEM®, TAMOBLAS®, ONCOTAMOX®, TAXUS®
PRESENTACIÓN:	TAB 10 y 20 mg

DOSIS:

Tratamiento de cáncer metastásico de mama en mujeres y hombres: VO: 20 – 40 mg día. Dosis > 20 mg deben darse cada 12 h. Reducción de incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo: 20 mg día/5 años. Paliativo para cáncer de mama: 10 – 20 mg día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE o SERM). Actúa como antiestrógeno en tejido mamario y estrogénico (agonista parcial) en tejidos no mamaros (endometrio, hueso, hígado y sistema de coagulación), produciendo proliferación endometrial, aumento de la densidad mineral ósea por aumento de TGF-B, modificación favorable del perfil de lípidos sanguíneos disminuyendo los niveles de colesterol total, LDL, lipoproteína y aumento de algunos factores de coagulación y de antitrombina III. No posee actividad androgénica. Bloquea los receptores estrogénicos en los tumores cuyo crecimiento es estrógeno-dependiente e inhibe el crecimiento tumoral. Genera un efecto inhibitor de la unión del estrógeno a su receptor específico nuclear. Estudios clínicos han mostrado algún beneficio en los tumores receptor estrógeno-negativo, lo cual puede indicar otros mecanismos de acción. El uso posoperatorio (mastectomía – cuadrantectomía) de tamoxifeno se justifica en relación a la reducción del riesgo anual de recurrencia de cáncer que puede alcanzar hasta un 40 %.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>80%
Metabolismo:	Hepático vía hidroxilación, desmetilación y conjugación, dando lugar a diferentes <u>metabolitos activos</u> , entre los cuales el principal es el 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Sustrato de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas activas de endoxifeno requieren la presencia de alelos funcionales CYP2D6. Este citocromo es <u>altamente polimórfico</u> con más de 100 variantes descritas hasta el momento, de esta manera, la presencia o no de alelos funcionales en los pacientes objeto de tratamiento, determinará la respuesta al medicamento.
Volumen Aparente de Distribución:	0,2 L/Kg. Unión a proteínas plasmáticas: 99%.

Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 4 – 7 h. Para el metabolito activo: 14 días.
Eliminación: Heces (90%)

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (1 – 10%): Síntomas vasomotores (“Bochorno”), depresión, atrofia vaginal, prurito vulvar, dermatitis vulvar, irregularidades menstruales, pérdida del cabello, náuseas y vómito. Aumenta en dos veces el riesgo de carcinoma endometrial y en 2 – 3 veces el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. A dosis alta disminuye la agudeza visual y favorece la formación de cataratas.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Se presentan niveles plasmáticos disminuidos por: rifampicina. Incremento efecto anti-coagulante con: warfarina. Riesgo de efectos tromboembólicos con: agentes citotóxicos. En combinación con inhibidor de aromatasa (como terapia adyuvante) no ha mostrado mayor eficacia en comparación con tamoxifeno solo.

RESTRICCIONES DE USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo en el embarazo: D. Se ignora si el tamoxifeno es excretado con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos en los lactantes, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Tamoxifen Información Española De la Droga (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: http://www.drugs.com/mtm_esp/tamoxifen.html
2. Zanchetta JR, Talbot JR. Osteoporosis Parte II. Osteoporosis: fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento. Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 353–7.
3. Tamoxifeno. PR Vademécum: medicamentos de uso en Colombia. Licitelco; 2006.
4. Carlos A. IM, Gustavo IM, Jesualdo FG, Olga C. Buriticá A. Sistema endocrino Y metabolismo. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta. p. 359–60.
5. Invima. Consulta de datos de productos. (Internet). Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
6. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Tamoxifen (By mouth) - National Library of Medicine (Internet). PubMed Health. (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0012290/>
7. Vademecum.es. Tamoxifeno (Internet). Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-tamoxifeno-l02ba01>
8. Sef, Bayarri SE de F, Matorras Weinig, Hernández Hernández, Molero. Farmacología de los agentes inductores y estimuladores de la ovulación. Tratado de Reproducción Humana para Enfermería. Ed. Médica Panamericana; p. 273.
9. Tamoxifeno. Aspectos Farmacogenéticos en el tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno. Fundación Tejerina; p. 23–37.
10. Marsh S, McLeod HL. Pharmacogenetics and oncology treatment for breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2007 Feb;8(2):119–27.
11. Terapia hormonal para el cáncer de seno (Internet). National Cancer Institute. (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/terapia-hormonal-seno>

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

12. Pérez L, Moreno González, Leza, Lizasoain Hernández, Moro Sánchez, Portolés, Fernández PL. Estroides sexuales, anabolizantes y anticonceptivos. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; p. 660–3.
13. Patiño NM. Sistema endocrino. Medical Pharmacology. Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 416.
14. Herrero GH, Gonzalez AM (COL), Garcia FZ (COL), Chavarino AP (COL). Capítulo 5. Mecanismo general de acción de los fármacos. Tratado de Medicina Farmacéutica / Treatise on Pharmaceutical Medicine. Ed. Médica Panamericana; 2010. p. 57.
15. Laurence LB, John SL, Keith LP. Hormonas y sus antagonistas. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Undécima.
16. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Fármacos que actúan a nivel endocrino. Farmacología: texto y atlas. Ed. Médica Panamericana; 2010. p. 236.
17. Devlin TM. Regulación de la expresión génica. Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas. Reverte; 2004. p. 358.
18. Vázquez JI de A, Falcón MLS, Molina JSS. Farmacología de las hormonas sexuales femeninas. Farmacología práctica: para las diplomaturas en ciencias de la salud (enfermería, fisioterapia, podología) con autoevaluación. Ediciones Díaz de Santos; 2002. p. 335.
19. Vademecum, Tamoxifeno. (Internet). Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t004.htm>

TAMSULOSINA

CLASIFICACIÓN ATC:	G04CA02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antagonistas de los receptores alfa-1A adrenérgicos
NOMBRES COMERCIALES:	OMNIC®, PROSLOSIN®, SECOTEX®, TAMSULON®, URIMAX®, URIPUR®
PRESENTACIÓN:	CAP 0,2 y 0,4 mg

DOSIS:

Hiperplasia prostática benigna: VO, 0,4 mg/día, 30 minutos después de la misma comida cada día; la dosis puede incrementar 2 a 4 semanas después a 0,8 mg una vez al día en personas que no responden al tratamiento inicial. Si la terapia se suspende o se interrumpe por varios días, reiniciar con 0,4 mg una vez al día. Expulsión de cálculos ureterales: VO 0,4 mg/ día hasta lograr expulsión. En los estudios no fueron incluidos pacientes con cálculos >10 mm. Un primer ciclo terapéutico de 0,2 mg podría ser considerado para el manejo de litiasis ureteral inferior. Síntomas de obstrucción del tracto urinario inferior: 0,4 mg una vez al día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La tamsulosina es un antagonista de los receptores α -1A adrenérgicos en la próstata. El tono del músculo liso en la próstata esta mediado por los receptores α -1A adrenérgicos, por lo cual su bloqueo conduce a la relajación del músculo liso en el cuello de la vejiga y en la próstata, causando una mejora del flujo de la orina y la disminución de los síntomas de la hipertrofia prostática benigna. Se han identificado al menos tres subtipos de receptores adrenérgicos alfa, cuya distribución varía según el tejido considerado. En la próstata humana, al menos del 70% de estos receptores son del tipo alfa-1A. La mayor especificidad y $T_{1/2}$ del medicamento ha desplazado el uso de prazosina.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	>90%. La biodisponibilidad en condiciones de ayunas es un 30% mayor que cuando se suministra con alimentos.
Metabolismo:	Se metaboliza extensamente a través de las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% se excreta en la orina sin cambios. Antes de la excreción renal, los metabolitos de tamsulosina son conjugados ampliamente a glucurónido o sulfato. El metabolismo hepático se realiza vía CYP3A4 (Mayor) y CYP2D6 (Menor).
Volumen Aparente de Distribución:	0,25 L/Kg. Unión a proteínas 98%.
Vida Media ($T_{1/2}$):	5 – 15 h
Eliminación:	Orina (76%, <10% como fármaco inalterado); heces (21%).

RAM DESTACADAS:

>10%: Cardiovascular: Hipotensión ortostática. Sistema nervioso central: cefalea (19% a 21%), mareo (15% a 17%). Genitourinario: Priapismo, problemas eyaculatorios (8% a 18%). Infecciones de vía urinaria (9% a 11%). Respiratorio: Rinitis (13% a 18%). 1% a 10%: Cardiovascular: Dolor torácico (4%). Sistema nervioso central: Somnolencia (3% a 4%), insomnio (1% a 2%), vértigo ($\leq 1\%$). Endocrino y metabólico: Pérdida de la libido (1% a 2%). Gastrointestinal: Diarrea (4% a 6%), náusea (3% a 4%). Oftalmológico: Visión borrosa ($\leq 2\%$). Respiratorio: Faringitis (5% a 6%), tos (3% a 5%), sinusitis (2% a 4%). <1%: Epistaxis, dermatitis exfoliativa, reacción de hipersensibilidad, hipotensión, síndrome de iris flácido intraoperatorio, palpitaciones.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4 o CYP2D6: Se debe evitar la combinación, ya que pueden aumentar concentraciones de tamsulosina: Amiodarona, cafeína, claritromicina, clotrimazol, clozapina, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, lidocaína, metronidazol, paroxetina, verapamilo. Antagonistas alfa-1: El uso concomitante de antagonistas alfa-1 puede resultar en un efecto antihipertensivo aditivo. Debe evitarse combinar tamsulosina con antagonistas alfa-1: prazosina y terazosina. Con inductores fuertes de CYP3A4: Pueden incrementar el metabolismo de sustratos de CYP3A4. Se debe considerar modificar la terapia. Bloqueadores beta: Pueden aumentar el efecto hipotensor de los antagonistas alfa-1, lo que puede llevar a una mayor probabilidad de generar hipotensión ortostática. Inhibidores de la PDE5 (Fosfodiesterasa 5): Pueden incrementar el efecto hipotensivo de los antagonistas alfa-1. Iniciar primero con un fármaco, y después, iniciar el segundo con las dosis más bajas posibles. Se debe monitorizar durante la terapia concomitante y si surgen reacciones de hipotensión, considerar modificar la terapia: Vardenafilo, sildenafilo. Agonistas alfa/Beta: Pueden antagonizar el efecto vasodilatador de los bloqueadores alfa-1. Agonistas alfa-1: Pueden antagonizar el efecto vasodilatador de los bloqueadores alfa-1. Bloqueadores de canales de calcio: incremento del efecto hipotensivo de los bloqueadores de canales de calcio. Interacciones con alimentos: El ayuno incrementa la biodisponibilidad de tamsulosina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA: No aplica.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. ATC/DDD Index - Tamsulosin (Internet). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04CA02
2. Fossler MJ, Collins DA, Thompson MM, Nino A, Bianco JJ, Chetty D. Pharmacokinetic bioequivalence studies of a fixed-dose combination of tamsulosin and dutasteride in healthy volunteers. Clin Drug Investig. 2014 May;34(5):335–49.
3. Access Medicine. Tamsulosin (Internet). Access Medicine. (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/drugs.aspx?gbosID=131984>
4. DrugBank, editor. Tamsulosin (Internet). DrugBank. 2014 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00706>
5. Robertson D, Biaggioni I. Chapter 10. Adrenoceptor Antagonist Drugs. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 12e (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=55821437>

