Caja Costarricense de Seguro Social
Gerencia Médica
Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica

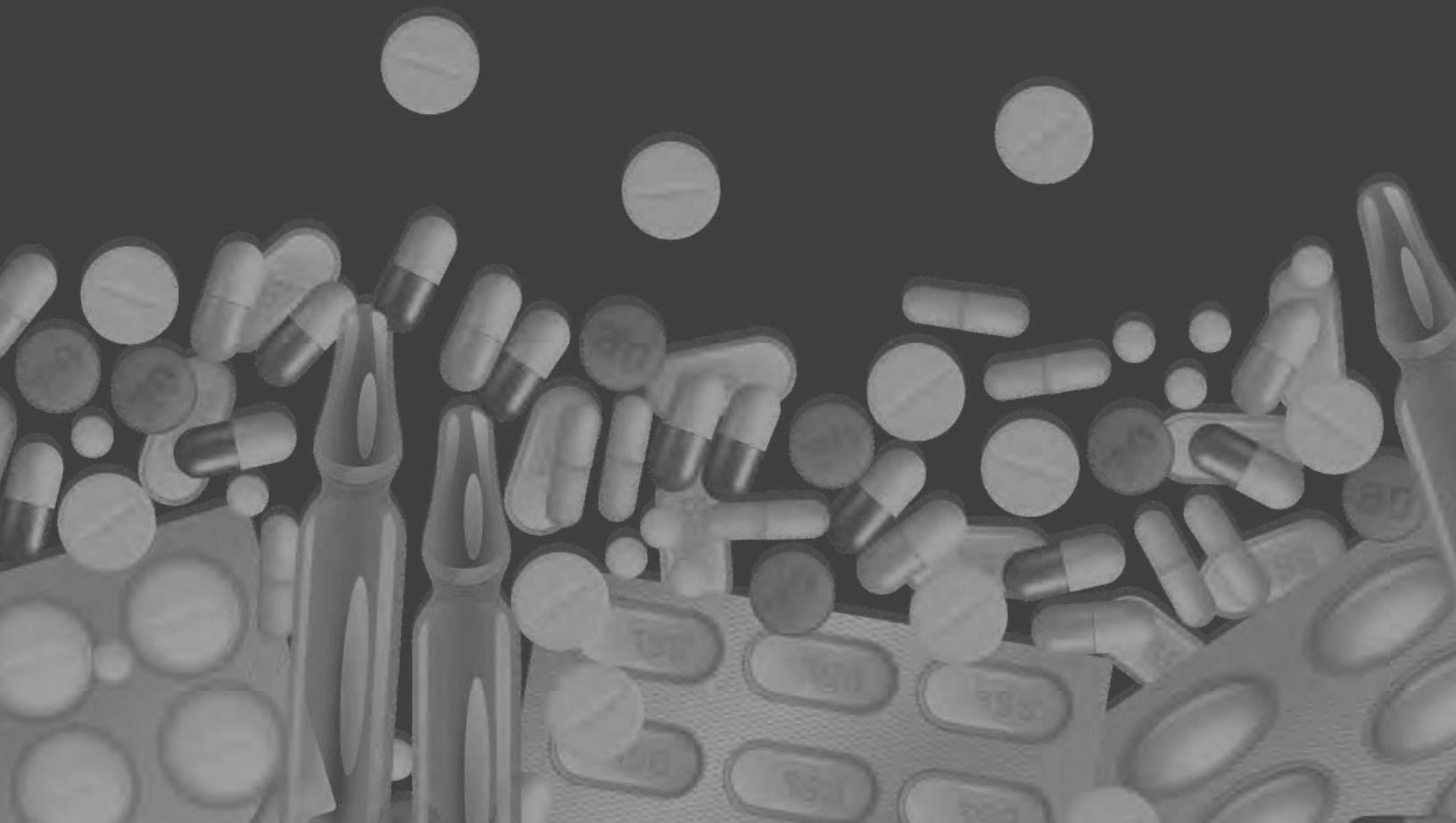
Formulario Terapéutico Institucional

Para el Primer Nivel de Atención en Salud CCSS

Caja Costarricense de Seguro Social
Gerencia Médica
Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica

Formulario Terapéutico Institucional

Para el Primer Nivel de Atención en Salud CCSS



QV771
C139f Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica.
Dirección de Farmacoepidemiología. Área de
Medicamentos y Terapéutica Clínica.
Formulario terapéutico institucional: para el
primer nivel de atención en salud CCSS / Caja
Costarricense de Seguro Social. -- 1. ed. -- San José,
C. R.: CCSS, 2023.
701 páginas; Tablas; 21 x 28 centímetros.

ISBN: 978-9968-916-99-8

1. FARMACOLOGÍA. 2. APROBACIÓN DE DROGAS.
3. CONTROL DE CALIDAD. 4. EBAIS. 5. COSTA
RICA. I. Título.

Este formulario terapéutico fue avalado por el Comité Central de Farmacoterapia en Sesión 2022-49 del 07 de diciembre de 2022.

© Caja Costarricense de Seguro Social. 2023

Se permite la reproducción y la traducción total o parcial del contenido de este material, sin fines de lucro, para uso institucional y docencia, siempre y cuando se respete la propiedad intelectual del documento.

No se permitirá la reproducción comercial del producto sin la autorización de la CCSS y la Dirección de Farmacoepidemiología.

Reservados todos los derechos.

CONTENIDO

ADVERTENCIA LEGAL 1
ORGANIZACIÓN DEL FORMULARIO 2
MONOGRAFÍAS 4
AMEBICIDAS Y ANTIHELMÍNTICOS 5
Albendazol 6
Artemeter con lumefantrina 10
Artesunato 17
Cloroquina 20
Estibogluconato sódico 27
Hidroxicloroquina 31
Ivermectina 35
Meglumina antimoniato 39
Primaquina 44
ANTIBIÓTICOS 50
Amoxicilina 51
Bencilpenicilina (como benzatina bencilpinicilina) 57
Cefalexina 67
Ceftriaxona 72
Claritromicina 76
Doxiciclina 84
Gentamicina 91
Metronidazol 97
Trimetoprim con sulfametoxazol 104
ANTIFÚGICOS Y ANTIVIRALES 109
Aciclovir 110
Griseofulvina 114

Nistatina 118
ANTISÉPTICOS Y AGENTES URINARIOS 120
Nitrofurantoína 121
ADRENÉRGICOS 125
Epinefrina 126
AGENTES CARDIACOS 134
Digoxina 135
ANTIHIPERTENSIVOS 142
Atenolol 143
Enalapril 147
Hidralazina 150
Hidroclorotiazida 154
Irbesartán 158
Metildopa 161
Propranolol 164
DIURÉTICOS 169
Acetazolamida 170
Espironolactona 174
Furosemida 179
VASODILATADORES CORONARIOS Y ANTIANGINOSOS 184
Amlodipino 185
Isosorbida dinitrato 187
Nitroglicerina 190
AGENTES ANTICOAGULANTES, TROMBOLÍTICOS Y ANTIPLAQUETARIOS 194
Ácido acetilsalicílico 195
Estreptoquinasa 200
Warfarina 206
HEMOSTÁTICOS 215
Fitomenadiona (Vitamina K_1) 216
ANTIANÉMICOS 220
Ácido fólico 221
Cianocobalamina (Vitamina B_{12}) 224

Hierro (preparaciones orales) 227
HIPOLIPEMIANTES 232
Colestiramina resina anhidra 233
Gemfibrozilo 237
Lovastatina 240
Rosuvastatina 244
ANTIINFLAMATRORIOS NO ESTEROIDEOS, ANTIRREUMÁTICOS Y AGENTES MINERALIZANTES 248
Diclofenaco 249
Ibuprofeno 254
Indometacina 258
Sulindaco 262
URICOSÚRICOS, ANTIGOTOSOS 265
Alopurinol 266
Colchicina 270
ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS 276
Fenazopiridina clorhidrato 277
Paracetamol (acetaminofén) 279
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS Y ANTAGONISTAS 283
Codeína con paracetamol 284
Morfina 290
Tramadol 297
ANTICOLINÉRGICOS Y ANTIESPASMÓDICOS 304
Butilbromuro de hioscina 305
Neostigmina bromuro 308
ANTIASMÁTICOS Y BRONCODILATADORES 311
Beclometasona dipropionato 312
Bromuro de ipratropio (nebulización) 316
Salbutamol 319
Teofilina anhidra 325
ANTITUSÍGENOS 333
Dextrometorfano bromhidrato 334
ANTIHISTAMÍNICOS 342

Desloratadina 343
Difenhidramina 346
Fexofenadina 353
Hidroxizina 356
Loratadina 359
ANTIEMÉTICOS 362
Dimenhidrinato 363
ANTIPARKINSONIANOS 367
Biperideno 368
ANTIMIGRAÑOSO 371
Ergotamina 372
ANTICONVULSIVOS 375
Carbamazepina 376
Clonazepam 383
Fenitoína 387
Fenobarbital 392
Valproato de sodio/divalproex sódico 396
ANTIDEPRESIVOS 402
Amitriptilina 403
Fluoxetina 407
Imipramina 413
ANTIPSICÓTICOS 417
Haloperidol 418
Olanzapina 422
SEDANTES, HIPNÓTICOS Y ANSIOLÍTICOS 425
Diazepam 426
Hidrato de cloral 431
Lorazepam 434
AGENTES GASTROINTESTINALES, ANTIÁCIDOS Y ANTAGONISTAS DE RECEPTOR H_2 437
Famotidina 438
Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio con simeticona 442
Metoclopramida 446

ANTIDIARRÉICOS Y LAXANTES 450
Aceite mineral (oral) 451
Bisacodilo 453
Glicerina 456
Hidróxido de magnesio 458
Psyllium hidrofílico muciloide 461
ANTIDIARREICO 464
Loperamida hidrocloruro 465
CORTICOSTEROIDES 468
Dexametasona 469
Hidrocortisona 475
Prednisolona 481
ESTRÓGENOS, PROGESTÁGENOS, ANOVULATORIOS 487
Anticonceptivos orales en combinación fija monofásica: 488
- etinilestradiol con levonorgestrel o 488
- etinilestradiol con norgestrel 488

Estradiol (micronizado) 497
Estrógenos conjugados (oral) 501
Etonogestrel (implante) 506
Levonorgestrel 512
Medroxiprogesterona 516
OXITÓXICOS Y TOCOLÍTICOS 521
Oxitocina 522
HIPOGLICEMIANTES E HIPERGLICEMIANTES 530
Gliclazida 531
Insulina humana, cristalina (regular) 535
Insulina humana isófana de acción intermedia (NPH) 541
Metformina 545
HORMONAS TIROIDEAS Y DROGAS ANTITIROIDEAS 548
Levotiroxina 549
Propiltiouracilo 553
Solución de yodo fuerte (solución lugol) 556

VITAMINAS 560
Ácido ascórbico (vitamina C) 561
Piridoxina (vitamina B-6) 564
Tiamina (vitamina B-1) 567
Vitamina D-3 (colecalciferol) 569
ANTIVENENO OFÍDICO 573
Antiveneno ofídico anticoral 574
Antiveneno ofídico polivalente 578
AGENTES OFTALMOLÓGICOS 583
Fluorometolona oftálmico 584
Gentamicina oftálmica 587
Lágrimas artificiales oftálmico 589
Oximetazolina hidrocloruro oftálmico 591
Tetracaína hidrocloruro oftálmico 593
Tetraciclina hidrocloruro oftálmico 595
Tetrizolina hidrocloruro oftálmico 597
PRERACIONES DERMATOLÓGICAS 600
Aceite mineral (tópico) 601
Acetato de aluminio (fórmula) 602
Ácido salicílico en colodión 605
Betametasona crema 607
Brea concentrada (champú) 610
Bifonazol 612
Calamina 614
Crema de rosas 616
Crotamitón loción 617
Hidrocortisona crema 620
Miconazol crema 624
Óxido de zinc crema 627
Peróxido de benzoílo gel 629
Podofilina resina 632
Sulfadiazina plata crema 634

Sulisobenzona loción 637
Tioconazol crema 640
Yoduro de potasio (solución saturada) 643
PREPARACIONES GINECOLÓGICAS 646
Estrógenos conjugados (local, vaginal) 647
Policresuleno 653
Miconazol (tableta o supositorio vaginal) 655
Tioconazol (tableta o supositorio vaginal) 659
ANTIHEMORROIDALES 663
Preparación antihemorroidal 664
OTORRINOLARINGOLOGÍA 667
Gotas óticas para suavizar cerumen 668
Oximetazolina nasal 671
Tetrizolina nasal 674
ANEXO 1. ESQUEMAS DE VACUNACIÓN EN LA CCSS 676
Tabla. 1. Esquema oficial de vacunación 676
Tabla. 2. Esquema de vacunación especial 677
Tabla. 3. Esquema de vacunación para embarazadas 678
Tabla. 4. Esquema de vacunación para adulto mayor 679
ANEXO 2. CATEGORÍA FDA - MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO 680
ABREVIATURAS 682
BIBLIOGRAFÍA 686

ADVERTENCIA LEGAL

El Formulario Terapéutico Institucional para el Primer Nivel de Atención en Salud contiene los medicamentos de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense de Seguro Social autorizados al nivel de usuario 1-A, el cual corresponde a las Áreas de Salud tipo 1 de las que dependen los Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS).

La información científica sobre medicamentos que ha sido recopilada en este documento, concierne a las revisadas en la literatura terciaria oficial de la Dirección de Farmacoepidemiología; asimismo, los lineamientos para su uso que han sido avalados por el Comité Central de Farmacoterapia.

La publicación de este Formulario responde a un esfuerzo de la Dirección de Farmacoepidemiología en brindar a los profesionales de la salud una alternativa de consulta a medicamentos y no se hace responsable por la manipulación, uso indebido o ilegal de los contenidos de la aplicación informática.

A pesar del esfuerzo realizado, no se pueden excluir eventuales errores u omisiones, por lo que la información detallada de este documento es exclusivamente con fines informativos orientados para el Primer Nivel de Atención en Salud y carece de validez a efectos legales.

Para el envío de observaciones orientadas a mejorar esta herramienta de información, se pueden comunicar mediante el correo electrónico: gm_df_amt@ccss.sa.cr.

ORGANIZACIÓN DEL FORMULARIO

El Formuario está organizado por grupo terapéutico. Cada grupo terapéutico está compuesto por las monografías de los fármacos que pertenecen al mismo. A su vez, cada monografía contiene información que está divididas por las siguientes secciones:

- **Título de la monografía:** Concordante con el nombre especificado para el principio activo en la Lista Oficial de Medicamentos de acuerdo con la Denominación Común Internacional (DCI); es decir por el nombre oficial y no comercial.

- **Presentación (es) institucional(es):** contiene la información
  - Código institucional del medicamento LOM: El código es un número que identifica cada medicamento y para efectos Institucionales corresponde a un ordenamiento administrativo. Los primeros dos dígitos corresponden al grupo terapéutico del medicamento y van del número 01 al 54; luego, separados por un guion aparece otros cuatro números que corresponden a una secuencia establecida que sirve para identificación en el Catálogo General de Suministros. Según ese Catálogo, todos los medicamentos están comprendidos en la Clase 1, Subclase 10.
  - Sinónimos (cuando corresponde).
  - Descripción del medicamento: Concordante con la información del medicamento en la LOM (visible en www.ccss.sa.cr/lom) y la respectiva Ficha Técnica del Medicamento (visible en www.ccss.sa.cr/comisiones).

- **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Corresponden a las vías de administración oficiales para el uso del medicamento en la Institución y concordantes con la Ficha Técnica del Medicamento.

- **Administración:** Recomendaciones para preparación y/o administración del medicamento.

- **Indicaciones y dosificación:** Incluye los usos oficiales de acuerdo con la literatura terciaria y Agencias Reguladoras de Medicamentos de referencia (U.S. Food and Drug Administration [FDA], European Medicines Agency [EMA]) y los esquemas de dosificación recomendados; adicionalmente, lineamientos para su uso institucional avalados por el Comité Central de Farmacoterapia (CCF).

- **Farmacocinética:** Contiene datos farmacocinéticos del fármaco sobre absorción, biodisponibilidad, distribución, unión a proteínas, tiempo de concentración máxima, metabolismo, vida media y excreción.

- **Precauciones:** Incluye cualquier cuidado especial que deben tener los médicos y / o los pacientes para un uso seguro y eficaz del medicamento.

- **Insuficiencia renal:** Cuando estén disponibles y sean aplicables, se describen las dosis específicas para pacientes con insuficiencia renal.

- **Insuficiencia hepática:** Cuando estén disponibles y sean aplicables, se describen las dosis específicas para pacientes con insuficiencia hepática.

- **Factor de riesgo en embarazo:** se menciona el factor de riesgo de acuerdo con la clasificación por categorías según la Food and Drug Administration (FDA [La Administración de Alimentos y Medicamentos]) de los Estados Unidos cuando se dispone del dato o en su lugar se incluye un resumen de consideraciones clínicas y datos.

- **Lactancia:** refiere información general sobre la distribución del medicamento en leche materna.

- **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas de un medicamento son efectos indeseables, razonablemente asociados con el uso del medicamento, que pueden ocurrir como parta de su acción farmacológica o pueden ser impredecibles. Se enlistan y dividen por sistema corporal afectado (Ejemplo: cardiovascular, hepático, gastrointestinal, otros).

- **Interacciones:** Describe interacciones fármaco / fármacos clínicamente importantes, incluidas interacciones adversas y terapéuticamente útiles.

- **Contraindicaciones:** Describen aquellas situaciones o condiciones para las que no se debe usar el medicamento porque el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

MONOGRAFÍAS

AMEBICIDAS Y ANTIHELMÍNTICOS

Albendazol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-01-1110. Albendazol 200 mg. Tabletas o tabletas recubiertas con film.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**

- Administrar ***vía oral con alimentos***.
- La biodisponibilidad del albendazol parece ser incrementada cuando se administra concomitantemente con comida grasa.
- La *recubierta (con film)* de la tableta de albendazol no afecta la biodisponibilidad del producto. El objetivo de la recubierta no es la de proteger el principio activo de los jugos gástricos o de pH bajo, sino que obedece a un proceso de protección del producto de la luz mientras se encuentra en almacenamiento.
- En el caso de los pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos enteros (especialmente los niños pequeños), las tabletas de albendazol podrían ser masticadas o trituradas para su administración inmediata juntamente con agua.

— **Indicaciones y dosificación:**

INDICACIÓN	DOSIS
Ascariasis [*Ascaris lumbricoides*], **Enterobiasis** [*Enterobius vermicularis*](lombriz intestinal)	▪ **Niños 12 meses a < 2 años:** Dosis única 200 mg, vía oral. El tratamiento puede repetirse en 3 semanas. ▪ **Niños [≥ 2 años o < 10 kg] y adultos:** Dosis única de 400 mg, vía oral. El tratamiento puede repetirse en 3 semanas.
Enfermedad hidatídica *[Echinococcus granulosus]*	▪ **Niños ≥ 6 años y adultos con peso ≥ 60 kg:** 400 mg dos veces al día vía oral por 28 días, seguido de 14 días libres de tratamiento para un total de 3 ciclos. ▪ **Peso < 60 kg (> 2 años):** 15 mg/kg/día vía oral, administrado en dos dosis igualmente divididas (no exceder 800 mg/día) por 28 días, seguido de 14 días libres de tratamiento para un total de 3 ciclos. **Nota:** Algunos clínicos recomiendan para el tratamiento de **hidatidosis quística**:

INDICACIÓN	DOSIS
	▪ **Pacientes pediátricos:** 15 mg/kg/día vía oral (no exceder 800 mg/día) por 1-6 meses. ▪ **Adultos:** 400 mg dos veces al día, vía oral por 1-6 meses.
Estrongiloidiasis [*Strongyloides stercoralis*]	▪ **Niños >2 años y adultos:** 400 mg dos veces al día, vía oral por 3 días. **Nota:** El tratamiento puede ser repetido en 3 semanas.
Neurocisticercosis (tenia de cerdo [*T.solium*] y forma larvaria de T.solium [Cysticercus cellulosae])	▪ **Niños ≥ 6 años y adultos**: • **Peso < 60 kg:** 15 mg/kg/día (no exceder 800 mg/día) administrado en dos dosis igualmente divididas, por 8-30 días. • **Peso ≥ 60 kg:** 400 mg dos veces al día, vía oral, por 8-30 días ***Recomendaciones:*** *Los pacientes que reciben albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis, requieren de terapia con corticosteroides y anticonvulsivantes (oral o intravenosa) durante la primera semana de tratamiento con albendazol para para prevención de episodios hipertensivos cerebrales.*
Teniasis	▪ **Niños < 10 kg:** 200 mg una vez al día vía oral, antes de las comidas, por 3 días ▪ **Niños > 10 kg:** 400 mg una vez al día vía oral, antes de las comidas por 3 días. **Nota:** El tratamiento puede ser repetido en 3 semanas.
Tricuriasis [*Trichuris trichiura*] (tricocéfalos)	▪ **Pacientes pediátricos y adultos:** 400 mg una vez al día, vía oral, por 3 días.
Uncinarias [*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*]	▪ **Pacientes pediátricos y adultos:** 400 mg una vez al día, vía oral, por 3 días. **Nota:** Se recomienda realizar un examen de heces (técnica concentración) para huevos de *A. duodenale* o *N. americanus*, dos semanas después del tratamiento. En caso de que los resultados sean positivos, repetir esquema de tratamiento.
Giardiasis [*Giardia lamblia* o *G.intestinalis*]	▪ **Pacientes pediátricos y adultos:** 400 mg una vez al día, vía oral, por 5 días, administrada sola o junto con metronidazol.
Larva migrans cutánea	▪ **Pacientes pediátricos (> 10 kg) y adultos:** 400 mg una vez al día, vía oral, por 3 días.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Pobremente absorbida desde el tracto gastrointestinal, debido a una baja hidrosolubilidad. La absorción puede incrementarse hasta 5 veces cuando es administrada con alimentos grasos.
- ***Biodisponibilidad*:** La literatura científica no reporta datos. Sin embargo, refiere que es rápidamente convertido a su metabolito activo (albendazol sulfóxido) previo a alcanzar la circulación sistémica.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido por todo el cuerpo. Detectado en orina, bilis, hígado, pared del quiste, líquido del quiste y líquido cefalorraquídeo.
- ***Unión* a proteínas:** Albendazol sulfóxido se une a un 70% de las proteínas. plasmáticas y es ampliamente distribuido en todo el cuerpo; este ha sido detectado en orina, bilis, hígado, pared del quiste, fluido del quiste y líquido cefalorraquídeo.
- ***TCmax*:** Albendazol sulfóxido: 2 – 5 horas.
- ***Metabolismo*:** Albendazol es rápidamente convertido en el hígado a su principal metabolito albendazol sulfóxido, el cual es adicionalmente metabolizado a albendazol sulfona y otros metabolitos.
- ***Vida media de eliminación*:** Albendazol sulfóxido: 8 – 12 horas.
- ***Excreción*:** Orina (< 1% del metabolito activo), heces.

— **Precauciones**
- Se han reportado elevación de enzimas hepáticas, reversible.
- Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (más susceptibles a toxicidad hematológica).
- Suspender tratamiento en aquellos pacientes que desarrollan una disminución clínicamente significativa en el conteo de células sanguíneas.

— **Insuficiencia renal:** No requiere ajuste de dosificación, ya que el albendazol principalmente eliminado por metabolismo hepático.

— **Insuficiencia hepática:** No requiere ajuste de dosificación. Sin embargo, pacientes con enfermedad hepática subyacente pueden presentar un mayor riesgo de efectos adversos.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
- El albendazol no debe ser utilizado durante el embarazo.
- Las mujeres deben ser advertidas de evitar el embarazo por al menos 1 mes posterior al tratamiento.
- Suspender en caso de que se presente embarazo durante el tratamiento.

— **Lactancia:** Metabolitos activos e inactivos del albendazol, son excretados en leche materna, por lo que se recomienda precaución cuando se administra este fármaco en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Alopecia reversible, agranulocitosis*, granulocitopenia*, pancitopenia*, trombocitopenia*, eritema multiforme*, síndrome Stevens-Johnson*.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, náusea/vómito.
- ***Hematológico*:** Leucopenia, anemia aplásica *, supresión de médula ósea*, neutropenia*.
- ***Hepático*:** Pruebas de función hepática anormales, hepatitis*, insuficiencia hepática*.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** brote, urticaria*.
- ***Renal*:** Insuficiencia renal aguda*.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, vértigo, cefalea, signos meníngeos.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

***:** *Reacciones adversas de importancia o potencialmente mortales, reportadas en raras ocasiones.*

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Niveles/efectos del albendazol pueden ser incrementados por:** Dexametasona, praziquantel.

Efecto disminuido

- **Niveles/efectos del albendazol pueden ser disminuidos por:** Aminoquinolinas (antimaláricos).
- **Niveles/efectos de la teofilina pueden ser disminuidos por:** Albendazol.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al albendazol, benzimidazoles.

Artemeter con lumefantrina

Presentación (es) institucional(es)

- **Código 1-10-01-0195.** Artemeter 20 mg con Lumefantrina 120 mg. Tabletas.

> – *El Servicio de Farmacia deberá solicitarlo al centro centinela más accesible, considerando la zona geográfica y la posibilidad de transporte, mediante los procedimientos establecidos para el traslado de medicamentos, aunque no sea correspondiente a la red de servicios según lo establecido en circulares DFE-AMTC-2627-09-2019 y DFE-AMTC-2623-09-2019.*

— **Vía(s) de administración oficial en la Institución:** Oral

— **Indicaciones, dosis, administración**

- La dosis es expresada como el número de tabletas de combinación fija conteniendo 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina.
- El régimen de tratamiento incluye un total de 6 dosis administradas en un periodo de 3 días.
- La dosis está basada en el peso.

> *A nivel Institucional la prescripción quedará establecida con clave R para uso en casos de malaria resistentes a cloroquina con motivo de la alta migración y nivel de usuario 1-A (Medicamento donado por la OPS).*
>
> *La prescripción del medicamento será según la dosificación antes descrita y previa confirmación por Laboratorio. Es importante que todo caso sospechoso sea reportado al Área Rectora correspondiente del Ministerio de Salud para dar seguimiento adecuado.*

- **Administración:**
  - Administrar vía oral con alimentos.
  - Los pacientes que no pueden tragar las tabletas (triture y mezcle con una pequeña cantidad de agua (5 – 10 mL) previo a la administración. Enjuague el recipiente con más agua, lo cual debe ser tomado por el paciente.
  - El paciente debe tomar alimentos o bebidas (ejemplo: leche, fórmula, pudín, caldo, papilla) después de cada dosis de las tabletas o preparación de tabletas trituradas.
  - En caso de que ocurra vómito dentro 1-2 horas después de haber tomado la dosis, repita la dosis. Si la dosis repetida es vomitada, se debe considerar utilizar un agente antimalárico alternativo.

- **Indicaciones y dosis**
  Con base en las circulares DFE-AMTC-2627-09-2019 y DFE-AMTC-2623-09-2019:
  - *Caso sospechoso o con malaria resistente a cloroquina.*
  - *Pacientes sospechosos de malaria y que sean procedentes de las áreas geográficas consideradas resistentes a cloroquina: África subsahariana, Tailandia, región amazónica-Brasil, Colombia, Guyana, Ecuador, Venezuela, Escudo Guyanés.*

- Tratamiento de casos *P. falciparum* resistente a cloroquina:

  - **Niños con peso menor a 35 kg:**

PESO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
5 kg a menos 15 kg **(TOTAL 6 TABLETAS)**	Tomar una tableta como dosis inicial, luego a las 8 horas tomar nuevamente 1 tableta.	Tomar una tableta en la mañana y una tableta en la noche.	Tomar una tableta en la mañana y una tableta en la noche.
15 kg a menos de 25 kg **(TOTAL 12 TABLETAS)**	Tomar dos tabletas como dosis inicial, luego a las 8 horas tomar nuevamente dos tabletas	Tomar dos tabletas en la mañana y dos tabletas en la noche.	Tomar dos tabletas en la mañana y dos tabletas en la noche.
25 kg a menos de 35 kg **(TOTAL 18 TABLETAS)**	Tomar tres tabletas como dosis inicial, luego a las 8 horas tomar nuevamente tres tabletas.	Tomar tres tabletas en la mañana y tres tabletas en la noche.	Tomar tres tabletas en la mañana y tres tabletas en la noche.

  - **Adultos con peso mayor a 35 kg**

PESO	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
> 35 kg **(TOTAL 24 TABLETAS)**	Tomar cuatro tabletas como dosis inicial, luego a las 8 horas tomar nuevamente 4 tabletas.	Tomar cuatro tabletas en la mañana y cuatro tabletas en la noche.	Tomar cuatro tabletas en la mañana y cuatro tabletas en la noche.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** artemeter: rápida; lumefantrina: absorción inicial a las dos horas, aumenta con los alimentos.
- ***Biodisponibilidad*:** Los alimentos:
  - Incrementan la biodisponibilidad de artemeter y lumefantrina.
  - Artemeter: la biodisponibilidad relativa incrementa de dos a tres veces cuando es administrada con alimentos con alto contenido en grasa comparada con condiciones de ayuno.
  - Lumefantrina: la biodisponibilidad relativa se incrementa en hasta 16 veces cuando es administrada con alimentos con alto contenido en grasa comparada con condiciones de ayuno.

- ***Distribución*:**
  - ***Unión* a proteínas plasmáticas:**
    - Artemeter: 95.4%.
    - Dihidroartemisinina: 47-76%
    - Lumefantrina: 99.7%

- ***TCmax*:**
  - Artemeter, 2 horas (después de la primera dosis)
  - Dihidroartemisinina 2 horas (después de la primera dosis)
  - Lumefantrina: 6-8 horas (después de la primera dosis). Es altamente lipofílico, la absorción es retardada por hasta 2 horas.

- ***Metabolismo*:**
  - Artemeter: Después de la administración oral, el artemeter es rápidamente metabolizado a nivel hepático a su metabolito activo (dihidroartemisinina; DHA). El artemeter es metabolizado predominantemente por CYP3A4/5; metabolizado en una menor extensión por CYP2B6, 2C9 y 2C19.
  - Lumefantrina: metabolizado principalmente por CYP3A4.

- ***Vida media de eliminación*:**
  - Artemeter: aproximadamente 2 horas.
  - Dihidroartemisinina: aproximadamente 2 horas.
  - Lumefantrina: 3 – 6 días.

- ***Excreción*:** No hay datos de excreción urinaria en humanos.

— **Precauciones**

- Se ha reportado prolongación del intervalo QT.
- No usar en pacientes con Síndrome QT largo congénito o con afecciones clínicas que se saben que prolongan el intervalo QTc (Ejemplo: Arritmias cardiacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante, enfermedad cardiaca grave), antecedentes familiares de síndrome de QT largo congénito o muerte súbita, o en aquellos con anomalías electrolíticas (Ejemplo: hipocalemia, hipomagnesemia).
- No utilizar en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT, incluidos los agentes antiarrítmicos de Clase 1A o III, antipsicóticos (Ej. Pimozida, ziprasidona), antidepresivos, ciertos antipalúdicos (Ejemplo: quinina, quinidina), otros medicamentos antiinfecciosos (Ejemplo: macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antimicóticos derivados de imidazol o triazol),

o con medicamentos metabolizados por CYP2D6 que se sabe que tienen efectos cardiacos).

Si el uso concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT se considera médicamente necesario, controle los ECG.