6. Westfall TC, Westfall DP. Chapter 12. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=16661344>
7. UptoDate. Tamsulosin: Drug information. (Internet). Uptodate. (cited 2014 Oct 11). Available from: http://www.uptodate.com/contents/tamsulosin-drug-information?source=search_result&search=tamsulosina&selectedTitle=1~32
8. Tamsulosin - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/tamsulosin.html>
9. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado J, et al. Capítulo 2. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. Fundamentos de farmacología en terapéutica Sexta edición. Sexta edición. Celsus; 2014.
10. Oesterling JE. Benign Prostatic Hyperplasia — Medical and Minimally Invasive Treatment Options. *N Engl J Med*. 1995 Jan 12;332(2):99–110.
11. Schafers RF, Fokuhl B, Wasmuth A, Schumacher H, Taguchi K, de Mey C, et al. Differential vascular α 1-adrenoceptor antagonism by tamsulosin and terazosin. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jan;47(1):67–74.
12. Choi JH, Hwa JS, Kam SC, Jeh SU, Hyun JS. Effects of Tamsulosin on Premature Ejaculation in Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *World J Mens Health*. 2014 Aug;32(2):99–104.
13. Bird ST, Delaney JAC, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* (Internet). 2013 (cited 2014 Nov 10);347. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817852/>
14. Lee JK, Jeong CW, Jeong SJ, Hong SK, Byun S-S, Lee SE. Impact of Tamsulosin on Ureter Stone Expulsion in Korean Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Korean J Urol*. 2012 Oct;53(10):699–704.
15. Cha WH, Choi JD, Kim KH, Seo YJ, Lee K. Comparison and Efficacy of Low-Dose and Standard-Dose Tamsulosin and Alfuzosin in Medical Expulsive Therapy for Lower Ureteral Calculi: Prospective, Randomized, Comparative Study. *Korean J Urol*. 2012 May;53(5):349–54.
16. Cárdenas JIC, Samacá Y, Hernández CE, Cataño JGC, Ruiz JG. Utilidad de la tamsulosina en el manejo de la retención urinaria aguda secundaria a hipertrofia prostática benigna. *Urol Colomb*. 2008;17(1):3.
17. Parrilla Ruiz FMM, Aguilar Cruz I, Cárdenas Cruz D, Cárdenas Cruz A. Manejo urgente de la retención aguda de orina en hombres. *Aten Primaria*. 2013 Nov;45(9):498–500.
18. Tamsulosin. *React Wkly*. 2011 Jul 30;(1362):29–29.
19. Flach AJ. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009 Dec;107:234–9.
20. Facio F, Kashiwabusch R, Nishi Y, Leao R, McDonnell P, Burnett A. Benign prostatic hyperplasia. Clinical treatment can complicate cataract surgery. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2010 Oct;36(5):563–70.
21. Prata TS, Palmiero P-M, Angelilli A, Sbeity Z, De Moraes CGV, Liebmann JM, et al. Iris Morphological Changes Related to Alpha-1 Adrenergic Receptor Antagonists: Implications for Intraoperative Floppy Iris Syndrome. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):877–81.
22. Solá Uthurry N. Guía de interacciones de medicamentos 2011 (Internet). España: Ediciones Mayo; 2011 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10559734>
23. Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;72(2):247–56.

TEOFILINA

CLASIFICACIÓN ATC:	R03DA04
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Metilxantinas, inhibidor no selectivo de la enzima fosfodiesterasa (IPDE).
NOMBRES COMERCIALES:	TEOLIXIR®, TEOLIXIR Retard®
PRESENTACIÓN:	CAP, CAP Retard 125, 200 y 300 mg. Elixir 80 mg/15 mL

DOSIS:

Debido a las grandes variaciones plasmáticas del medicamento, la dosificación debería ser monitorizada e individualizada (Farmacocinética clínica). El objetivo del tratamiento será mantener los niveles de teofilina entre 10-20 µg/mL. Fumadores. Requieren dosis mayores que los no fumadores por la aceleración de la eliminación. Ancianos. Las personas mayores necesitan menores dosis que los adultos debido a la eliminación más lenta.

Adultos: VO: En pacientes sin tratamiento previo se recomienda administrar 5 – 6 mg/Kg; por otra parte, cuando el paciente haya sido tratado previamente con teofilina y no presente síntomas de sobredosis, se recomienda administrar 2 – 3 mg/Kg. Las CAP de liberación retardada se deben ingerir enteras con la ayuda de un vaso de agua. La dosis diaria se dividirá en dos tomas, separadas por unas 12 h. En la siguiente tabla se muestran las dosis máximas recomendadas del medicamento.

CONDICIÓN O CUADRO CLÍNICO	POSOLOGÍA MÁXIMA RECOMENDADA
No fumadores	11 mg/Kg/24 h
Fumadores	15 mg/Kg/24 h
Insuficiencia cardíaca, cor-pulmonale y edema agudo de pulmón	7 mg/Kg/24 h
Insuficiencia hepática	5 mg/Kg/24 h
Insuficiencia hepática y cardiaca	2 mg/Kg/24 h
Niños de 12 – 16 años	13 mg/Kg/24 h
Niños de 9 – 12 años	18 mg/Kg/24 h
Niños de 1 – 9 años	21 mg/Kg/24 h
Pacientes mayores de 65 años	9,5 mg/Kg/24 h

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

El mecanismo de acción de la teofilina no se ha aclarado totalmente. Se supone que la teofilina inhibe la fosfodiesterasa (especialmente su isoenzima PDE3 y en menor medida PDE4), lo que genera broncodilatación debido al aumento de las concentraciones tisulares de AMPc; esto a su vez, estimula catecolaminas para promover lipólisis, glucogenólisis, gluconeogénesis y liberación de epinefrina a partir de células de la médula suprarrenal. Además, la teofilina suprime la respuesta de las vías respiratorias a los estímulos. Otro mecanismo de acción descrito es el antagonismo hacia los receptores de adenosina a dosis terapéuticas, el cual se ha relacionado más con los efectos adversos. Además de sus

efectos broncodilatadores, la teofilina exhibe también propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	98%
Metabolismo:	Hepático. Sustrato de CYP1A2 (Mayor), CYP2C9 (Menor), CYP2D6 (Menor), CYP2E1 (Mayor), CYP3A4 (Mayor). Inhibidor de CYP1A2 (Débil). La biotransformación se lleva a cabo a través de la desmetilación a 1-metilxantina y 3-metilxantina e hidroxilación. 1-metilxantina es más hidroxilado, por la xantina oxidasa. Alrededor del 6% de la dosis de teofilina es N-metilado a cafeína. La cafeína y el 3-metilxantina son los únicos metabolitos de teofilina con actividad farmacológica.
Volumen Aparente de Distribución:	0,3 – 0,7 L/Kg. 40 % de unión a albúmina.
Vida Media (T $\frac{1}{2}$):	Variable en relación a la edad, la función hepática, la función cardiaca, las enfermedades pulmonares y la historia de tabaquismo: 4 – 18 h.
Eliminación:	Orina. La excreción renal de teofilina sin cambios en recién nacidos asciende a alrededor del 50% de la dosis, en comparación con el 10% en niños mayores de tres meses y adultos.

RAM DESTACADAS:

La frecuencia de presentación de las reacciones adversas no ha sido definida. Las siguientes son las principales: Sistema nervioso central: Dolor de cabeza, hiperactividad (En niños), insomnio, inquietud, convulsiones, estado epiléptico (No convulsivo). Endocrino y metabólico: Hipercalcemia (Con hipertiroidismo concomitante). Gastrointestinales: Náuseas, reflujo o agravamiento de úlcera, vómitos. Genitourinario: Disuria (En varones de edad avanzada con prostatismo). Neuromuscular y esquelético: Tremor. Renal: Diuresis (Transitoria).

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Adenosina: Teofilina bloquea los receptores de adenosina, lo que puede llevar a que se requieran dosis más altas de adenosina para lograr el efecto deseado. Considerar modificación de la terapia. Alcohol: Una gran dosis de alcohol (3 ml/Kg de whiskey) disminuye aclaramiento de teofilina por 24 horas, lo que puede llevar a un incremento de hasta el 30% en la concentración sérica de teofilina. Se recomienda monitorizar terapia. Carbamazepina: Incrementa el aclaramiento de teofilina por inducción de la actividad de enzimas microsomales, lo que puede llevar a un decremento de hasta el 25% de las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda modificar terapia. Ciprofloxacina: Disminuye el aclaramiento de teofilina por inhibición del CYP1A2, lo que puede llevar a un aumento de hasta el 40% de las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda modificar terapia. La ciprofloxacina puede inducir toxicidad por parte de la teofilina. Diazepam: Las benzodiacepinas aumentan las concentraciones de adenosina del SNC, un potente depresor del SNC, mientras que la

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

teofilina bloquea los receptores de adenosina, lo que puede llevar a que se necesiten mayores dosis de diazepam para producir el nivel deseado de sedación. La interrupción de la teofilina sin reducción de la dosis de diazepam puede resultar en depresión respiratoria. Se recomienda modificar terapia. Inhibidores de CYP1A2 (Fuertes): Puede disminuir el metabolismo de sustratos del CYP1A2. Se recomienda modificar terapia. Inductores de CYP3A4 (Fuertes): Puede aumentar el metabolismo de sustratos de CYP3A4. Se recomienda considerar una alternativa para uno de los medicamentos que interactúan. Algunas combinaciones pueden estar contraindicadas específicamente. Consulte el etiquetado del proveedor primario. Considere modificación de terapia. Otras xantinas como cafeína: Efecto aditivo. Se contraindica en consumidores compulsivos de bebidas cafeinadas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Se ha descrito taquicardia, agitación, irritabilidad, náuseas y vómitos en neonatos cuyas madres emplearon teofilina durante el embarazo, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de teofilina en estos niños. La Academia Americana de Pediatría considera a la teofilina compatible con la lactancia materna. Las madres lactantes deben recibir la dosis mínima posible para controlar los síntomas, y se aconseja que utilicen preparados Retard, que den lugar a concentraciones plasmáticas menores y más estables.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. ATC/DDD Index - Theophylline (Internet). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DA04
2. Beaudoin M-S, Graham TE. Methylxanthines and human health: epidemiological and experimental evidence. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(200):509–48.
3. DrugBank, editor. Theophylline (Internet). DrugBank. 2013 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00277>
4. Access Medicine. Theophylline (Internet). Access Medicine. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/drugs.aspx?gbosID=132006>
5. Barnes PJ. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e* (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=16671685>
6. Olson KR. Chapter 149. Theophylline. In: Olson KR, editor. *Poisoning & Drug Overdose, 6e* (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=55982895>
7. Gresham C, Brooks DE. Chapter 186. Methylxanthines and Nicotine. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, et al., editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7e* (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=6376898>
8. Theophylline - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/theophylline.html>
9. UpToDate. Theophylline: Drug information (Internet). UpToDate. Available from: http://www.uptodate.com/contents/theophylline-drug-information?source=search_result&search=theophylline&selectedTitle=1~150
10. Biomédica Colombiana. Productos según la clasificación ATC - CUM. Teofilina (Internet). Biomédica Colombiana. Available from: http://www.biomedicacolombiana.com/productos/todopro.php?pageNum_Recordset1=883&totalRows_Recordset1=14901
11. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Internet). 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>

12. Barnes PJ. Chapter 254. Asthma. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=9127709>
13. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chapter 260. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e (Internet). New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=9128463>
14. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention | Documents / Resources | GINA (Internet). (cited 2014 Nov 11). Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/1>
15. Albertson TE, Sutter ME, Chan AL. The Acute Management of Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* (Internet). 2014 Sep 12 (cited 2014 Nov 11); Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-014-8448-5>
16. Dreyse D J, Silva D F, Díaz P O, Borzone T G, Lisboa B C. Beneficios clínicos y funcionales de agregar teofilina a la terapia inhalatoria con broncodilatadores de acción corta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Médica Chile*. 2005 Oct;133(10):1211–9.
17. Zhang W-H, Zhang Y, Cui Y-Y, Rong W-F, Cambier C, Devillier P, et al. Can β 2-adrenoceptor agonists, anticholinergic drugs, and theophylline contribute to the control of pulmonary inflammation and emphysema in COPD?: Anti-inflammatory properties of bronchodilators. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Feb;26(1):118–34.
18. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado J, et al. Capítulo 4. SISTEMA RESPIRATORIO. *Fundamentos de farmacología en terapéutica* Sexta edición. Sexta edición. Celsus; 2014.
19. Solá Uthurry N. Guía de interacciones de medicamentos 2011 (Internet). España: Ediciones Mayo; 2011 (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10559734>
20. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):521–6.

TRAMADOL

CLASIFICACIÓN ATC:	N02AX02
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Analgésico opioide débil
NOMBRES COMERCIALES:	TRAMAL®, TRAMAL GOTAS®, TRAMACONTIN 150®, TRAMACONTIN 400®, ADOLONTA®, TRAMAL LONG®, TRAMASINDOL®, SINTRAL®, TRADOL LONG®, TRAVEX®, COMBINACIONES A DOSIS FIJAS (CDF) CON ACETAMINOFÉN: DAMATRA®, FASTFEN®, ZALDIAR®
PRESENTACIÓN:	CAP 50 mg. TAB de liberación prolongada 100, 150, 200, 300 y 400 mg. SOL Inyectable 50 mg/mL, 100 mg/2 mL. Gotas 100 mg/mL. CDF: TAB 37,5 mg Tramadol + 325 mg Acetaminofén.

DOSIS:

Adultos: VO: CAP 50 – 100 mg cada 4 – 8 h. TAB de liberación prolongada 100 a 300 mg una vez al día o cada 12 h. Gotas: 8 – 22 gotas cada 4 – 6 h. Parenteral: SOL Inyectable 50 a 100 mg cada 6 h IV, SC o IM. Infusión IV: 12 – 14 mg/h. Rectal: 100 mg cada 8 – 12 h. Inicia su efecto 1 h después de la administración oral. Dosis máxima 600 mg día. Niños: 1 – 1,5 mg/Kg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Agonista débil de los receptores MOR (análogo sintético de la codeína) con afinidad de 1/6000 en comparación con la morfina. Los receptores opiáceos se encuentran acoplados a los receptores para proteínas G funcionando como moduladores positivos o negativos de la transmisión sináptica a través de las proteínas G que activan proteínas efectoras. Los agonistas de los receptores opiáceos reducen el AMPc intracelular inhibiendo la adenilato-ciclase que, a su vez, modula la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P, la dopamina, la acetilcolina y la noradrenalina. El resultado final es la inhibición del estímulo nociceptivo. El tramadol es eficaz como adyuvante para aliviar el dolor en osteoartritis en combinación con AINES. La Organización Mundial de la Salud clasifica el tramadol en el peldaño II (dolor moderado) de la escala para el manejo del dolor. El tramadol es eficaz en el dolor post-operatorio pero no puede ser utilizado como adyuvante de la anestesia debido a sus propiedades sedantes y a la alta incidencia de depresión respiratoria post operatoria observada en algunos casos. Una importante contribución a los efectos analgésicos, pero también a sus efectos adversos, es el bloqueo de la recaptación de las aminas sinápticas, parecido al que ocasionan los inhibidores de la monoaminoxidasa.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	68%
Metabolismo:	Hepático por CPY2D6 y CPY3A4 a un metabolito activo (o-desmetilado) es 2 a 4 veces más potente

Juan Manuel Pérez Agudelo

que el fármaco original. Vía CYP2D6 puede presentar importante variabilidad.

Volumen Aparente de Distribución: 2.7 L/Kg. 20% de unión a proteínas plasmáticas.

Vida Media (T $\frac{1}{2}$): 4,5 – 7,5 h

Eliminación: Renal. 30% de la dosis es excretada en la orina sin cambios.

RAM DESTACADAS:

Frecuentes (>10%): Náusea, vómito, mareo, xerostomía, sedación, cefalea, estreñimiento, depresión respiratoria, convulsiones o exacerbaciones de las mismas en personas con factores predisponentes. Al igual que otros opioides puede producir dependencia física, abuso, adicción y síndrome de abstinencia. Poco frecuentes: Se ha reportado en intoxicaciones casos de hipoglicemia grave, patrón de Brugada en el ECG. Precaución: En pacientes diabéticos, ya que la presencia de alteraciones hepáticas puede producir cambios en el metabolismo del medicamento y acumular su concentración, llevando al desarrollo de reacciones adversas más frecuentemente. Sus efectos son reversibles con la Naloxona.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Aumento de depresión sobre el SNC con sedantes tipo barbitúricos, alcohol, benzodiazepinas, neurolépticos y anestésicos generales. No debe utilizarse en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) tales como: fluoxetina, escitalopram, paroxetina, u otros fármacos que reducen el umbral convulsivo. Metadona reduce su capacidad analgésica. El uso concomitante con anticolinérgicos, aumenta el riesgo de problemas gastrointestinales.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: Categoría C de la FDA. Parto y alumbramiento: Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria, generalmente, sin importancia clínica. El uso de este medicamento antes o durante el parto, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. A causa de que la seguridad de tramadol en niños y neonatos no ha sido evaluada, el fármaco no se recomienda para medicación preoperatoria obstétrica o para analgesia postparto en madres lactantes.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica (ya viene preparada la ampolla)

ADMINISTRACIÓN:

VO – IV – IM – SC – IR (Puede ser errática). Diluir la dosis prescrita en 500 mL de solución y administrar preferentemente a un ritmo de 30 – 60 mL/hora.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica (ya viene preparada la ampolla)

Diluido: La solución inyectable puede diluirse para infusión continua, es estable 24 h a temperatura entre 3 – 5 °C y a temperatura ambiente.

REFERENCIAS

1. Madhusudhan SK. Novel analgesic combination of tramadol, paracetamol, caffeine and taurine in the management of moderate to moderately severe acute low back pain. *J Orthop.* 2013;10(3):144–8.
http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anexo:C%C3%B3digo_ATC_N02&oldid=64916130
2. Jesús F. Farmacología Humana. 3ª ED. Masson, S.A.; 1997. 1355 p.
3. Arango Á. Fundamentos de Medicina Manual, de Terapéutica. Décima Tercera 13a. ogipara Investigaciones Biológicas CIB; 2009. 594 p.
4. Isaza CA, Isaza G, Fuentes G J, Marulanda M T, Buritica A OC, Machado A JE, et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta. Celsus; 2013. 698 p.
5. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª ED. MacGraw Hill; 2011. 2035 p.
6. Szkutnik-Fiedler D, Balcerkiewicz M, Sawicki W, Grabowski T, Grześkowiak E, Mazgalski J, et al. In vitro - in vivo evaluation of a new oral dosage form of tramadol hydrochloride--controlled-release capsules filled with coated pellets. *Acta Pol Pharm.* 2014 Jun;71(3):469–75.
7. Khandave SS, Sawant SV, Joshi SS, Bansal YK, Kadam SS. Comparative bioequivalence studies of tramadol hydrochloride sustained-release 200 mg tablets. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:367–74.
8. Dooney NM, Sundararajan K, Ramkumar T, Somogyi AA, Upton RN, Ong J, et al. Pharmacokinetics of tramadol after subcutaneous administration in a critically ill population and in a healthy cohort. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:33.
9. Saracoglu KT, Saracoglu A, Cakar K, Fidan V, Ay B. Comparative study of intravenous opioid consumption in the postoperative period. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov.* 2012 Mar;156(1):48–51.
10. Dos Santos TOD, Estrela TG, de Azevedo VLF, de Oliveira OEC, Oliveira G, Figueiredo G da S. Intravenous and subcutaneous tramadol for inguinal herniorrhaphy: comparative study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010 Oct;60(5):522–7.
11. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación - Efectos de la infusión intravenosa continua de tramadol en la cirugía traumatológica de urgencia (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182009000300006
12. Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, Zulmi W. Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mol Diagn Ther.* 2007;11(3):171–81.
13. Zahari Z, Ismail R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):29–43.
14. Collier JK, Michalakas JR, James HM, Farquharson AL, Colvill J, White JM, et al. Inhibition of CYP2D6-mediated tramadol O-demethylation in methadone but not buprenorphine maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Nov;74(5):835–41.
15. Mugunthan N, Davoren P. Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2012 Dec;18(6):e151–152.
16. Cole JB, Sattiraju S, Bilden EF, Asinger RW, Bertog SC. Isolated tramadol overdose associated with Brugada ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2012 Aug;35(8):e219–221.
17. Lavasani H, Sheikholeslami B, Ardakani YH, Abdollahi M, Hakemi L, Rouini M-R. Study of the pharmacokinetic changes of Tramadol in diabetic rats. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci.* 2013;21(1):17.
18. Jia D-L, Ni C, Xu T, Zhang L-P, Guo X-Y. A small-dose naloxone infusion alleviates nausea and sedation without impacting analgesia via intravenous tramadol. *Chin Med J (Engl).* 2010 Jul;123(13):1695–8.
19. Cabrera J, Mancuso M, Cabrera-Fránquiz F, Limiñana J, Díez A. Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina en una solución para perfusión intravenosa. *Farm Hosp.* 2011 Mar;35(2):80–3.

TRAZODONA

CLASIFICACIÓN ATC:	N06AX05
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antidepresivo – Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)
NOMBRES COMERCIALES:	TRITTICO®
PRESENTACIÓN:	TAB 100 y 50 mg

DOSIS:

Adultos: Depresión: 50 – 100 mg/24 h. Dosis máxima 400 mg/día. Insomnio: 25 – 50 mg/noche, máximo mg noche. No se recomienda su uso rutinario en niños, adolescentes o adultos jóvenes.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Trazodona es un ISRS de acción moderada para manejo por vía oral. Se comporta como agonista 5-HT₁ y como antagonista serotoninérgico 5-HT₂, en función de la dosis. Durante su administración prolongada produce una regulación a la baja (down regulation) de receptores de serotonina. Carece de efectos sobre la recaptación de noradrenalina o dopamina y posee mínimo perfil anticolinérgico; sin embargo, bloquea los receptores H₁, los α ₁-adrenérgicos periféricos y los α ₂ centrales, dando lugar a una importante sedación e hipotensión ortostática. El efecto clínico general de mejoría en el estado de ánimo y disminución de la ansiedad se relaciona con los cambios adaptativos en la función neuronal por el incremento de la neurotransmisión serotoninérgica. Al igual que con otros agentes antidepresivos, varias semanas de tratamiento pueden ser necesarias antes de que se observa un efecto clínico (periodo de latencia farmacológico: 2 – 3 semanas). Se considera por lo tanto que su perfil general es antidepresivo e hipnótico.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	80%.
Metabolismo:	Hepático. Vía CYP3A4 se genera el metabolito activo m-clorofenilpiperazina. CYP2D6 es responsable del proceso de hidroxilación de la molécula. 20% del metabolismo se genera por fase II (conjugación).
Volumen Aparente de Distribución:	0,84 L/Kg. Presenta unión en un 94% a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T _{1/2}):	5 – 9 h
Eliminación:	70% por orina (metabolitos), 30% por heces.

RAM DESTACADAS:

Las RAM del medicamento son dosis-dependiente. Las reacciones son usualmente leves y aparecen con mayor frecuencia con dosis superiores a 200 mg/día. Muy Frecuentes

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

(>10%): somnolencia, vértigo, sequedad bucal, mialgias y confusión. Frecuentes (1 – 10%): hipotensión ortostática, taquicardia, priapismo. Raras <1%: Retención urinaria y reducción de la libido.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Con depresores del SNC como alcohol se presenta un fenómeno sinérgico. Con carbamazepina se ha descrito disminución del efecto antidepressivo por inducción metabólica. Puede incrementar los niveles séricos de digoxina y fluoxetina. Inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir): investigaciones in vitro han mostrado disminuciones significativas del metabolismo de la trazodona (sustrato del CYP3A4), con manifestaciones clínicas como náuseas, hipotensión y síncope.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. En los recién nacidos cuyas madres han tomado ISRS durante el último trimestre del embarazo puede aparecer síndrome de abstinencia. Trazodona se excreta en la leche humana; se recomienda suspender la lactancia.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. Wen B, Ma L, Rodrigues AD, Zhu M. Detection of Novel Reactive Metabolites of Trazodone: Evidence for CYP2D6-Mediated Bioactivation of m-Chlorophenylpiperazine. *Drug Metab Dispos.* el 28 de febrero de 2008;36(5):841–50.
2. Brunton L, Lazo J, Parker K. Farmacoterapia de la depresión y los trastornos de ansiedad. En: Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la TERAPEUTICA. 11th ed. McGraw-Hill; 2012. p. 248–61.
3. Júnior P, Ribeiro L, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr.* 201008;68(4):666–75.
4. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepressivos y otros medicamentos en pacientes colombianos. *Rev Colomb Psiquiatr.* 201304;42(2):162–6.
5. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;352:i65.
6. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270–88.
7. Chica-Urzola H y L. Trazodona en el trastorno del comportamiento del sueño MOR. *Rev Colomb Psiquiatr.* 201510;44(4):251–5.
8. Trazodone Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [citado el 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/trazodone.html>
9. Trazodone - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [citado el 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/trazodone.html>
10. Trazodone Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [citado el 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy/trazodone.html>
11. Cantarelli M da G, Marcolin MA. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. *Rev Psiquiatr Clín São Paulo.* 200600;33(6):329–36.
12. Machado A. JE, Cárdenas M. ML, Ramos R. A, Rodríguez F. M de L. Trazodona. En: *Farmacopendio.* 1a ed. Colombia: Celsus; 2015. p. 798.