- **Recrudescencia de la malaria**
  - Mayor riesgo de recrudecimiento y fracaso del tratamiento en pacientes que no pueden comer, ya que se necesitan alimentos para mejorar la absorción. Se recomienda vigilar de cerca a estos pacientes.
  - No usar para el retratamiento en pacientes que hayan vuelto a contraer malaria después del tratamiento con este medicamento.

— **Insuficiencia renal:**
Los ajustes de dosis no son necesarios en aquellos pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Usar con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave.

— **Insuficiencia hepática:**
Los ajustes de dosis no son necesarios en aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Usar con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave.

— **Factor de riesgo en embarazo:** No se encuentra recomendado para mujeres en el embarazo ya que se asocia con malformaciones del feto.

— **Lactancia:**
Se desconoce si el artemeter y lumefantrina son distribuidos en lecha materna.
Los fabricantes advierten sobre el evitar la lactancia materna por al menos una semana después de la última dosis. Datos en animales sugieren que ambos fármacos son distribuidos en la leche.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** palpitaciones (adultos 18%).
- ***Dermatológico*:** prurito, erupción cutánea.
- ***Endocrino* y metabólico:**
- ***Gastrointestinal*:** vómito, anorexia, dolor abdominal, diarrea.
- ***Hematológico*:** anemia.
- ***Hepático*:** hepatomegalia, incremento AST.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** artralgia, mialgia.
- ***Respiratorio*:** tos, rinitis, nasofaringitis.
- ***Sistema nervioso central*:** cefalea, mareo, astenia, fatiga, escalofríos, trastornos en el sueño, vértigo, malestar.

- ***Misceláneo*:** fiebre (25%-29%), tos, vértigo, trastornos del sueño.

— **Interacciones**

- **Fármacos que afectan o son metabolizadas por enzimas microsomales hepáticas:**
  - **Artemeter**, metabolizado predominantemente por isoenzima CYP 3A4/5 y, en una menor extensión por isoenzimas CYP 2B6, 2C9, Y 2C19. Puede ser un inductor débil de isoenzimas CYP 2C19, 2B6 y 3A4. No inhibe las isoenzimas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11.
  - **Lumefantrina**: metabolizado principalmente por CYP3A4. Inhibe CYP02D6.
  - **Potenciales interacciones farmacocinéticas con fármacos:**
    - Metabolizados por CYP3A4 (Concentraciones disminuidas del sustrato CYP3A4.
    - Que inhiben o inducen CYP3A4 (metabolismo alterado de artemeter y/o lumefantrina).
    - Con CYP2D6 (concentraciones incrementadas de sustrato CYP2D6 (concentraciones aumentadas de sustrato CYP2D6). Evitar uso concomitante con fármacos que son sustratos de CYP2D6 y que se conocen producen efectos cardiacos (Ejemplo: Flecainida, Imipramina, amitriptilina, clomipramina).

- **Fármacos que prolongan el intervalo QT**
  - Efecto aditivo sobre el intervalo QT podría presentarse si artemeter/lumefantrina es usado con otros agentes que prolongan el intervalo QT, evitar uso concomitante.
  - Evite uso concomitante con agentes antiarrítmicos:
    - Clase 1A (Ej. Quinidina, procainamida, disopiramida)
    - Clase III (Ej. Amiodarona, sotalol).
    - Antipsicóticos (Ej. Pimozida, ziprasidona).
    - Antidepresivos.
    - Ciertos antimaláricos (Ej. Quinina, quinidina, halofantrina).
    - Ciertos antiinfecciosos (Ej. Macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos derivados de imidazol o triazol).
    - Evite uso concomitante con fármacos metabolizados por CYP2D6 que pueden prolongar el intervalo QT (Ej. Flecainida, Imipramina, amitriptilina, clomipramina).
    - Si se considera médicamente necesario utilizar en forma concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe monitorear con ECGs.

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antiarrítmicos clase 1A y III:** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.
- **Antidepresivos que se conocen prolongan el intervalo QT:** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.

- **Antiinfecciosos conocidos que prolongan el intervalo QT (Ej. Macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos derivados de imidazol o triazol):** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.
- **Antipsicóticos con efectos aditivos conocidos sobre la prolongación del intervalo QT (Ej. Pimozida, ziprasidona):** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.
- **Darunavir potenciado con ritonavir:** Aumento del área bajo la curva de lumefantrina; sin efecto sobre el darunavir o ritonavir.
- **Halofantrina:** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI):** Posible incremento del riesgo de prolongación QT.
- **Inhibidores de proteasa (VIH):** Posible disminución de la eficacia del fármaco antimalárico.
- **Inhibidores de proteasa (VIH):** Posible incremento del riesgo de la prolongación del intervalo QT.
- **Jugo de toronja:** Posible aumento de las concentraciones de artemeter y/o lumefantrina; posible aumento de riesgo de prolongación de intervalo QT.
- **Ketoconazol:** Aumento de las concentraciones de artemeter, metabolito activo del artemeter y lumefantrina; aumento del riesgo de prolongación de QT.
- **Lopinavir/ritonavir:** Aumento del área bajo la curva de lumefantrina; sin efecto sobre al área bajo la curva para lopinavir.
- **Quinidina:** Posible efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.
- **Quinina:** Interacción farmacológica poco probable; posibles efectos aditivos sobre la prolongación del intervalo QT.

Efecto disminuido

- **Anticonceptivos hormonales (anticonceptivos orales, transdérmicos, u otros hormonales):** Posible efectividad disminuida del anticonceptivo hormonal.
- **Carbamazepina, fenitoína:** Posible disminución de las concentraciones de artemeter y/o lumefantrina; posible pérdida de la eficacia del antimalárico.
- **Darunavir potenciado con ritonavir:** Disminución del área bajo la curva de artemeter y su metabolito activo
- **Efavirenz:** Disminución del área bajo la curva de artemeter, su metabolito y lumefantrina; sin efecto sobre el área bajo la curva para efavirenz.
- **Etravirina:** Disminución del área bajo la curva de artemeter, su metabolito y lumefantrina; sin efecto sobre el área bajo la curva para etravirina.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI):** Posible disminución de la eficacia del medicamento antimalárico.
- **Inhibidores de proteasa (VIH):** Posible disminución de la eficacia del medicamento antimalárico.
- **Lopinavir/ritonavir:** Disminución del área bajo la curva de artemeter y su metabolito.

- **Mefloquina:** Disminuye las concentraciones y área bajo la curva de lumefantrina posiblemente como resultado de la disminución de la producción de la bilis inducida por la mefloquina; sin efecto sobre la farmacocinética del artemeter o mefloquina.
- **Rifampicina:** Disminución del área bajo la curva de artemeter, su metabolito y lumefantrina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a artemeter, lumefantrina o cualquier otro ingrediente de la formulación.
- Uso concomitante con fármacos inductores potentes de CYP3A4 (Ejemplo: rifampina, carbamazepina, fenitoína, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum];* lo cual puede resultar en concentraciones disminuidas de artemeter y/o lumefantrina, lo cual puede ser asociado con pérdida de la eficacia del fármaco antimalárico.

Artesunato

MEDICAMENTO NO LOM
DISPONIBLE EN LOS CENTROS CENTINELAS DE LA CCSS AUTORIZADOS

— **Presentación (es) institucional(es)**

- **Código NO LOM: 1-11-01-0013**. Artesunato 60 mg. Polvo para inyección con:
  - ***Solvente***: Bicarbonato de sodio 5 mL, ampolla con 1mL.
  - ***Diluente***: Cloruro de sodio 45 mg (9 mg/mL), ampolla con 5 mL.

— **Vía(s) de administración oficial en la Institución:** Intravenoso, intramuscular

— **Indicaciones, dosis, administración**

- Debido a la inestabilidad del artesunato en soluciones acuosas, la solución debe ser preparada previo a su administración.
- Para la reconstitución del medicamento y dilución previo a la administración de este medicamento, se debe seguir las instrucciones del fabricante.

- **Tratamiento AGUDO para adultos y niños en casos *P. falciparum* resistente a cloroquina:** una dosis de Una dosis de carga de 2 mg/kg debe ir seguida de una dosis de 1 mg/kg después de cuatro horas y a las 24 horas. Posteriormente se debe aplicar una dosis de 1 mg/kg al día hasta que el enfermo pueda tolerar la medicación por vía oral o durante un máximo de siete días.

— **Farmacocinética**

- ***Distribución*:** V_{dss}: adultos infectados con malaria (grave): Artesunato: 15.2 L7kg (rango 2.2 a 39 L/kg); dihidroartemisinina (DHA): 1.9 L7kg (rango: 0.8 a 11.5 L/kg).
- ***Unión* a proteínas:** Dihidroartemisinina (DHA): 93%.
- ***TCmax*:** Dihidroartemisinina (DHA): adultos infectados con malaria (grave): dentro de 15 minutos.
- ***Metabolismo*:** artesunato (prodroga) es rápidamente hidrolizada por las esterasas en el plasma a un metabolito activo, dihidroartemisinina (DHA). DHA sufre metabolismo hepático vía CYP2B6, CYP2C19, y CYP3A4 a metabolitos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** Artesunato: adultos infectados con malaria (grave): 0.22 horas (rango: 0.08 a 0.61 horas); dihidroartemisinina (DHA): 0.34 horas (rango: 0.14 a 0.87 horas).
- ***Excreción*:** orina (como DHA-glucurónido).

- **Insuficiencia renal:** No se recomiendan realizar ajustes de dosis. Utilizar con precaución.
- **Insuficiencia hepática:** No se recomiendan realizar ajustes de dosis. Utilizar con precaución.

- **Factor de riesgo en embarazo:**
  Se tiene escasa experiencia con respecto al empleo de este fármaco en el embarazo, pero la preparación parenteral no debe dejar de administrarse si se considera que puede salvar la vida de la madre.

- **Lactancia:**
  - Bajas concentraciones del metabolito activo de artesunato (dihidroartemisinina) pueden ser detectadas en leche materna.
  - No se espera que los niveles del medicamento causen efectos adversos en los infantes recibiendo lactancia materna. La cantidad de medicamento presente en la leche materna no protege al bebé de la malaria.

- **Reacciones adversas**

  - ***Cardiovascular*:** trastornos en el electrocardiograma incluyendo prolongación del intervalo QT, hipotensión.
  - ***Dermatológico*:** eritema, prurito, erupción, urticaria.
  - ***Endocrino* y metabólico: *hipoglicemia.***
  - ***Gastrointestinal*:** náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea.
  - ***Hematológico*:** neutropenia, anemia, hemólisis, reticulocitopenia.
  - ***Hepático*:** Elevación de los valores de las enzimas pancreáticas.
  - ***Hipersensibilidad:*** angioedema, reacción de hipersensibilidad.
  - ***Neuromuscular y esquelético*:** tremor.
  - ***Renal*:** aumento del nitrógeno ureico en sangre.
  - ***Respiratorio*:** disnea.
  - ***Sistema nervioso central*:** cefalea, ansiedad, ataxia, mareo, hiperreflexia, sabor metálico, inquietud, dificultad para hablar.
  - ***Misceláneo*:** vértigo, tinitus.