TRIMETOPRIM – SULFAMETOXAZOL (TMS)

CLASIFICACIÓN ATC:	J01EE01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Antimicrobianos. TRIMETOPRIM: Inhibidor de la dihidrofolato reductasa. SULFAMETOXAZOL: Sulfonamida.
NOMBRES COMERCIALES:	BACTRIM®, SULFINAM-S®, SUPRIBAC®, TRISOLVAT®, VIBATRIN®, BACTRIM F®, SEPTRIM FORTE®, BACTRIM®, BACTRIM DS®, SEPTRA®, SEPTRA DS®.
PRESENTACIÓN:	TAB (trimetoprim + sulfametoxazol) 80 + 400 mg; 160 + 800 mg. SUSP oral 40 + 200 mg/5 mL; 80 + 400 mg; 160 + 800 mg/5 mL. SOL inyectable 80 + 400 mg/ml/5 mL.

DOSIS:

Adultos: VO: 80 + 400 mg – 160 + 800 mg de trimetoprim + sulfametoxazol respectivamente dos veces al día; IV 5 – 20 mg/Kg/día de trimetoprim dividido en dosis cada 6 – 12 horas. Infección del tracto urinario: VO: 160 mg + 800 mg/12 h durante 10 a 14 días; IV: infección grave: de 8 a 10 mg/Kg/día (trimetoprim) dividido por igual en 2 a 4 dosis cada 6, 8, o 12 h para un máximo de 14 días; dosis máxima recomendada es de 960 mg (trimetoprim)/día. La terapia antimicrobiana inmediata con Trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína o fosfomicina está indicada para la cistitis aguda en mujeres adultas. Diarrea del viajero: 160 mg – 800 mg VO cada 12 h durante 5 días. Niños (<12 años): 6 mg + 30 mg/Kg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

La CDF de trimetoprim/sulfametoxazol funciona como: Trimetoprim, bactericida, actuando sobre dos pasos distintos de la vía enzimática que termina en la síntesis de ácido tetrahidrofólico. Sulfametoxazol, bacteriostático que interfiere con la síntesis de ácido fólico en las bacterias susceptibles ya que es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación del ácido fólico a partir del PABA. El trimetoprim se une a la enzima dihidrofolato reductasa inhibiéndola competitivamente, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del dihidrofolato. El ácido tetrahidrofólico (THF) es la forma activa del ácido fólico sin el cual la bacteria no puede sintetizar timidina, lo que conduce a una interferencia en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas. Al actuar mediante estos dos mecanismos diferentes, la combinación Trimetoprim-sulfametoxazol es sinérgica frente a un gran número de bacterias. Tiene indicación en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, otitis, vías urinarias, tracto gastrointestinal, cutáneas y de tejidos blandos. Otras infecciones bacterianas: osteomielitis, toxoplasmosis, brucelosis aguda, nocardiosis, actinomicetoma, blastomicosis sudamericana, posiblemente combinado con otros antibióticos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad: 90%

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Metabolismo:	Hepático vía acetilación y conjugación a derivados glucorónidos. Se destaca la contribución en el metabolismo de CYP2C8 – 2C9.
Volumen Aparente de Distribución:	Debido a que la trimetoprim es más liposoluble que el sulfametoxazol, tiene un mayor volumen de distribución. Por ello se suele combinar 1 parte de trimetoprim con 5 partes de sulfametoxazol.
Vida Media (T ½):	Sulfametoxazol 10 h. Trimetoprim 8 – 11 h.
Eliminación:	Después de la administración oral, 50% - 60% de trimetoprim se excreta en la orina en 24 horas, aproximadamente el 80% de este sin metabolizar. El sulfametoxazol se elimina por la orina.

RAM DESTACADAS:

Más de 40 años de uso generalizado del medicamento ha proporcionado una gran oportunidad para identificar los muchos eventos adversos asociados con TMS. Aunque este fármaco es bien tolerado por muchos pacientes, se asocia con RAM potencialmente graves. La mayoría de estas asociaciones están soportadas sólo por los informes de casos y series de casos, pero algunos han sido objeto de estudios con voluntarios y estudios observacionales. Frecuentes (>10%): Náuseas, diarrea, cefalea, erupción. Poco frecuentes: Vómitos. Raras: Fotosensibilidad, glositis, estomatitis, hepatitis, hipoglucemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, eosinofilia, hiperpotasemia, hiponatremia. Muy raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, anorexia, pancreatitis, colitis asociada a los antibióticos, miocarditis, tos y disnea, infiltrados pulmonares, meningitis aséptica, depresión, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, acúfenos, vértigo, alucinaciones, nefritis intersticial, artralgia, mialgia, vasculitis y lupus eritematoso sistémico.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Se ha observado incremento en la incidencia de trombocitopenia con púrpura, cuando se administra simultáneamente con ciertos diuréticos (tiazidas). Igualmente puede ocasionar un incremento de los niveles sanguíneos de digoxina, especialmente en pacientes ancianos, por tanto se deben chequear los niveles séricos de digoxina. TMS Puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes tratados simultáneamente con warfarina. Puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína y puede potenciar el efecto de los medicamentos hipoglicemiantes. Se ha observado deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con TMS y ciclosporina después de trasplante renal, manifestado por el incremento de la creatinina sérica. Puede ocurrir aumento del sulfametoxazol sérico en pacientes que están recibiendo indometacina. Se han observado casos de pancitopenia en pacientes tratados con la combinación de TMS y metotrexato. Trimetoprim es un inhibidor del citocromo P450, concretamente del isoenzima CYP2C8. Por tanto, es susceptible de interactuar con sustratos de esta vía metabólica.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría de riesgo D según la FDA. No han sido reportados efectos en lactantes de madres consumidoras de TMS. El medicamento se considera compatible con la lactancia según la Academia Americana de Pediatría.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN:

El vial liofilizado (que contiene sulfametoxazol) debe ser reconstituido con el disolvente de la especialidad (que contiene trimetoprim).

ADMINISTRACIÓN: VO – IM – IV.

IV INTERMITENTE: diluir el vial preparado en 250 mL de solución, administrar en 60 – 90 min. En el caso de que la dosis prescrita corresponda a medio vial, diluir en 125 mL y si fueran 2 viales completos en 500 mL de SF o SG 5%. En el caso de que fuera necesaria una restricción de líquidos, el menor volumen en que se pueden diluir los 5 mL de un vial completo es en 150 mL de solución.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – RL – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: 24 h a temperatura ambiente.

Diluido: 6 h a temperatura ambiente.

REFERENCIAS

1. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2011 Nov 8;183(16):1851–8.
2. Alappan R, Buller GK, Perazella MA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in outpatients: is hyperkalemia a significant problem? *Am J Nephrol.* 1999;19(3):389–94.
3. Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Mar;36(3):164–7.
4. Sulfamethoxazole/trimethoprim, Bactrim, Septra: Drug Facts, Side Effects and Dosing (Internet). *MedicineNet.* (cited 2014 Nov 3). Available from: http://www.medicinenet.com/sulfamethoxazole_and_trimethoprim/article.htm
5. Sulfamethoxazole / Trimethoprim Dosage - *Drugs.com* (Internet). (cited 2014 Nov 3). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/sulfamethoxazole-trimethoprim.html>
6. Lobo ML, Esteves F, de Sousa B, Cardoso F, Cushion MT, Antunes F, et al. Therapeutic potential of caspofungin combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia: a pilot study in mice. *PLoS One.* 2013;8(8):e70619.
7. Fishman JA. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Jun;42(6):1309–14.
8. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014 Oct 22;312(16):1677–84.
9. Kalkut G. Sulfonamides and trimethoprim. *Cancer Invest.* 1998;16(8):612–5.
10. Gleckman R, Gantz NM, Joubert DW. Intravenous sulfamethoxazole-trimethoprim: pharmacokinetics, therapeutic indications, and adverse reactions. *Pharmacotherapy.* 1981 Dec;1(3):206–11.

VERAPAMILO

CLASIFICACIÓN ATC:	C08DA01
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Calcio antagonista no dihidropiridínico
NOMBRES COMERCIALES:	ISOPTIN®, ISOPTIN® SR, TARKA® SR, VECLORAN®, VERATAD®, VERALIDE®, VERAX®, VERAPAX®, VERAPRESS®, ZOSINCOL®
PRESENTACIÓN:	TAB – CAP 40, 80, 120, y 240 mg. SOL inyectable 5 mg/2 mL

DOSIS:

VO: Adultos. Hipertensión: dosis inicial 40 – 80 mg VO tres veces al día. TAB de liberación sostenida o Retard: dosis inicial: 120 – 180 mg por vía oral una vez al día en la mañana con comida. CAP de liberación sostenida: dosis inicial: 120 – 240 mg VO una vez al día por la mañana. Cefalea en racimos: VO: Dosis inicial: comprimidos de liberación inmediata: 80 mg por vía oral de 3 a 4 veces al día, comprimidos de liberación sostenida o cápsulas: 240 mg por vía oral una vez al día al acostarse, tabletas de liberación prolongada: 180 mg por vía oral una vez al día. Mantenimiento: La dosis puede ajustarse a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta clínica óptima. Profilaxis de Migraña: TAB liberación inmediata: 40 – 80 mg/8 h. TAB Retard: 240 mg una vez al día en la noche. Angina de pecho: TAB de liberación inmediata: 40 – 120 mg/8 h. TAB de liberación extendida: 180 mg una vez al día en la noche. Taquicardia supraventricular²⁰: IV: Dosis inicial: 2,5 – 5 mg, si no hay respuesta en 15 – 30 min: 5 – 10 mg cada 15 – 30 min hasta una dosis total máxima de 20 mg.

Dosis Inicial HTA	Mantenimiento	Dosis Máxima	POS
80 mg/8 h	360 mg/día	480 mg/día	SI

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Bloquea de canales de calcio dependientes de voltaje. Antihipertensivo, antiarrítmico y antianginoso. El verapamilo inhibe la entrada de calcio extracelular a través de las membranas de las células del miocardio y del músculo liso, así como en las células contráctiles y del sistema de conducción del corazón. Los niveles plasmáticos de calcio permanecen sin alterar. En el interior de las células, el verapamilo interfiere con la liberación del calcio intracelular que se almacena en el retículo sarcoplásmico. Los bloqueantes de canales de calcio son considerados agentes antiarrítmicos de tipo IV. Siendo que los canales de calcio se concentran especialmente en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, estos agentes se usan para disminuir la conducción del impulso eléctrico a lo largo del nodo AV, protegiendo así a los ventrículos de una taquiarritmia. Los canales de calcio también están presentes en el músculo liso que recubre los vasos sanguíneos. Al relajar el tono del músculo liso, los bloqueantes del canal de calcio dilatan los vasos sanguíneos. Los

²⁰ Fuente: Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Adult Advanced Cardiovascular Life Support American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 suppl 3):S729–S767.

bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo dilatan los vasos coronarios, lo que aumenta la cantidad de sangre que le llega al músculo cardíaco.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	40%
Metabolismo:	Hepático. Sufre alto metabolismo de primer paso a través de CYP3A4/5, 2C8 y 2C19. Actúa a la vez como sustrato e inhibidor de CYP3A4.
Volumen Aparente de Distribución:	1,1 L/Kg. 90 % de unión a proteínas plasmáticas.
Vida Media (T ½):	5 – 12 h (con dosis crónicas)
Eliminación:	70% se excreta en la orina y 16% en las heces; 3 – 4% se excreta sin cambios en la orina.