- **Interacciones**

  Efecto aumentado/toxicidad

  - **Agentes antipsicóticos (fenotiazinas):** los antimaláricos pueden incrementar las concentraciones séricas de los agentes antipsicóticos (fenotiazinas).

- **Artemeter:** puede aumentar el efecto adverso /tóxico de los antimaláricos. El artemeter/lumefantrina (producto combinado) no debe utilizarse con otros antipalúdicos a menos que no haya otra opción de tratamiento.
- **Dapsona (sistémico, tópico):** puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de agentes antimaláricos, especialmente el riesgo de reacciones hemolíticas.
- **Primaquina:** Artesunato puede incrementar el efecto de prolongación de QT_c de la Primaquina; también puede incrementar las concentraciones séricas de Primaquina.
- **Artesunato:** puede aumentar las concentraciones plasmáticas y el AUC de los fármacos que son sustratos de la CYP2D6.
- **Nevirapina:** puede incrementar las concentraciones séricas del artesunato.

Efecto disminuido

- **Ritonavir:** puede incrementar las concentraciones séricas de los metabolitos activos del artesunato.
- **Nevirapina:** puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo del metabolito activo del artesunato.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad al artesunato o a cualquier componente de la formulación.

Cloroquina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-0380. Cloroquina base 150 mg (equivalente a aproximadamente 250 mg de fosfato de cloroquina). Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración**

- *En el tratamiento de malaria por Plasmodium vivax, P. falciparum y P. malariae no resistente a cloroquina, generalmente corresponde a terapia combinada de cloroquina por 3 días y primaquina por 14 días. Ambos medicamentos se administran al mismo tiempo (durante los primeros 3 días y los restantes 11 días solamente la primaquina)*

- La cloroquina y la primaquina deben ser administrada con alimentos para minimizar los efectos adversos a nivel gastrointestinal. Es importante tener presente que la primaquina confiere un sabor amargo al gusto.

— **Indicaciones y dosificación:**

La ***dosis*** de ***cloroquina fosfato*** se expresa en términos de ***cloroquina base***. En el caso del tratamiento concomitante con ***primaquina fosfato***, la dosis de este medicamento se expresa en términos de ***primaquina base***.

- ***Tratamiento de la malaria***: producida por *Plasmodium (Plasmodium vivax, P. malariae y P. ovale) no resistentes a cloroquina (resumen en cuadro 1).*

Vía oral

- ***Niños menores de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1):*
  - ***Cloroquina base:*** 37.5 mg/día por tres días. Seguidamente se recomienda una dosis cada 21 días hasta cumplir los seis meses.
  - ***Primaquina base:*** No se recomienda el uso de primaquina en niños menores de 6 meses de edad.

- ***Niños <u>mayores</u> de 6 meses de edad*** *(ver cuadro 1)**:***
  - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg.
  - ***Primaquina base:*** 0.25 mg/kg/día por 14 días.

- ***Adultos***
  - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg o a una dosis de 25 mg/kg dividido en tres días.

  - ***Primaquina base *:*** 15 mg por día por 14 días a una dosis de 0.25 mg/kg o una dosis de 0.30 mg/kg por día por 7 días.
    * En aquellos pacientes con deficiencia de G-6PD la dosis se debe adecuar a 0.75 mg/kg una vez a la semana por 8 semanas *(ver cuadro 1)**.***

- ***Mujeres embarazadas***
  - ***Cloroquina base:*** 300 mg por semana durante todo el embarazo. Una vez que finaliza el embarazo, la madre diagnosticada con malaria que no va a dar lactancia debe recibir primaquina y cloroquina de cura radical en los esquemas habituales. La madre que va a dar lactancia materna es recomendable mantener una dosis de 300 mg por semana durante el periodo de lactancia hasta los primeros 6 meses.

> ***Nota****: En el caso de pacientes que presenten vómitos incoercibles o una diarrea de alta tasa, es pertinente una valoración clínica, dado que no hay una adecuada absorción del medicamento y si es necesario iniciar nuevamente el esquema de tratamiento según criterio del clínico.*

- ***Tratamiento de la malaria***: ***para adultos, niños y mujeres embarazadas en casos de P. falciparum no resistentes a cloroquina importados desde los países de Guatemala, Honduras, Nicaragua, Haití y República Dominicana*** *(ver cuadro 1).*

  - ***Niños <u>menores</u> de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1)* ***:***
    - ***Cloroquina base:*** 37.5 mg/día por tres días. Seguidamente se recomienda una dosis cada 21 días hasta cumplir los seis meses.
    - ***Primaquina base:*** No se recomienda el uso de primaquina en niños menores de 6 meses de edad.

- ***Niños <u>mayores</u> de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1)**:***
  - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg.
  - ***Primaquina base:*** 0.25 mg/kg/día por 14 días.

- ***Adultos***
  - ***Cloroquina base:*** Se inicia con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg para completar una dosis total de 25 mg/kg o cloroquina a una dosis de 25 mg/kg dividido en tres días.
  - ***Primaquina *:*** se recomienda a una dosis de 0.75 mg/kg en dosis única.

    ******* *En pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD), la dosis se debe adecuar a 0.75 mg/kg una vez a la semana por 8 semanas.*

- ***Mujeres embarazadas***
  - ***Cloroquina base:*** 300 mg por semana durante todo el embarazo. Una vez que finaliza el embarazo, la madre diagnosticada con malaria que no va a dar lactancia debe recibir primaquina y cloroquina de cura radical en los esquemas habituales. La madre que va a dar lactancia materna es recomendable mantener una dosis de 300 mg por semana durante el periodo de lactancia hasta los primeros 6 meses.

Nota*: En el caso de pacientes que presenten vómitos incoercibles o una diarrea de alta tasa, es pertinente una valoración clínica, dado que no hay una adecuada absorción del medicamento y si es necesario iniciar nuevamente el esquema de tratamiento según criterio del clínico.*

Cuadro 1
Tratamiento radical de las infecciones por *P. vivax, P. malarie* y *P. ovale* según grupo de edad (OMS, Orientaciones sobre quimioterapia

Grupo de edad	DROGAS, DOSIS E INTERVALOS									
	CLOROQUINA * (tableta conteniendo 150 mg cloroquina base) (3 DÍAS)						PRIMAQUINA (14 DÍAS)			
	DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DOSIS DIARIA			
							ADULTO **		NIÑO ***	
							Tableta conteniendo 15 mg Primaquina base		Tableta conteniendo 5 mg Primaquina base	
	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base
< 6 meses ****	¼	37.5	¼	37.5	¼	37.5				
6 a 11 meses	½	75	½	75	½	75			½	2.5
1 a 2 años	1	150	½	75	½	75			½	2.5
3 a 6 años	1	150	1	150	1	150			1	5
7 a 11 años	2	300	1 y ½	225	1 y ½	225			2	10
12 a 14 años	3	450	2	300	2	300	1	15		
15 o más años	4	600	3	450	3	450	1	15		

Notas importantes:

Los 3 primeros días de Primaquina coincidirán con los 3 únicos días de cloroquina.

* **Cloroquina**: Tabletas conteniendo 150 mg cloroquina base.

** **Primaquina comprimidos para adultos**: Tabletas conteniendo 15 mg Primaquina base.

*** **Primaquina comprimidos para niños**: Tabletas conteniendo 5 mg Primaquina base.

**** **Niños menores a 6 meses de edad (no se recomienda uso de primaquina)**.

Referencia: Tomado y modificado de: ***Norma Malaria 2016***. Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Segunda edición, 2016. Consultado en la página web del Ministerio de Salud el 26-01-2019. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/2673-norma-de-malaria-1/file

- ***Tratamiento de niños, adultos y mujeres embarazadas en casos de P. falciparum resistentes a cloroquina.***
  - El Comité Central de Farmacoterapia apoya la utilización de los medicamento NO LOM código 1-11-01-0012 correspondiente a Artemeter 20 mg + lumefantrina 120 mg tableta y código 1-11-01-0013 Artesunato ampollas para el tratamiento de casos sospechosos de malaria resistentes a cloroquina; asimismo, para los pacientes que sean procedentes de las siguientes zonas geográficas (serán considerados resistentes a cloroquina): África subsahariana, Tailandia, región amazónica-Brasil, Colombia, Guyana, Ecuador, Venezuela, Escudo Guyanes.

  - El Comité Central de Farmacoterapia en coordinación con la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud y la Dirección de

Farmacoepidemiología, ha autorizado la custodia de este medicamento a centros centinelas identificados mediante la epidemiología de los últimos 5 años de los casos de malaria en Costa Rica, según Circulares DFE-AMTC-2623-09-2019 y DFE-AMTC-2627-09-2019. Como complemento, ***para información adicional de estos dos medicamentos NO LOM, refiérase a las monografías artemeter + lumefantrina y artesunato***

— **Farmacocinética (cloroquina)**

- ***Absorción*:** Rápida y casi completa
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido en los tejidos corporales.
- ***Unión* a proteínas:** 55%
- ***Metabolismo*:** Parcialmente hepático. Metabolito principal: desetilcloroquina.
- ***Excreción*:** Orina (≥ 50% como fármaco sin cambio). Desetilcloroquina se contabiliza un cuarto de la cantidad de material que aparece en orina. La acidificación de la orina incrementa la eliminación del fármaco.

— **Precauciones**

- Se pueden presentar diferencias entre países con respecto a las recomendaciones de los fármacos utilizados en la profilaxis y tratamiento de la malaria por resistencia del protozoo al fármaco.
- Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, alcoholismo o concomitante con fármacos hepatotóxicos, pacientes con trastornos convulsivos, deficiencia *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*, pacientes con daño auditivo preexistente.
- Puede exacerbar la psoriasis y la porfiria.
- Monitoreo de los parámetros hematológicos cuando la terapia con compuestos 4-aminoquinolinas es prolongada o a altas dosis.
- Suspender tratamiento en caso de presentar signos/síntomas relacionados con cambios visuales.

— **Insuficiencia renal:** Se recomienda:

CrCl ≥ 10 mL/minuto	No es necesario ajuste de dosis.
CrCl < 10 mL/minuto	Administrar 50% de la dosis.