RAM DESTACADAS:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema cardiovascular. El 15-25% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. El verapamilo puede causar mareos, síncope o lipotimia debido a bradicardia o hipotensión. Otros efectos secundarios incluyen edema de las extremidades inferiores, erupción, dolor de cabeza, náuseas y estreñimiento. El verapamilo también puede causar pruebas hepáticas anormales que suelen volver a la normalidad con la interrupción de la medicación. Puede agravar la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con inadecuada función de su músculo cardíaco. Gastrointestinales: ESTREÑIMIENTO, es el efecto adverso más frecuente 7 – 30%, especialmente en ancianos. NAUSEAS, VOMITOS, ILEO PARALITICO, HIPERPLASIA GINGIVAL, DOLOR ABDOMINAL, malestar abdominal. - Cardiovasculares: 1 – 10% BRADICARDIA SINUSAL, PALPITACIONES, EDEMA MALEOLAR edema de tobillos, BLOQUEO CARDIACO DE PRIMER GRADO, BLOQUEO CARDIACO DE SEGUNDO GRADO, BLOQUEO CARDIACO DE TERCER GRADO, INSUFICIENCIA CARDIACA, pausa sinusal, HIPOTENSIÓN, crisis vasomotora.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

Beta-bloqueadores: mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia severa y bloqueo atrioventricular. El verapamilo inhibe la glicoproteína P y por tanto bloquea el metabolismo y la eliminación de digitálicos. Potenciación por betabloqueantes, cimetidina y quinidina. Disminuyen sus niveles/efectos el fenobarbital y la rifampicina. Aumenta los niveles o efectos de carbamazepina, nitratos, digoxina, bloqueantes neuromusculares, teofilina y ciclosporina.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría C de la FDA. Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, el verapamilo se ha usado a corto plazo en mujeres embarazadas como terapia frente a los efectos adversos cardíacos inducidos por agonistas beta-adrenérgicos usados en el parto prematuro, sin prolongar la duración del parto, incrementar la necesidad de fórceps u otras

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

intervenciones obstétricas y sin producir efectos adversos fetales. La Academia Americana de Pediatría considera el uso del verapamilo compatible con la lactancia materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN: No aplica.

ADMINISTRACIÓN: VO – IV.

IV Directa: administrar como mínimo en 2 – 3 min. Para reversión de fibrilación, taquicardia supraventricular paroxística, la dosis inicial se administra en bolo en 2 min. Perfusión intermitente: diluir la dosis en 100 – 250 mL del fluido y administrar en 30 a 60 min.

SOLUCIONES COMPATIBLES PARA DILUIR: SSN – DAD.

ESTABILIDAD:

Reconstituido: No aplica.

Diluido: La solución diluida debe ser utilizada inmediatamente.

REFERENCIAS

1. WHO collaborating centre for drug statistics methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C-08DA01.
2. Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá O, Machado J, et al. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Sexta ED. Colombia: Editorial medica CELSUS; p. 80–1; 86.
3. MedlinePlus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a684030-es.html#other-name>. 2014.
4. Verapamil Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 8). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/verapamil.html>
5. Hetterich N, Lauterbach E, Stürer A, Weilemann LS, Lauterbach M. Toxicity of Antihypertensives in Unintentional Poisoning of Young Children. *J Emerg Med*. 2014 Aug 1;47(2):155–62.
6. Tabur S, Oğuz E, Sabuncu T, Korkmaz H, Çelik H. The effects of calcium channel blockers on nephropathy and pigment epithelium-derived factor in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens*. 2014 Jul 22;1–7.
7. Smith G, McD Taylor D, Morgans A, Cameron P. Prehospital management of supraventricular tachycardia in Victoria, Australia: Epidemiology and effectiveness of therapies. *Emerg Med Australas*. 2014 Aug 1;26(4):350–5.
8. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, et al. Endovascular Treatment of Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 2010 Nov 1;31(10):1911–6.
9. Beck E, Sieber WJ, Trejo R. Management of cluster headache. *Am Fam Physician*. 2005 Feb 15;71(4):717–24.
10. Methaneethorn J, Chamnansua M, Kaewdang N, Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2014 Aug;2014:5711–4.
11. UAB News - In human clinical trial, UAB to test drug shown to completely reverse diabetes in human islets, mice (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.uab.edu/news/innovation/item/5508?+front-doornews>
12. Giannini AJ, Houser WL, Loiselle RH, Giannini MC, Price WA. Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry*. 1984 Dec;141(12):1602–3.
13. Giannini AJ, Taraszewski R, Loiselle RH. Verapamil and Lithium in Maintenance Therapy of Manic Patients. *J Clin Pharmacol*. 1987 Dec 1;27(12):980–2.
14. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc*. 1999 Oct;40(4):301–6.

Juan Manuel Pérez Agudelo

15. Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Wainer IW. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 May 1;47(5):545–52.
16. Katzung, Bertram G. *Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris*. *Basic & Clinical Pharmacology* (9 ED). McGraw-Hill 2007. pp. 274–277.
17. verapamil, Calan, Verelan, Isoptin: Drug Facts, Side Effects and Dosing (Internet). MedicineNet. (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.medicinenet.com/verapamil/article.htm>
18. Verapamil - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: <http://www.drugs.com/pro/verapamil.html>
19. Verapamil Drug Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 9). Available from: http://www.drugs.com/drug-interactions/verapamil-index.html?filter=3&generic_only=1
20. Isoptin SR (Verapamil Hydrochloride Tablet) Drug Information: Description, User Reviews, Drug Side Effects, Interactions - Prescribing Information at (Internet). RxList. (cited 2015 Feb 6). Available from: <http://www.rxlist.com/isoptin-drug.htm>

WARFARINA

CLASIFICACIÓN ATC:	B01AA03
GRUPO FARMACOLÓGICO:	Anticoagulantes orales. Cumarínicos. Antagonistas de la vitamina K
NOMBRES COMERCIALES:	COUMADIN®, CUMARIN®, WARCOK®, WARFAR®
PRESENTACIÓN:	TAB 2,5 y 5 mg

DOSIS:

La dosis del medicamento es altamente variable en relación a: indicación, condiciones interindividuales, dosis inicial o de mantenimiento, alteraciones hematológicas de base, polimorfismos genéticos, estado nutricional, albuminemia, pruebas de coagulación y uso concomitante de medicamentos. VO: Adultos, inicial: 2 – 5 mg una vez al día durante 48 – 72 h, a continuación, ajuste dosis de acuerdo con resultados del International Normalized Ratio (INR) y tiempo de protrombina (PT). Dosis de Mantenimiento: oscila entre 2 – 10 mg/día. Usualmente se pretende lograr un INR entre 2 – 3.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO:

Los cumarínicos interfieren con la síntesis de factores de coagulación mediante la inhibición de la subunidad C1 de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), reduciendo de este modo la regeneración de la vitamina K1 epóxido y su actividad biológica final. La warfarina actúa inhibiendo la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K, que incluyen los factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis ribosomal posterior de los factores de coagulación vitamina K dependientes. La vitamina K promueve la biosíntesis de restos de ácido γ -carboxiglutámico en las proteínas que son esenciales para su actividad biológica. Los precursores de estos factores requieren carboxilación de sus residuos de ácido glutámico para permitir que los factores de coagulación se unan a fosfolípidos superficiales en el interior de los vasos sanguíneos y endotelio vascular. La enzima que lleva a cabo la carboxilación del ácido glutámico es la gamma-glutamyl-carboxilasa. La reacción de carboxilación procederá sólo si la enzima carboxilasa es capaz de convertir una forma reducida de vitamina K (vitamina K hidroquinona) a la vitamina K epóxido al mismo tiempo. La vitamina K epóxido a su vez se recicla de nuevo a vitamina K y vitamina K hidroquinona por otra enzima, la vitamina K epóxido reductasa (VKOR). La warfarina inhibe la epóxido reductasa, disminuyendo así la disponibilidad de la vitamina K y la vitamina K hidroquinona en los tejidos, lo que inhibe la actividad de la glutamyl carboxilasa. Cuando esto ocurre, los factores de coagulación ya no son carboxilados en ciertos residuos ácido glutámico, y son incapaces de unirse a la superficie endotelial.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

Disponibilidad:	79 – 100%
Metabolismo:	Hepático. Se generan principalmente metabolitos inactivos. La forma S es tres veces más activa que la R, pero es eliminada más rápidamente. Este isómero es

metabolizado por las enzimas microsomales hepáticas a metabolitos hidroxilados inactivos (hidroxicumarinas) que son excretados en la bilis. En cambio, la forma R es metabolizada por enzimas solubles citosólicas y convertida a alcoholes de warfarina, los cuales son excretados en la orina y poseen mínima actividad anticoagulante. Entre las isoenzimas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo de la warfarina se incluyen: 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4. 2C9 probablemente es la principal isoenzima que modula su actividad anticoagulante in vivo. CYP2C9 presenta polimorfismos que le confieren disminución de actividad enzimática por lo que los niveles de warfarina generan aumento en la $T_{1/2}$ entre 30 y 300%.

Volumen Aparente de Distribución:	0,14 L/Kg. 99% de unión a albúmina.
Vida Media ($T_{1/2}$):	36 – 42 h
Eliminación:	Principalmente por metabolismo hepático, muy poca warfarina se excreta por el riñón sin cambios. Los metabolitos son eliminados finalmente en orina y parcialmente en heces.

RAM DESTACADAS:

La hemorragia es el efecto adverso más frecuente y grave (>10%). Potencialmente puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples factores, entre los que se encuentran la intensidad de la anticoagulación, la susceptibilidad del paciente, la edad (>75 años), la dieta y la medicación concomitante. Los signos, síntomas y gravedad variarán de acuerdo a la localización y grado o extensión de la hemorragia. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como parálisis, parestesia, dolor de cabeza, pecho, abdomen, músculos, mareos, falta de respiración, dificultad para respirar o tragar, hinchazón inexplicable, debilidad, hipotensión o shock inexplicable. Con menor frecuencia (<1%) se puede presentar riesgo de osteoporosis. Necrosis cutánea y gangrena, suele aparecer entre el tercer y octavo día de comenzar con el tratamiento y se asocia con déficit de proteína C o S.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA:

El aumento de los niveles de vitamina K en el cuerpo puede promover la coagulación y reducir la eficacia de la warfarina. Los alimentos ricos en vitamina K incluyen el hígado de res, brócoli, coles de Bruselas, col o repollo, col rizada, lechuga, hojas de mostaza, perejil, semillas de soja, espinaca, acelga, hojas de nabo y otras verduras de hoja verde. Moderado a altos niveles de vitamina K también se encuentran en otros alimentos como los espárragos, el aguacate, pepinillos, alverjas, té verde, aceite de canola, margarina, mayonesa, aceite de oliva y aceite de soja. Sin embargo, incluso los alimentos que no contienen mucha vitamina K en ocasiones pueden afectar la acción de la warfarina. La capacidad de interactuar con otros medicamentos, constituye una de las principales desventajas del uso de warfarina. Dentro de los medicamentos que potencian su acción se encuentran: amiodarona, esteroides anabólicos, ciprofloxacina, diltiazem, entacapone, eritromicina, fenofibrato, fluconazol,

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, AINES, propafenona, propranolol y sertralina. Medicamentos que inhiben su acción: barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina y trazodona. Otros antibióticos de amplio espectro pueden reducir la cantidad de flora bacteriana en el intestino, que hacen que disminuya en cantidades significativas la vitamina K1, potenciando así el efecto de la warfarina. Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: ácido nalidíxico, AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico, nimesulida, sulindaco), gemfibrozilo, miconazol y ácido valproico.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA:

Categoría X de la FDA. En caso de terapia anticoagulante imprescindible, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo. La Academia Americana de Pediatría considera a la warfarina compatible con la lactancia, ya que parece ser que no se excreta en leche materna.

PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN: No aplica.

REFERENCIAS

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Internet). 2013. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AA03
2. Quintero-González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Investig Clínica*. 2010 Jun;51(2):269–87.3.
4. Warfarin Dosage - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/dosage/warfarin.html>
5. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1633–52.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008 Jun 1;133(6_suppl):160S – 198S.
7. Freedman MD. Oral Anticoagulants: Pharmacodynamics, Clinical Indications and Adverse Effects. *J Clin Pharmacol*. 1992 Mar 1;32(3):196–209.
8. Coumadin Injection - FDA prescribing information, side effects and uses (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/pro/coumadin-injection.html>
9. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry (Mosc)*. 1978 Apr 18;17(8):1371–7.
10. Li T, Chang C-Y, Jin D-Y, Lin P-J, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004 Feb 5;427(6974):541–4.
11. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz H-J, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004 Feb 5;427(6974):537–41.
12. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet*. 1986 Dec;11(6):483–504.
13. Coumadin® (Internet). Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-02588-3>
14. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J*. 2006 Sep 19;7(2):99–111.
15. Trejo I. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos (Internet). 2004. Available from: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadric/v18n1/art14.pdf>
16. Garcia D, Crowther MA, Ageno W. Practical management of coagulopathy associated with warfarin. *BMJ*. 2010;340:c1813.

Juan Manuel Pérez Agudelo

17. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg.* 2000 Mar;87(3):266–72.
18. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 1999 Aug 9;159(15):1750–6.
19. Pilon D, Castilloux A-M, Dorais M, LeLorier J. Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 May 1;13(5):289–94.
20. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 23;166(2):241–6.
21. Warfarin and Alcohol / Food Interactions - Drugs.com (Internet). (cited 2014 Nov 10). Available from: <http://www.drugs.com/food-interactions/warfarin.html>
22. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. SYstematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1095–106.
23. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2007 Aug 14;177(4):369–71.

Sección II:

Tópicos selectos en farmacología



SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ATC DE SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS

La clasificación Anatómica – Terapéutica – Química (ATC) es un SISTEMA EUROPEO DE CODIFICACIÓN de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada fármaco le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica (resumen de las características del producto) del medicamento. La clasificación ATC se utilizó por vez primera en 1976, en un artículo que llevaba por título «Nordic Statistics on Medicines», 4 Años más tarde, en 1981, la Oficina Regional de la OMS para Europa recomendó emplear el sistema de clasificación ATC en todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos.

La clasificación ATC es un sistema de codificación farmacológica estructurado en cinco niveles, a saber:

1er nivel Anatómico: órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (14 grupos en total).

A	SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO
B	SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS
C	SISTEMA CARDIOVASCULAR
D	MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS
G	APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES
H	PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCL. HORMONAS SEXUALES
J	ANTIINFECIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO
L	AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES
M	SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
N	SISTEMA NERVIOSO
P	PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES
R	SISTEMA RESPIRATORIO
S	ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS
V	VARIOS

2º nivel: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.

3er nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.

4º nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto.

5º nivel: Nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa, identificado por un número de dos cifras.

Juan Manuel Pérez Agudelo

Cada nivel o categoría se distingue mediante una letra y un número o una serie de letras y números. En este sistema de clasificación, todos los preparados a base de un mismo y único fármaco reciben un código idéntico. Por ejemplo, todos los preparados a base de metformina sola reciben el código A10BA02:

Nivel	ATC	Descripción	
1	A	Tracto alimentario y metabolismo	Grupo anatómico principal
2	A10	Fármacos usados en diabetes	Subgrupo terapéutico
3	A10B	Fármacos hipoglucemiantes orales	Subgrupo farmacológico
4	A10B A	Biguanidas	Subgrupo químico
5	A10B A02	Metformina	Nombre de la sustancia farmacéutica (principio activo)

A petición de los usuarios del sistema ATC (laboratorios farmacéuticos, agencias reguladoras, investigadores), el Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística sobre Medicamentos (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) crea nuevas entradas en la clasificación ATC.

Fuente: Clasificación ATC en el sitio web de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Portalfarma.com, <<http://www.portalfarma.com/home.nsf>> (disponible en formato tabulado asimismo en [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000008.nsf/voDocumentos/97E26CB64806D67EC1256DEF0034E820/\\$File/CLASIFICACION%20GENERAL%20ATC%202003.xls](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000008.nsf/voDocumentos/97E26CB64806D67EC1256DEF0034E820/$File/CLASIFICACION%20GENERAL%20ATC%202003.xls))

CATEGORÍAS DE RIESGO FARMACOLÓGICO EN EL EMBARAZO

Categorías farmacológicas en embarazo según la FDA.

Categoría en embarazo A:

Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo para el feto por la utilización del fármaco en ninguno de los tres trimestres de la gestación. La posibilidad de peligro para el feto es remota.

Categoría en embarazo B:

No existen evidencias de riesgo en la especie humana. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes a una disminución en la fertilidad.

Categoría en embarazo C:

Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto 3

Categoría en embarazo D:

Existe evidencia de riesgo para el feto basada en datos de investigación, datos post-comercialización, registros de reacciones adversas o estudios en humanos, aunque los beneficios potenciales de su uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos probables en algunas situaciones.

Categoría en embarazo X:

Los estudios en animales o en humanos han demostrado anormalidades fetales y/o existe evidencia de riesgo al feto humano basado en los registros de reacciones adversas derivados de experiencias investigativas o mercadológicas y existen riesgos implicados al usarse el fármaco en mujeres embarazadas que claramente sobrepasan los beneficios potenciales. El uso del producto farmacéutico está contraindicado en aquellas mujeres que están o que pueden quedar embarazadas.

CRITERIOS DE BEERS

La pluripatología, el deterioro funcional y cognitivo sumado a los cambios fisiológicos derivados de la edad, un diferente comportamiento farmacocinético/farmacodinámico y una frecuencia superior de interacciones farmacológicas condicionan la utilización de los fármacos en las personas mayores; por lo tanto, representan un grupo de pacientes con alto riesgo de presentación de RAM.

Se ha establecido una asociación entre la prescripción inadecuada de medicamentos en ancianos y la presencia de morbimortalidad farmacoterapéutica incluyéndose entre las causas de RAM responsables de hospitalización junto a interacciones farmacológicas, interacciones fármacos y enfermedad concomitante e incumplimiento farmacoterapéutico.

Los criterios de Beers son el resultado de una revisión de la evidencia científica y posterior evaluación con el método Delphi por un panel de expertos, cuya última actualización en 2015 describe series de medicamentos que no deben ser utilizados en los adultos mayores y son de aplicación en el ámbito tanto de consulta externa como de hospitalización.

A continuación se muestra el listado de fármacos (drogas) de uso inapropiado en adultos mayores:

DROGA	Justificación	R	FR
Antiinflamatorios NO esteroideos Aspirina Diclofenac Ibuprofeno Ketorolaco Meloxicam Naproxeno Sulindaco piroxicam	Incrementan el riesgo de sangrado GI y ulcera péptica, sobre todo los adultos mayores de 75 años, que pueden usar en forma concomitante anticoagulantes o antiplaquetarios. Use con Inh de bomba de protones	evitar	fuerte
Anti colinérgicos Clorferinamina Ciproheptadina Dexclorfenidramina Difenhidramina Hidroxicina Agentes antiparkinsonianos Benztropina trihexifenidilo	Tienen afecto anticolinérgico alto, la depuración disminuye con a la edad, tienen alto riesgo de confusión , boca seca, constipación	evitar	fuerte
Antiespasmódicos Alcaloides de belladona Clordiazepoxido	Efecto altamente anti colinérgico Efectividad incierta solo en cuidados paliativos.	Evitar	fuerte
Antitombóticos dipiridamol	Puede causar hipotensión ortostatica ha alternativas más efectivas. Solo se usa para pruebas de stress cardiaco	evitar	fuerte
Nitrofurantoina	Potencial riesgo de toxicidad pulmonar perdida de su eficacia con una depuración menor de 60mil. min tiene inadecuadas concentraciones en orina.	evitar	fuerte
Bloqueadores alfa 1 prazocin	Alto riesgo de hipotensión ortostatica, no se recomienda de rutina en para la hipertensión alternativas superiores en su perfil riesgo beneficio.	Evitar	fuerte

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Antiarrítmicos Amiodarona Procainamida proaafenona	La amiodarona está asociada con enf tiroidea fibrosis pulmonar y prolongación del intervalo QT. Ajustar dosis DCcr y vigilancia EKG	Evitar	<i>fuerte</i>
Digoxina mas 125mg/d	En la falla cardiaca las altas dosis están asociadas con pobre beneficio clínico y alto riesgo de toxicidad por la disminución de la DC renal	evitar	<i>Fuerte</i>
Nifedipino de liberación inmediata(10mg)	Potencial riesgo de hipotensión riesgo de precipitar isquemia miocárdica	evitar	<i>Fuerte</i>
Espironolactona mas 25mg/d	En la Insuficiencia cardiaca puede provocar hiperkalemia su asociación con AINES, ECAS y suplementos de K. Limitar su uso en paciente con DCcr menor de 30ml/min	Evitar	<i>fuerte</i>
Tricíclicos Amitriptilina Clorimipramina imipramina	Tienen alto efecto anticolinérgico, sedación, hipotensión ortostática,	evitar	<i>Fuerte</i>
Anti psicóticos primera y segunda generación	Incrementan el riesgo de EVC y mortalidad en personas con demencia	evitar	<i>fuerte</i>

Benzodiacepinas Corta acción Alprazolam Lorazepma Triazolam Larga acción Clonazepam Diazepam flurazepam	Los adulto as mayores tiene una alta sensibilidad a las benzodiacepinas de vida media larga incrementan el riesgo de deterioro cognitivo, delirium, caídas y fracturas	Evitar	<i>fuerte</i>
Endocrinológicos Metiltestosterona Testosterona Estrógenos con o sin progestágenos Hormona de crecimiento	Potencialmente puede provocar problemas cardiacos, no en CA de próstata Solo en hipogonadismo Fuerte evidencia de efectos carcinogénicos de mama y endometrio, perdida de efecto cardioprotectores y protección cognitiva en mujeres viejas. Edema, artralgias, sx de túnel del carpo ginecomastia y hiperglucemia	Evitar Moderado evitar	<i>Débi</i> <i>Moderado.</i> <i>fuerte</i>

R: Recomendación. FR: Fuerza de la Recomendación.

Modificado de: Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571677/>

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS

A continuación se presenta el formato para el reporte de eventos adversos asociado al uso de medicamentos (FOREAM) promulgado por el INVIMA (Abril/2016).

1. Información del reportante																
Fecha de Notificación			Origen del reporte				Nombre de la Institución donde ocurrió el evento					Código PNF				
AAAA	MM	DD														
Nombre del reportante primario						Profesión del reportante primario			Correo electrónico institucional del reportante primario							
2. Información del paciente																
Fecha de Nacimiento del paciente			Edad del paciente en el momento del E.A.		Documento de Identidad del paciente					Iniciales del paciente	Sexo			Peso	Talla	
			Edad Años / Meses / Días		CC.	TI.	RC.	NUJP	Cod. Lab.		Otro	S/I	M	F	S/I	(Kg.)
AAAA	MM	DD	/	/												
Diagnóstico principal y otros diagnósticos:																
3. Información de los medicamentos																
Registre todos los medicamentos utilizados y marque con una "S" el (los) sospechoso(s), con una "C" el (los) concomitantes y con una "I" las interacciones.																
S/C/I	Medicamento (Denominación común, internacional o genérico)		Indicación		Dosis	Unidad de medida	Vía de administración	Frecuencia de administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización						
Información comercial del medicamento sospechoso																
Titular del registro sanitario					Nombre comercial					Registro sanitario			Lote			

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

4. Información del evento adverso					
Fecha de inicio del evento adverso		Evento adverso			
AAAA	MM	DD			
Descripción del evento adverso			<p style="text-align: center;">Desenlace del evento (Marcar con una X)</p> <input type="checkbox"/> Recuperado / Resuelto sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado / Resuelto con secuelas <input type="checkbox"/> Recuperando / Resolviendo <input type="checkbox"/> No recuperado / No resuelto <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Desconocido		
			<p style="text-align: center;">Seriedad (Marcar con X)</p> <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Anomalia congénita <input type="checkbox"/> Amenaza de vida <input type="checkbox"/> Muerte (Fecha: _____) <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad o incapacidad permanente / condición médica importante		
Respuesta a otros interrogantes			Si	No	No sabe
¿El evento se presentó después de administrar el medicamento?					
¿Existen otros factores que puedan explicar el evento (medicamento, patologías, etc.)?					
¿El evento desapareció al disminuir o suspender el medicamento sospechoso?					
¿El paciente ya había presentado la misma reacción al medicamento sospechoso?					
¿Se puede ampliar la información del paciente relacionando con el evento?					