— **Insuficiencia hepática:** Utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

- Con base en datos reportados en la literatura oficial, la cloroquina cruza la placenta hacia el feto, reportándose concentraciones de cloroquina en feto similares a las encontradas en la madre.
- El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de los Estados Unidos indica que el embarazo no es una contraindicación para el uso de cloroquina cuando el fármaco está indicado para la prevención o tratamiento de malaria.
- Los fabricantes establecen que la cloroquina debe ser evitada durante el embarazo excepto para prevención o tratamiento de la malaria cuando los clínicos hayan determinado que los posibles beneficios del fármaco sobrepasan los potenciales riesgos al feto.

— **Lactancia:**

- La cloroquina y su principal metabolito (desetilcloroquina) con actividad antiplasmodial son excretados en leche materna. Una dosis única de 300 mg o 600 mg vía oral de cloroquina en mujeres lactantes, la ingestión máxima del fármaco en lactancia materna para los infantes es estimada en 0.4-0.7% de una dosis diaria
- Las cantidades de cloroquina excretadas en leche materna son insuficientes para proveer de una adecuada protección al lactante contra la malaria (hasta aproximadamente 4.2% de una dosis única durante 9 días de lactancia).
- La cantidad de fármaco transferida durante la lactancia materna podría ser insuficiente para proveer una adecuada protección contra la malaria en los infantes recibiendo leche materna. Si la prevención de la malaria es necesaria, tales infantes deben recibir las dosis recomendadas de los agentes antimaláricos apropiados.
- Los fabricantes establecen que, debido al potencial de efectos adversos serios en los lactantes de madres en tratamiento con cloroquina, de debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el fármaco, tomando en consideración la importancia del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Cardiomiopatía, cambios en el electrocardiograma. En raras ocasiones se ha reportado prolongación del intervalo QRS y QT_c, inversión de la onda Q o depresión.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, decoloración del cabello, pigmentación azul-grisácea de piel.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, calambres abdominales, diarrea, anorexia.
- ***Hematológico*:** Anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia y en raras ocasiones se ha reportado agranulocitosis (reversible).
- ***Hepático*:** Incremento en las enzimas pancreáticas, hepatitis.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Miopatía, debilidad muscular.
- ***Oftálmico:*** Trastornos en la acomodación, trastornos en el campo visual, degeneración macular, maculopatía, visión borrosa, opacidad corneal (reversible), retinopatía.

- ***Ótico:*** Tinitus, pérdida de la audición, tipo de sordera asociado con altas dosis.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción anafilactoide, anafilaxia, angioedema.
- ***Sistema nervioso central*****:** Ansiedad, agitación confusión, reacción extrapiramidal (distonía, disquinesia), alucinación, cefalea, insomnio, polineuropatía, psicosis.

— **Interacciones**

- **Evitar uso concomitante de cloroquina con:** Agalsidasa alfa y agalsidasa beta, mayor riesgo agentes que prolongan QT_c, ivabradina, mefloquina, tioridazina.

Efecto aumentado/toxicidad

- **Niveles/efectos de cloroquina pueden ser incrementados por:** Inhibidores CYP2D6 (moderado y fuerte), inhibidores CYP3A4 (moderada y fuerte), darunavir, óxido nítrico, agentes que prolongan QT_c, cimetidina.
- **Cloroquina puede incrementar niveles/efectos de:** Agentes antipsicóticos (fenotiazinas), betabloqueadores, glucósidos cardiacos, Dapsona (sistémica y tópica), doxorrubicina, sustratos de CYP2D6, agentes que prolongan QT_c, mefloquina, tiorizadina, nitrito sodio, prilocaína, ciclosporina.

Efecto disminuido

- **Niveles efectos de cloroquina pueden ser disminuidos por:** Antiácidos, bosentan, inductores CYP3A4 (fuerte), deferasirox, caolín, peg-interferon alfa 2-b, tocilizumab.
- **Cloroquina puede disminuir niveles/efectos:** Ampicilina, antihelmínticos, codeína, tamoxifeno, tramadol, agalsidasa alfa y agalsidasa beta.

— **Contraindicaciones**

- Presencia de cambios en la retina o en el campo visual, atribuibles a compuestos del grupo 4-aminoquinolina o a cualquier otra etiología.
- Hipersensibilidad a medicamentos del grupo 4-aminoquinolina.

Estibogluconato sódico

— **Presentación (es) institucional(es)**

- Código: 1-10-01-3180 (código compartido). Meglumina antimoniato 300 mg/mL equivalente a 85 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) o Meglumina antimoniato 300 mg/mL equivalente a 81 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}). o Estibogluconato sódico 300 mg/mL equivalente a 100 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}). Solución inyectable. Ampolla con 5 mL.

Esta monografía corresponde al medicamento estiboguconato sódico

El estibogluconato sódico es un compuesto de antimonio pentavalente, al igual que el antimoniato de Meglumina, es utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis; ambos medicamentos, tienen una efectividad similar en el tratamiento de la Leishmaniasis y una farmacocinética parecida.
Dado que ambos compuestos NO contienen cantidades equivalentes de antimonio pentavalente, la dosificación debe calcularse con base en el producto disponible y que se va a utilizar.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

PRESENTACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Estibogluconato sódico 300 mg/mL (equivalente a 100 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5})/mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL	Intramuscular

— **Administración**

- **<u>Intramuscular</u>**: Cuando el estibugluconato sódico es administrados vía intramuscular; si el volumen de la inyección excede 10 mL, este debe ser dividido en dos dosis; una en cada nalga o el muslo.
  La administración por vía intramuscular se puede acompañar de dolor local. Se sugiere alternar los sitios de aplicación, de preferencia en la región glútea.
  Es importante consultar las recomendaciones emitidas por el fabricante para la correcta preparación del medicamento para su administración.

— **Indicaciones y dosificación**

Las dosis de estibogluconato sódico, son expresadas en términos de la cantidad equivalente a antimonio pentavalente.

Las dosis están basadas en el peso y son aplicables para niños y adultos:

- **Leishmaniasis visceral: Intramuscular:** 20 mg/kg/día (mínimo 200 mg) por 28 días en infecciones por *L. infantum* y por 30 días en infecciones por L. *donovani*.
  - Mínimo de dosis por niños pesando menos de 10 kg: 200 mg.
  - Si hay recaída, retratamiento inmediato con la misma dosis diaria.

- **Leishmaniasis dérmica post-kala-azar: Intramuscular:** 20 mg/kg/día (mínimo 200 mg) por 30 a 60 días.

- **Leishmaniasis cutánea:**
  - **Inyección intralesional:** 1 – 3 mL en la base de la lesión; si no hay respuesta aparente, puede ser repetido una o dos veces a intervalos de 1 – 2 días; la recaída es inusual. La OMS también ha recomendado dosis de 1 – 5 mL por sesión, cada 3 -7 días (1 – 5 infiltraciones).

    * **Contraindicaciones para la terapia local:**
      - Lesión en la cara cerca de los ojos.
      - 3 lesiones o más.
      - Lesiones grandes de más de 3 cm de diámetro.
      - Formas esporotricoides.
      - Lesiones en las articulaciones.
      - Lesiones super-infectadas.
      - Lesiones producidas por *L.brazilensis, L. guyanensis y L. tropica.*

  - **Tratamiento sistémico**: **Vía intramuscular:** 10 -20 mg/kg día hasta pocos días después de la cura clínica y los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos. El tratamiento para leishmaniasis cutáneas por *L. braziliensis* requiere 20 mg/kg/día, hasta que la lesión haya sanado y por al menos 4 semanas; la recaída puede ocurrir debido a una inadecuada dosis o tratamiento interrumpido.

- **Leishmaniasis mucocutánea (infecciones causadas por L. braziliensis): intramuscular:** 20 mg/kg/día hasta que los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos y por al menos 4 semanas; si la respuesta es inadecuada, 10 – 15

mg cada 12 horas por el mismo periodo; si no hay respuesta al tratamiento, debe valorarse otras terapias alternativas.

- **Leishmaniasis cutánea difusa (infecciones causadas por *L amazonensis):* intramuscular:** 20 mg/kg/día por varias semanas después de mejoría clínica; recaída puede ser esperada hasta que se desarrolle inmunidad.

La OMS refiere que la dosis máxima: 1.200 mg/día de antimonio pentavalente (Sb+5), para pacientes de más de 60 kg.

— **Farmacocinética**
- ***Absorción*:** La absorción gastrointestinal de los compuestos de antimonio pentavalente es pobre; no obstante, presenta una buena absorción vía parenteral.
- **Biotransformación:** Pequeñas cantidades de antimonio pentavalente se reducen a antimonio trivalente en el hígado, quedando una pequeña fracción en el cuerpo por un lapso medio de tres días y la posibilidad de que queden concentraciones residuales.
- ***Distribución*:** Se distribuye en líquido extracelular.
- ***Vida media de eliminación*:** Después de la administración intramuscular diaria, se presenta una acumulación lenta del estibogluconato de sodio en el compartimento central, por lo que las concentraciones máximas teóricamente podrían ser alcanzadas hasta después de 7 días o más.
- ***Excreción*:** Orina, la mayoría de la dosis ha sido detectada en las primeras 12 horas de recolección de la misma.

— **Precauciones**
- El riesgo de toxicidad de los compuestos de antimonio es incrementado en aquellos pacientes que presentan enfermedad cardiaca (en particular arritmias), insuficiencia renal, enfermedad hepática, malnutrición severa/deterioro del estado general, infección avanzada por VIH, embarazo.
- Antes de comenzar tratamiento, las carencias eventuales de hierro y otras deficiencias nutricionales deben haber sido corregidas.
- Durante el tratamiento, la alimentación debe ser rica en proteínas.
- En pacientes mayores de 50 años, deben intensificarse durante todo el tratamiento la monitorización de la función cardiaca (ECG), hepática, renal y pancreática. En caso de detectarse cualquier alteración, el tratamiento debe suspenderse y se debe proceder a la valoración clínica y de laboratorio.

— **Insuficiencia renal:** Moderada: se pueden incrementar los efectos adversos.