Fuente: <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3613-formatos-.html>

ALGORITMO DE NARANJO

En 1996 Naranjo y cols, presentaron un cuestionario validado para el establecimiento de la relación causal entre un evento adverso y el uso de medicamentos. Este algoritmo ha sido aceptado por parte de la OMS para utilizar en los programas de farmacovigilancia a nivel mundial. Su aplicación es sencilla y práctica, se establece una puntuación para cada pregunta (desde -1 hasta +2), se realiza la sumatoria y se compara el resultado con las categorías de causalidad.

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es:

- Segura: > 9
- Probable: 5 – 8
- Posible: 1 – 4
- Improbable: 0

FARMACOGENÉTICA Y MEDICAMENTOS DE INTERÉS

La individualización de la terapia farmacológica tiene una larga historia y ha requerido de enormes esfuerzos para su desarrollo. Existen numerosos ejemplos de dichos intentos, como la introducción en los años 50 de la monitorización de la terapia farmacológica, particularmente en psiquiatría y en el tratamiento de infecciones severas, siendo el primer enfoque sistemático para evaluar dichos tratamientos. Posteriormente, los médicos observaron la presencia de variaciones hereditarias en la farmacocinética de numerosos medicamentos, naciendo así el concepto de farmacogenética. En la era pre-genómica, se consideraba que la frecuencia de variaciones genéticas era poco común, y la demostración de rasgos hereditarios en la respuesta a la farmacoterapia, aplicaba para un número relativamente pequeño de medicamentos y vías metabólicas. El bloqueo neuromuscular prolongado posterior a dosis normales de succinilcolina, la aparición de neurotoxicidad consecutiva a la terapia con isoniazida, y el desarrollo de metahemoglobinemia en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), fueron descubrimientos de la primera mitad del siglo veinte donde se identificaron bases genéticas. Entre 1970 y 1980, la asociación de debrisoquina y la aparición de exagerados efectos hipotensores, fueron definidos como una “deficiencia” autosómica recesiva ligada al citocromo P450 isoenzima 2D6 (CYP2D6), siendo este el inicio de la carrera por identificar las bases moleculares de rasgos genéticos asociados a reacciones adversas medicamentosas.

La farmacogenética se define como el estudio de las bases genéticas (polimorfismos) que establecen modificaciones en el metabolismo, y por ende, determinan variaciones en la respuesta a medicamentos, que van desde la eficacia terapéutica hasta la aparición de reacciones adversas, o el fracaso terapéutico. En la actualidad, es común usar el concepto de farmacogenética como sinónimo de medicina individualizada o personalizada, y definir esta última como la aplicación de datos genómicos o moleculares para orientar mejor los cuidados en salud, facilitando el descubrimiento y las pruebas clínicas de nuevos productos, ayudando a determinar la predisposición de un individuo a una condición o enfermedad particular. También es común que los términos farmacogenética y farmacogenómica sean utilizados como sinónimos. No obstante, en el sentido más amplio, la farmacogenética forma parte de la farmacogenómica, ya que a diferencia de la primera, esta pretende reconocer en el genoma determinantes multigénicos en la respuesta a medicamentos.

Los individuos difieren entre sí aproximadamente cada 300 – 1000 nucleótidos, con un estimado total de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que son sustituciones en pares de bases (pb), encontradas con una frecuencia $\geq 1\%$ en la población, y miles de variaciones en el número de copias en el genoma. Identificar cuál de estas variaciones o su combinación tiene consecuencias funcionales en la respuesta a fármacos, es la labor de la farmacogenética moderna. Sin embargo, la respuesta individual a medicamentos depende de una compleja interrelación entre factores ambientales y genéticos. La edad, el género, el funcionamiento del sistema cardiovascular, digestivo, renal, hepático e inmunológico, el consumo de cigarrillo o alcohol, el embarazo, el ejercicio, la presencia de comorbilidades o infecciones, la exposición a contaminantes, la relación con el ciclo circadiano o con las estaciones, la dieta y el consumo de suplementos nutricionales, son todos factores que solos o en combinación, determinan variaciones en la respuesta a medicamentos. Con los avances en la caracterización molecular de polimorfismos y un enfoque del genotipo al fenotipo, muchos rasgos polimórficos, como el metabolismo CYP2C19 del omeprazol, son ahora reconocidos por exhibir cierto grado de codominancia. En el caso de rasgos fenotípicos monogénicos, como la deficiencia de G6PD, la deficiencia autosómica recesiva de CYP2D6, o el metabolismo de tiopurina metiltransferasa (TPMT), a menudo es posible predecir el fenotipo basado en el genotipo. No obstante, definir los rasgos multigénicos en la respuesta a medicamentos es mucho más complicado.

METABOLISMO DE MEDICAMENTOS: CITOCROMOS P450

En el organismo la mayoría de los medicamentos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias, y estas transformaciones ocurren principalmente en el hígado, a través de sistemas enzimáticos ya existentes que metabolizan compuestos endógenos. Estos sistemas de enzimas también se encuentran en menor medida en órganos como el riñón, el pulmón, la glándula suprarrenal, el intestino, y otros tejidos; aunque algunos medicamentos no experimentan transformación alguna y se eliminan sin modificar. Las reacciones que intervienen en este proceso son múltiples, y en general ocurren en dos fases. Las reacciones de fase I o de funcionalización consisten en reacción de oxidación y reducción, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como de hidrólisis, que al romper enlaces ésteres y amidas también liberan grupos funcionales. En general, estos cambios producen un aumento en la polaridad de la molécula. Los productos que se generan en las reacciones de la fase I suelen ser metabolitos reactivos y/o especies de oxígeno, que pueden causar daño celular. Las reacciones de la fase II suelen convertir estos metabolitos intermedios en productos finales que son fácilmente eliminados del organismo. Las fase II son reacciones de conjugación, donde el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido sulfúrico o el ácido acético, aumento así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco, facilitando su excreción. En definitiva, los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles, más fácilmente expulsables por la orina y la bilis. Una molécula determinada puede ser transformada simultáneamente en varias zonas o bien experimentar diversas transformaciones en sucesivos pasos a través del hígado. Como resultado, es frecuente que un fármaco origine un número elevado de metabolitos; unos pueden ser inactivos, otros activos desde el punto de vista terapéutico o tóxico, y la variedad y concentración de estos dependerá de la dotación enzimática de cada individuo. Como proteínas que son, las enzimas metabolizadoras de medicamentos pueden ver modificada su presencia y actividad en razón de las variantes alélicas de sus correspondientes genes presentes en los diversos individuos, siendo esta la base del polimorfismo genético. El sistema oxidativo microsomal hepático, o sistema de monooxigenasas citocromo P450 (CYP), es el más utilizado en el metabolismo de fármacos. Se encuentra localizado en las membranas que conforman el retículo endoplásmico liso de las células hepáticas, por lo que para llegar hasta estas membranas e interactuar con los elementos que en ellas se asientan, los fármacos deben tener cierto grado de liposolubilidad. Se conocen alrededor de 200 CYP diferentes, y alrededor de 50 están presentes en la especie humana. Casi todos los tejidos de mamíferos, especialmente el hígado y el intestino delgado, poseen uno o más de estos CYP, y aunque algunas de las formas son específicas de un determinado sustrato, la mayoría de ellas, catalizan gran número de reacciones metabólicas a la vez. Asimismo, un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una de estas formas. Este hecho es importante puesto que la administración conjunta de dos medicamentos que sean metabolizados por una misma forma CYP puede dar lugar a interacciones farmacológicas de consideración. Los CYP participan en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como los eicosanoides, los ácidos grasos, los esteroides, la acetona y los retinoides. Su importancia aumenta si se considera que estas enzimas son las causantes del 90% de las transformaciones que experimentan los medicamentos en su metabolismo y que la mayoría de los más de 250.000 productos químicos ambientales son sustratos potenciales de estas enzimas, por lo que representan una primera línea de defensa contra los xenobióticos potencialmente tóxicos. Los CYP se agrupan en familias y subfamilias, y se nombran con el prefijo CYP seguido del número que designa a la familia, una letra mayúscula que indica la subfamilia y un número que marca la forma individual. Así, CYP2D6 representa a la forma individual 6 de la subfamilia D, de la familia 2. La mayoría de las biotransformaciones de las sustancias xenobióticas se llevan a cabo por enzimas pertenecientes a las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Desde el punto de vista de metabolismo de medicamentos, los CYP3A4/5 metabolizan aproximadamente el 36% de todos los fármacos, seguidos de CYP2D6 (19%), CYP2C8/9 (16%), CYP1A2 (11%), CYP2C19 (8%), CYP2E1 (4%), CYP2A6 (3%) y CYP2B6 (3%), existiendo variantes alélicas de algunos de los genes correspondientes a los CYP. Puesto que existen múltiples formas de CYP, también hay mecanismos diversos de regulación de su expresión, siendo el más común el que actúa sobre la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan de manera constitucional pero otras lo hacen de acuerdo al género, al tejido en que se encuentran, a la fase de desarrollo, o debido a otras sustancias químicas

(hormonas, fármacos o productos ambientales) que pueden provocar la transcripción de la proteína. Por todos estos motivos, existe una inmensa variación interindividual en el modo e intensidad con que tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos son metabolizados.

FARMACOGENÉTICA: APLICACIONES Y EJEMPLOS

Para ciertos medicamentos de amplio uso, las variaciones genéticas están asociadas con la eficacia de la terapia o con el riesgo de desarrollar reacciones adversas, desenlaces que pueden ser utilizados para adaptar la terapia farmacológica, volviéndola personalizada. Por ejemplo, en la profilaxis de la trombosis, múltiples estudios demostraron una amplia variación en la dosis de warfarina, dependiendo de variaciones en algunos loci del gen VKORC1 (complejo vitamina K epóxido reductasa, subunidad 1). La aplicación de pruebas farmacogenéticas antes de iniciar la terapia con warfarina es uno de los ejemplos más estudiados, y en el año 2010 la FDA (Food and Drug Administration) emitió guías de manejo para la aplicación de pruebas de susceptibilidad antes de iniciar el tratamiento. Al mismo tiempo, CYP2C9 es aceptado como el paso limitante de la velocidad de eliminación de la warfarina. Un segundo ejemplo de la profilaxis de la trombosis está relacionado con la inhibición de la agregación plaquetaria. El clopidogrel, un antagonista del receptor P2Y₁₂ de adenosina, es ampliamente utilizado para esta profilaxis, posterior a la implantación de stent coronario, enfermedad cerebrovascular isquémica, o en enfermedad arterial periférica. Es un profármaco que debe someterse a metabolismo hepático, dando como resultado su metabolito tiol farmacológicamente activo. Los genotipos CYP2C19, específicamente los alelos *2 y *3, que conllevan a la pérdida de funcionalidad del CYP, tienen una gran influencia en la inhibición del receptor P2Y₁₂ y la agregación plaquetaria. Sin embargo, el genotipo CYP2C19 solo explica hasta cierto punto la resistencia a clopidogrel. Las interacciones con otros medicamentos poseen un significado adicional. El omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, inhibe la función de CYP2C19, por lo cual la FDA recomienda reemplazarlo con pantoprazol durante el tratamiento con clopidogrel. De manera que los metabolizadores pobres CYP2C19 pueden tener riesgo de presentar resistencia a clopidogrel. En psiquiatría, se evidenció desde hace unas cuatro décadas que el metabolismo de la amitriptilina estaba asociado con la actividad de debrisoquina hidroxilasa. Asimismo, el metabolismo de otros antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina y la imipramina depende de los polimorfismos CYP2D6, y muchos estudios han demostrado que los individuos PM²¹ para este CYP son quienes experimentan reacciones adversas, mientras los metabolizadores ultra-rápidos (UM) muestran falta de eficacia terapéutica. Evidencia adicional del rol de CYP2D6 proviene de un estudio de material forense en individuos que habían cometido suicidio, encontrando una alta frecuencia de UM, sugiriendo dosis inefectivas de antidepresivos como causa de las tendencias suicidas. Si bien la cinética de algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, citalopram y paroxetina), depende en menor medida de este CYP, estos medicamentos son reconocidos por ser inhibidores CYP2D6. A la luz de estos antecedentes surgió en el 2001 el primer consenso de recomendaciones frente a la dosificación de los antidepresivos, de acuerdo con los genotipos CYP2D6 y CYP2C19. En relación a la terapia antipsicótica, los efectos de CYP2D6 son más pronunciados, teniendo los PM mayor riesgo de presentar extrapiramidalismo, mientras que la eficacia de la terapia parece estar influenciada por el mayor número de copias activas CYP2D6. Otro ejemplo para este CYP es la codeína. Debido a que una décima parte es metabolizada a morfina a través de CYP2D6, los PM no muestran alivio del dolor posterior a la toma del medicamento, mientras los UM pueden tener un incremento en el riesgo de intoxicación por morfina, y depresión respiratoria. De hecho, existen numerosos reportes de desenlaces fatales, que han abierto la discusión sobre la idoneidad de pruebas genéticas previo al tratamiento con codeína. En oncología, las pruebas en las muestras anatomopatológicas, mediante el examen directo del ADN o el ARN, o a través de la detección de productos de los genes, han adquirido importancia para guiar la terapéutica en los casos de cáncer, debido a mutaciones específicas. En años recientes, diferentes tumores han sido secuenciados, permitiendo la identificación del espectro de mutaciones, incrementando las posibilidades de una quimioterapia personalizada. En algunos casos, el análisis del genoma tumoral es indispensable para