— **Insuficiencia hepática:** Leve a moderada: use con precaución. Incremento en el riesgo de daño o falla hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** No se recomienda su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** Los compuestos de antimonio se distribuyen en leche materna. No se recomienda su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Cambios en el electrocardiograma incluyendo reducción de la amplitud de la onda T, inversión de la onda T y prolongación QT.
- ***Dermatológico*:** Brote.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, aproximadamente 1% a 2% de los pacientes presentan náusea, vómito y/o diarrea y un número ligeramente mayor reportan dolor abdominal. Pancreatitis sintomática.
- ***Hematológico*:** Sangrado nariz o encías, reducción transitoria de plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina
- ***Hepático*:** Incremento en las enzimas hepáticas, ictericia, incremento en la lipasa y amilasa sérica.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, mialgia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** En raras ocasiones se ha reportado anafilaxia.
- ***Renal*:** Daño en la función renal.
- ***Respiratorio*:** Tos transitoria seguido de la inyección, neumonía en un pequeño número de pacientes con leishmaniasis visceral (es una característica del proceso de la enfermedad de la leishmaniasis visceral; sin embargo, ha sido asociada con el perfil de toxicidad del antimonio trivalente). No ha sido posible determinar si esos casos han sido debido a la enfermedad o al estibogluconato sódico.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, letargia, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Malestar, fiebre, sudoración, ruboración facial, dolor subesternal, dolor en el sitio de la inyección, empeoramiendo de las lesiones en mejilla.

— **Interacciones**

Anfotericina B deoxicolato: Se ha observado un mayor riesgo de arritmias cardíacas fatales cuando se administra el desoxicolato de anfotericina B poco después del estibogluconato de sodio durante el retratamiento de la leishmaniasis visceral. Aunque se desconoce el mecanismo, se sugiere que el estibogluconato de sodio aumenta la susceptibilidad del miocardio al daño por el desoxicolato de anfotericina B

- **Cisplatino:** Riesgo de toxicidad aumentado
- **Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos con efectos:** cardiotóxicos, nefrotóxicos, hepatotóxicos o pancreotóxicos**.**
- **Furosemida:** Riesgo de toxicidad aumentado.
- **Inmunosupresores (Ejemplo: inhibidores de calcineurina, glucocorticoides):** pueden potenciar la toxicidad pancreática asociado a los compuestos de antimonio pentavalente.

- **Vancomicina:** Riesgo de toxicidad aumentado

— **Contraindicaciones:** No debe ser administrado a pacientes con trastornos severos a nivel cardiaco, hepático o renal, durante el embarazo y la lactancia o que hayan presentado reacciones adversas graves a dosis previas.

Hidroxicloroquina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **1-10-01-0880.** Hidroxicloroquina base 310 mg (equivalente a 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina). Tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración**
- Hidroxicloroquina debe ser tomada con alimentos o con leche.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como hidroxicloroquina sulfato. Las dosis usualmente son expresadas en términos de la hidroxicloroquina.

- **Síndrome Lupus Eritematoso:** utilizado como un tratamiento adjunto a terapia con corticosteroides u otros medicamentos:

  Adultos: 310 mg hidroxicloroquina (400 mg hidroxicloroquina sulfato) una vez o dos veces al día, vía oral, por varias semanas o meses, dependiendo de la respuesta. Terapia de mantenimiento prolongada: 155 mg – 310 mg de hidroxicloroquina (200 mg – 400 mg hidroxicloroquina sulfato) cada día.

- **Artritis reumatoide:** Uno de varios medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés) que se pueden usar cuando la terapia con DMARDs es apropiada:

  Adultos: Iniciar con 310 mg – 465 mg hidroxicloroquina (400 – 600 mg hidroxicloroquina sulfato) cada día, vía oral.
  Si se presentan efectos adversos, la dosis puede ser temporalmente reducida; después de 5-10 días, aumentar gradualmente la dosis hasta obtener la respuesta óptima sin recurrencia de efectos adversos.

- Una respuesta favorable no se presentará antes de las 4-12 semanas de tratamiento. Es requerido varios meses de terapia para obtener una respuesta óptima. Cuando una buena respuesta es obtenida, se recomienda disminuir la dosis en un 50% y continuar con dosis de mantenimiento de 155 – 310 mg hidroxicloroquina (200 – 400 mg de hidroxicloroquina sulfato) cada día.
- Si se presenta una recaída después de que la hidroxicloroquina es suspendida, el fármaco debe ser reiniciado o continuado con un esquema intermitente si no hay evidencia de efectos adversos a nivel oftálmico.
- Si el objetivo de mejorar la artritis reumatoide (Ejemplo: reducir la inflamación de las articulaciones, aumentar la movilidad) no se presenta dentro de los 6 meses, la hidroxicloroquina debe ser suspendida.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida y completa.
- ***Distribución*:** Hidroxicloroquina es distribuida ampliamente en tejidos corporales y se concentra en bazo, hígado, riñones, tejidos conteniendo melanina, pulmones, y en menor extensión en líquido cefalorraquídeo y cerebro. Tiene un gran volumen de distribución aparente (más de 100 L/kg).
- **Inicio de acción:** En pacientes con artritis reumatoide puede requerir de 4 -6 semanas para alcanzar respuesta.
- ***Unión* a proteínas:** Aproximadamente 60%.
- ***Metabolismo*:** Hepático. Entre los metabolitos se incluyen; desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina.
- ***Vida media de eliminación*:** 30 – 60 días. Trazas del fármaco pueden ser encontradas en orina varias años después de haber recibido el paciente un régimen terapéutico.
- ***Excreción*:** Orina. El aclaramiento renal es aproximadamente la mitad de su aclaramiento total sistémico.

— **Precauciones**

- Puede exacerbar la psoriasis y la porfiria.
- Monitoreo de los parámetros hematológicos cuando la terapia con compuestos 4-aminoquinolinas es prolongada o a altas dosis.
- Puede causar efectos adversos a nivel oftálmico o neuropatía (entre los factores de riesgo se incluyen dosis mayores a 6.5 mg/kg de peso corporal).
- Realizar exámenes a nivel oftálmico de base y periódicos (cada 3 meses).
- Realizar pruebas periódicas por posibilidad de debilidad muscular.
- Precaución en pacientes con deficiencia *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, enfermedad hepática, psoriasis, porfiria.*

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal. Utilizar con precaución. En disfunción severa, puede ser necesario ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática. Utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C *(según Briggs. Drugs in Pregnancy and Lactation).* El uso de hidroxicloroquina debe ser evitado durante el embarazo.

— **Lactancia:** Hidroxicloroquina es excretada en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Cardiomiopatía (raro, la relación con hidroxicloroquina no está clara).
- ***Dermatológico*:** Alopecia, decoloración del cabello, pigmentación azul-grisácea de piel, brote, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, anorexia, diarrea, náusea, vómito, pérdida de peso.
- ***Hematológico*:** Anemia aplásica, agranulocitosis, hemólisis (pacientes con deficiencia en glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), leucopenia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** En casos aislados se ha reportado función hepática anormal/falla hepática.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Miopatía, parálisis, neuromiopatía que conduce a debilidad progresiva y atrofia del grupo de músculos proximales.
- ***Oftálmico:*** Color de visión anormal, pigmentación anormal de la retina, edema macular, atrofia de retina, trastornos en la acomodación con visión borrosa, nistagmus, retinopatía reversible.
- ***Ótico:*** Tinitus
- ***Sistema nervioso central*:** Ataxia, mareos, cefalea, irritabilidad, nerviosismo, pesadillas, convulsiones, vértigos, cambios emocionales, psicosis, vértigo.
- ***Misceláneo*:** pérdida de peso, exacerbación o precipitación de porfiria.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Los niveles/efectos de la hidroxicloroquina son incrementados por:** cimetidina, dapsona (sistémica), mefloquina, pimecrolimus, denosumab, tacrolimus (tópico), trastuzumab.
- **La hidroxicloroquina puede incrementar los niveles/efectos de:** betabloqueadores, ciclosporina, digoxina, dapsona (tópica y sistémica), mefloquina,

agentes antipsicóticos (fenotiazinas), glucósidos cardiacos, leflunomida, natalizumab, tofacitinib, vacunas (vivas).

Efecto disminuido

- **Hidroxicloroquina puede disminuir los niveles/efectos:** Antihelmínticos, BCG, vacunas (inactivadas), sales de magnesio.

— **Contraindicaciones**

- Presencia de cambios en la retina o en el campo visual, atribuibles a compuestos del grupo 4-aminoquinolina.
- Hipersensibilidad a medicamentos del grupo 4-aminoquinolina.

Ivermectina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- Código: 1-10-01-1008. Ivermectina 6 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración**
- No administrar con alimentos.
- La Ivermectina debe tomarse con el estómago vacío y con agua.

— **Indicaciones y dosificación**

- **Parasitosis [nemátodo intestinal]: Estrongiloidiasis, agente causal *Strongyloides stercoralis:***

  - **Niños [pesando ≥ 15 kg] y adultos:** 200 ug/kg/día (dosis única), vía oral. Algunos clínicos recomiendan dar el tratamiento por 2 días.

    La dosis aproximada de Ivermectina está basada en el peso (kg) del paciente.

Peso del paciente (kg)	Dosis oral
15-24	3 mg
25-35	6 mg
36-50	9 mg
51-65	12 mg
66-79	15 mg
≥ 80	200 ug/kg

Observaciones: *Realizar examen de heces para verificar la erradicación de la infección.*

- **Ectoparásito: Escabiosis [sarna], agente causal *Sarcoptes scabiei.***

  - **Niños < 1 año [pesando < 15 kg]:** Utilizar ***Crotamitón 10%, loción, uso tópico, código LOM 1-10-46-6570 [Almacenable].***

  - **Niños ≥ 1 año [pesando ≥ 15 kg]:** 200 ug/kg, en una sola dosis, vía oral y repetir a las 2 semanas. [Total de tratamiento: 2 dosis].

    Considere tratar a los miembros de la familia del paciente con sarna, ya que la sarna asintomática es común.

Las erupciones cutáneas en los sitios de infestación de sarna pueden empeorar (aumento del recuento de lesiones e inflamación) durante los primeros días después del inicio del tratamiento.
El prurito puede persistir de 2 a 4 semanas después del tratamiento, mientras que los ácaros muertos en las capas externas de la piel se desprenden con la exfoliación normal.

- **Ectoparásito: Pediculosis, agente causal artrópodo *Pediculus capitis* [piojo de cabeza].**

  - **Niños < 1 año y embarazadas:** Valorar caso particular y si médico considera necesario se autorizará por sistema de clave el uso de ***permetrina 1%, con la siguiente recomendación de uso: luego de lavar el cabello, se aplica y se deja por 10 minutos, luego enjuagar con agua abundante.*** **Valorar al paciente, si no se ha resuelto la infestación, repetir al procedimiento a los 10 días**.

  - **Niños ≥ 1 año [pesando ≥ 15 kg] y adultos:** 200 o 400 ug/kg, vía oral y repetir con un intervalo de 7 – 10 días. [Total de tratamiento: 2 dosis].
    El tratamiento de la pediculosis capitis requiere de la eliminación de todos los piojos y huevos viables (liendres) así como de su remoción. La ivermectina no actúa sobre las liendres, por lo que podría requerir repetir la dosis a los 7-10 días.