21 PM: Metabolizadores Pobres. EM: Metabolizadores extensos o normales. UM: Metabolizadores Ultra-rápidos. IM: Metabolizadores Intermedios.

seleccionar el citostático apropiado. En aquellas circunstancias donde el medicamento tiene como diana farmacológica una proteína celular específica, comprobar su presencia será el mayor determinante de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en el cáncer de seno es mandatorio determinar la sobreexpresión del receptor de estrógenos (ER) o del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2/NEU) antes de iniciar la terapia con antagonistas del ER como tamoxifeno, o anticuerpos anti-HER2/NEU en el caso de la administración de trastuzumab y pertuzumab. En la siguiente tabla se presentan ejemplos de relaciones entre farmacogenética – medicamentos de uso frecuente en la práctica clínica.

MEDICAMENTO	POLIMORFISMOS	TÓPICO CLÍNICO
Abacavir	HLA-B*5701	La presencia de este SNP es predictivo de la aparición de reacciones de hipersensibilidad cuando se administra a pacientes VIH+.
Ácido acetil salicílico	CYP2C9*1	PM, requieren dosis menores.
Amitriptilina	CYP2C19*2	PM, incrementa el riesgo de reacciones adversas y disminuye el metabolismo.
Amitriptilina	CYP2D6*4	PM, incrementa el riesgo de reacciones adversas y disminuye el metabolismo.
Celecoxib	CYP2C9*1	PM, requieren dosis menores.
Clopidogrel	CYP2C9*1	PM, requieren dosis menores. Mayor riesgo de interacciones fármaco-fármaco.
Clopidogrel	CYP2C19*2 y *3	PM, más probabilidades de experimentar eventos trombóticos.
Codeína	CYP2D6 *4, *5 y *6	PM, requieren dosis menores.
Fenitoína	CYP2C9*1	PM, requieren dosis menores.
Imipramina	CYP2D6*4	PM tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas y disminución en el metabolismo.
Isoniazida	CYP2E1 *1A	Hepatotoxicidad.
Metoprolol	CYP2D6*4	Mayor riesgo de bradicardia.
Omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol	CYP2C19 *2 y *3	PM, requieren dosis menores. Mayor eficacia terapéutica.
Tamoxifeno	CYP2D6*4	Pobre respuesta al tratamiento, menor tiempo hasta la recaída.
Warfarina	CYP2C9*2	PM, requieren dosis menores.

PERSPECTIVAS

Una de las consecuencias del estudio de la variación genética es el desarrollo de nuevos medicamentos, así como una mayor comprensión de la regulación génica y la interrelación entre ADN, proteínas y fármacos. Las oportunidades inherentes a la farmacogenética han sido reconocidas por las autoridades regulatorias, y las acciones han sido tomadas en diferentes campos, incluyendo información en las etiquetas de medicamentos como abacavir, warfarina, clopidogrel, entre otros. La genotipificación en breve se convertirá como parte de los paraclínicos que se evalúan de manera rutinaria dentro de la historia clínica, situación que implica un reto, relacionado con la actualización de los médicos que ejercen y como formación de los futuros profesionales en medicina. La evidencia que existe en el momento desde el área clínica y costo-efectividad no puede ser simplemente ignorada. Nos enfrentamos a nivel global al reto de la medicina personalizada y a las oportunidades que

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

nos plantea un nuevo conocimiento que acompañado con la tecnología adecuada permitirá diseñar y aplicar intervenciones de prevención, diagnóstico y tratamiento cada vez más adaptadas al sustrato genético de cada paciente y al perfil molecular de cada enfermedad; medicina personalizada implica un cambio de paradigma en el sistema de salud por lo que es imprescindible que esté en la agenda de los responsables de definir las políticas sanitarias nacionales. El horizonte planteado desde la investigación farmacogenética, apunta hacia el mejoramiento de las políticas de planeación en salud, donde la consideración molecular dentro del fenómeno salud-enfermedad, sea establecida como punto crucial en los procesos de planificación en salud pública en un mediano plazo.

REFERENCIAS

1. Brunton L. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12th ed. México, D.F: McGraw-Hill; Enero 2012. 145-168 p.
2. Cascorbi I, Bruhn O, Werk AN. Challenges in pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 May;69 Suppl 1:17–23.
3. Blakey JD, Hall IP. Current progress in pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jun;71(6):824–31.
4. Cortesi G, Ivonne J. Variantes polimórficas del citocromo P450 2D6 y su influencia sobre su actividad catalítica debrisoquina 4-hidroxilasa in vivo. 2012 (cited 2015 Jan 29); Available from: <http://www.tesis.uchile.cl/handle/2250/105222>
5. Lesko LJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Oct;92(4):458–66.
6. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014 Aug 13;7:227–40.
7. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):698–721.
8. Seripa D, Paroni G, Urbano M, Santini SA, D'Onofrio G, Pilotto A. Pharmacogenetics in older people: what we know and what we need to know. *J Nephrol*. 2012;25 Suppl 19:S38–S47.
9. Cardelli M, Marchegiani F, Corsonello A, Lattanzio F, Provinciali M. A review of pharmacogenetics of adverse drug reactions in elderly people. *Drug Saf*. 2012 Jan;35 Suppl 1:3–20.
10. Flórez J. Farmacología humana. Sexta edición. Barcelona, España: ELSEVIER MASSON; 2014. 72-83 p.
11. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005 May 26;352(21):2211–21.
12. Phillips IR, Shephard EA, Montellano PRO de, editors. Update on Allele Nomenclature for Human Cytochromes P450 and the Human Cytochrome P450 Allele (CYP-Allele) Nomenclature Database - Springer. Humana Press; 2013 (cited 2015 Jan 29). Available from: http://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-321-3_21
13. Francis S, Delgoda R. A patent review on the development of human cytochrome P450 inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2014 Jun 1;24(6):699–717.
14. Hunt LM, Kreiner MJ. Pharmacogenetics in primary care: the promise of personalized medicine and the reality of racial profiling. *Cult Med Psychiatry*. 2013 Mar;37(1):226–35.
15. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):354–62.
16. Malhotra AK, Zhang J-P, Lencz T. Pharmacogenetics in psychiatry: translating research into clinical practice. *Mol Psychiatry*. 2012 Jul;17(8):760–9.
17. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, De Ronchi D, et al. Pharmacogenetics of Antidepressants. *Front Pharmacol (Internet)*. 2011 Feb 16 (cited 2015 Jan 29);2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108562/>
18. Comfere NI, Ikediobi ON, Peters MS, el-Azhary RA, Gibson LE. Pharmacogenetics in dermatology: a patient-centered update. *Int J Dermatol*. 2013 Aug;52(8):1005–12.
19. Instituto Roche. Instituto Roche: Retos en medicina personalizada (Internet). 2013 (cited 2013 Oct 28). Available from: http://www.instituto Roche.es/Ver_Video/V75.html
20. Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Goldsobel G., Kuzmann D., Senger S., Günther S., Winnenburg R., Schroeder M. and Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 38(Database issue): D237-43. (2010)

RECURSOS WEB

Tabla I

TÍTULO	DIRECCIÓN WEB	CARACTERÍSTICAS
Agencia de Medicamentos Europea: EMA	www.ema.europa.eu/ema/	Agencia descentralizada de la unión europea responsable por la evaluación científica de medicamentos.
Centro Nacional para la información en biotecnología NCBI - USA	www.ncbi.nlm.nih.gov	Permite acceso a información biomédica y genómica. Contiene a la base de datos de consulta MEDLINE y a su buscador PUBMED.
Clasificación Anatómica – Terapéutica y Química de los medicamentos (ATC) - WHO	http://www.whocc.no/atc_ddd_index/	Página del centro de colaboración para la metodología estadística con medicamentos de la Organización Mundial de la Salud.
Consulta de medicamentos FDA	www.drugs.com	Fuente de información actualizada de medicamentos de acceso libre. Considera información revisada y datos independientes de más de 24,000 medicamentos y productos naturales.
Consulta integral de fármacos CANADÁ	www.dugbank.ca	Recurso tipo base de datos, que detalle elementos de los medicamentos como: estructura química, elementos farmacéuticos y farmacológicos.
Farmacología en esquemas y videos, énfasis en Psicofarmacología	www.pharmacologycorner.com	El objetivo de este sitio es brindar recursos educativos farmacológicos para profesionales de salud.
Farmacopea Internacional OMS	http://apps.who.int/phint/en/p/about/	Constituye una colección de procedimientos recomendados para el análisis farmacológico avalado por la Organización Mundial de la Salud.
Índice de Medicamentos en internet - USA	www.rxlist.com	Portal norteamericano de revisión de medicamentos y suplementos nutricionales.
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA	www.invima.gov.co	Empresa estatal colombiana dedicada a la gestión integral de los recursos farmacológicos.
Observatorio de Medicamentos de la FEDERACIÓN MÉDICA COLOMBIANA	www.observamed.org	Portal para la evaluación y seguimiento del uso de medicamentos en Colombia. Permite el acceso a múltiples recursos de consulta y educación continuada, avalada por la Federación Médica Colombiana.

Los 100 MEDICAMENTOS más prescritos

Tabla II

TÍTULO	DIRECCIÓN WEB	CARACTERÍSTICAS
Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud - OMS	http://apps.who.int/medicinedocs/es/	El Portal de Información del Departamento OMS de Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios apoya los esfuerzos para mejorar el acceso a los medicamentos esenciales y productos sanitarios poniendo a disposición de los interesados el texto íntegro de artículos relacionados con este tema.
Portal de la Organización Farmacéutica Colegial de ESPAÑA	www.portalfarma.com	Plataforma de acceso a información de medicamentos y educación continuada en el área de farmacología y farmacia.
Red de Centros de Información de Medicamentos de LATINOAMÉRICA y el Caribe	web2.redcimlac.org/index.php	Plataforma de información independiente de medicamentos para Latinoamérica.
Servicio Nacional de Prescripción AUSTRALIA	www.nps.org.au	Página australiana independiente de información basada en evidencia con especial referencia al recurso farmacológico.
Vademécum ESPAÑOL Revisado por IQB	www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/indicet.htm	Herramienta del Instituto Químico Biológico de España para la búsqueda de información biomédica y farmacológica.



UNIVERSIDAD DE
MANIZALES®

Carrera 9 No. 19-03
Conmutador (57)(6) 887 9680
Manizales, Colombia
www.umanizales.edu.co

Los 100 medicamentos más prescritos
© Juan Manuel Pérez Agudelo
© Universidad de Manizales

Centro de Publicaciones, Universidad de Manizales
Julio de 2018

ISBN: 978-958-5468-04-7



9 789585 468047