- **Pediculosis púbica (piojo de pubis):**

  - **Niños pesando ≥ 15 kg y adultos:** 250 ug/kg, vía oral. Repetir a las dos semanas (Total de tratamiento: 2 dosis).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido.
- ***Biodisponibilidad*:** Incrementado por alimentos con alto contenido graso.
- ***Distribución*:** Vd: 3 – 3.5 L/kg; no cruza la barrera hematoencefálica.
- ***Efecto pico del tratamiento estrongiloides:*** 3 meses.
- ***Unión* a proteínas:** Aproximadamente 93%. Principalmente a albúmina y en menor extensión a α 1- ácido glicoproteína.
- ***TCmax (suero)*:** Aproximadamente 4 horas
- ***Metabolismo*:** Hepático vía CYP3A4 (principal), CYP2D6 (menor) y CYP2E1 (menor).
- ***Vida media de eliminación*:** Aproximadamente 18 horas, después de la administración oral.

- ***Excreción*:** excretada casi exclusivamente en heces (aproximadamente en 12 días), orina (< 1%).

— **Precauciones**

- La Ivermectina puede interaccionar con los receptores de ácido-γ-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central; por lo cual, no se recomienda el uso de este fármaco en pacientes con daño en la barrera hemato-encefálica (ej. Meningitis, tripanosomiasis africana) o trastornos a nivel de sistema nervioso central, los cuales pueden incrementar la penetración de este fármaco a ese nivel.
- Pacientes con historia de asma severa, debido a que ocasionalmente ser ha reportado empeoramiento del asma bronquial con el uso de Ivermectina.
- Enfermedad hepática, debido al extensivo metabolismo hepático de la Ivermectina.

— **Insuficiencia renal:** *La literatura científica no reporta recomendaciones.*

— **Insuficiencia hepática:** *La literatura científica no reporta recomendaciones.*

— **Factor de riesgo en embarazo:** C. Ivermectina no debe ser utilizado durante el embarazo.

— **Lactancia:** Ivermectina es excretada en bajas concentraciones en leche materna. No hay datos disponibles sobre la seguridad de su utilización en niños < 15 kg. El *CDC*, no recomienda el uso de Ivermectina durante el periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión ortostática, taquicardia, edema periférico
- ***Dermatológico*:** Prurito, brote, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, estreñimiento, diarrea, náusea, vómito.
- ***Hematológico*:** Disminución del conteo de leucocitos, eosinofilia, incremento hemoglobina.
- ***Hepático*:** Incremento ALT y AST.
- ***Oftálmico:*** Queratitis, irritación ocular, uveítis.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, somnolencia, tremor, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Fatiga.

— **Interacciones**

La ivermectina parece ser metabolizada principalmente por CYP3A4, y en una menor extensión por 2D6 y 2E1. No inhibe el CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2, y el 2E1.

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ivermectina incrementa niveles/efectos:** Antagonistas de vitamina K, fármacos con actividad potenciadora del ácido γ-aminobutírico (GABA) (Ejemplo: Barbitúricos, benzodiacepinas, ácido valproico) [No se recomienda terapia concomitante con ivermectina].
  La ivermectina puede interaccionar con los receptores GABA en el sistema nervioso central.

Efecto disminuido

- **Niveles/efectos de Ivermectina pueden ser disminuidos por:** Tocilizumab, glicoproteína-P/inductores ABCB1.
- **Ivermectina puede disminuir los niveles/efectos:** BCG.

Otros

- **Fármacos afectan o son afectados por sistema de transporte de la glicoproteína-P:** Parece que la Ivermectina es sustrato del sistema de transporte de la glicoproteína-P; por lo tanto***, teóricamente es posible que interaccione*** *con* ***inhibidores del sistema de transporte de la glicoproteína-P*** (Ejemplo: Amiodarona, carvedilol, claritromicina, ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, Quinidina, ritonavir, tamoxifeno, verapamilo) o ***inductores del sistema de transporte de la glicoproteína-P*** (Ejemplo: Amprenavir, clotrimazol, fenotiazinas, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan) .
- **Anticoagulantes:** Reportes post-comercialización de elevación INR cuando es utilizado ivermectina juntamente con Warfarina.

— **Contraindicaciones**

- Contraindicado en paciente hipersensibles al principio activo

Meglumina antimoniato

— **Presentación (es) institucional(es):**

- 1-10-01-3180 (código compartido). Meglumina antimoniato 300 mg/mL equivalente a 85 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) o Meglumina antimoniato 300 mg/mL equivalente a 81 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}). o Estibogluconato sódico 300 mg/mL equivalente a 100 mg/mL de antimonio pentavalente (Sb^{+5}). Solución inyectable. Ampolla con 5 mL.

Esta monografía corresponde al medicamento meglumina antimoniato

El antimoniato de meglumina es un compuesto de antimonio pentavalente, al igual que el estibogluconato sódico, es utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis; ambos medicamentos, tienen una efectividad similar en el tratamiento de la Leishmaniasis y una farmacocinética parecida.
Dado que ambos compuestos NO contienen cantidades equivalentes de antimonio pentavalente, la dosificación debe calcularse con base en el producto disponible y que se va a utilizar.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

PRESENTACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 85 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5})/mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL	Intramuscular
Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 81 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5})/mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL	Intramuscular e intravenosa

— **Administración**

- **<u>Vía intramuscular</u>**: Cuando el antimoniato de Meglumina es administrado vía intramuscular y, el volumen de la inyección excede 10 mL, este debe ser dividido en dos dosis; una en cada nalga o el muslo.
  La administración por vía intramuscular se puede acompañar de dolor local. Se sugiere alternar los sitios de aplicación, de preferencia en la región glútea.

- **<u>Vía intravenosa</u>:** Con respecto a la vía intravenosa, se recomienda revisar las recomendaciones del fabricante, para verificar si además de la vía intramuscular,

este medicamento puede ser administrado por vía intravenosa. Si este es el caso, corroborar las recomendaciones a seguir para la correcta administración por esta vía (Ejemplo: velocidad de administración, otros), en especial cuando hay cambios de fabricante o de presentación del producto.

Para su administración vía intravenosa, no se requiere de dilución y la administración intravenosa debe ser lenta, por un tiempo no menor a 5 minutos (se debe utilizar aguja fina para evitar tromboflebitis).

La administración debe ser suspendida en caso de que el paciente presente vómito, tos o dolor debajo del esternón.

— **Indicaciones y dosificación**

*Las **dosis de antimoniato de Meglumina son expresadas en términos** de la **cantidad equivalente a antimonio pentavalente**.*

Previo a la administración del antimoniato de meglumina, deben ser verificadas las vías oficiales aprobadas e indicadas en el etiquetado del producto.

Las dosis están basadas en el peso y son aplicables para niños y adultos:

- **Leishmaniasis visceral: Intramuscular/intravenosa:** 20 mg/kg/día (mínimo 200 mg) por 28 días en infecciones por *L. infantum* y por 30 días en infecciones por *L. donovani*.
  - Mínimo de dosis por niños pesando menos de 10 kg: 200 mg.
  - Si hay recaída, retratamiento inmediato con la misma dosis diaria.

- **Leishmaniasis dérmica post-kala-azar: Intramuscular/intravenosa:** 20 mg/kg/día (mínimo 200 mg) por 30 a 60 días.

- **Leishmaniasis cutánea:**
  - **Inyección intralesional:** 1 – 3 mL en la base de la lesión; si no hay respuesta aparente, puede ser repetido una o dos veces a intervalos de 1 – 2 días; la recaída es inusual. La OMS también ha recomendado dosis de 1 – 5 mL por sesión, cada 3 -7 días (1 – 5 infiltraciones)

    * **Contraindicaciones para la terapia local:**
      - Lesión en la cara cerca de los ojos.
      - 3 lesiones o más.
      - Lesiones grandes de más de 3 cm de diámetro.
      - Formas esporotricoides.
      - Lesiones en las articulaciones.
      - Lesiones super-infectadas.
      - Lesiones producidas por *L. brazilensis, L. guyanensis y L. tropica.*

- **Tratamiento sistémico**: **Vía intramuscular/intravenosa:** 10 -20 mg/kg día hasta pocos días después de la cura clínica y los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos. El tratamiento para leishmaniasis cutáneas por *L. braziliensis* requiere 20 mg/kg/día, hasta que la lesión haya sanado y por al menos 4 semanas; la recaída puede ocurrir debido a una inadecuada dosis o tratamiento interrumpido.

- **Leishmaniasis mucocutánea (infecciones causadas por L. braziliensis): intramuscular/intravenosa:** 20 mg/kg/día hasta que los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos y por al menos 4 semanas; si la respuesta es inadecuada, 10 – 15 mg cada 12 horas por el mismo periodo; si no hay respuesta al tratamiento, debe valorarse otras terapias alternativas.

- **Leishmaniasis cutánea difusa (infecciones causadas por *L amazonensis):* intramuscular/intravenosa:** 20 mg/kg/día por varias semanas después de mejoría clínica; recaída puede ser esperada hasta que se desarrolle inmunidad.

La OMS refiere que la dosis máxima: 1.200 mg/día de antimonio pentavalente (Sb+5), para pacientes de más de 60 kg.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción gastrointestinal de los compuestos de antimonio pentavalente es pobre; no obstante, presenta una buena absorción vía parenteral, alcanzándose concentraciones máximas de aproximadamente 10 mg/L entre 1 y 2 horas después de la administración de una dosis intramuscular de 10 mg/kg de antimonio pentavalente y, de 100 mg/L, inmediatamente después de la misma dosis administrada por vía intravenosa.

- **Biotransformación:** Pequeñas cantidades de antimonio pentavalente se reducen a antimonio trivalente en el hígado, quedando una pequeña fracción en el cuerpo por un lapso medio de tres días y la posibilidad de que queden concentraciones residuales.
- ***Distribución*:** Se distribuye en líquido extracelular.
- ***Vida media de eliminación*:** Después de una dosis intravenosa, la fase inicial de distribución es seguida por una eliminación biexponencial por los riñones. La vida media de eliminación de la fase inicial es de aproximadamente 1,7 horas y la de la fase terminal lento es de aproximadamente 33 horas Después de la administración intramuscular, se reporta una vida media en la fase inicial de 2 horas seguida por

una vida media en la fase terminal de 766 horas. La fase de eliminación lenta puede reflejar una reducción a antimonio trivalente. La acumulación se presenta con el uso diario y las concentraciones máximas podrían ser alcanzadas hasta después de 7 días o más.

- ***Excreción*:** Orina [Más de un 80 % se excreta de forma inalterada en la orina, durante las 6 horas siguientes a la administración].

— **Precauciones**

- El riesgo de toxicidad de los compuestos de antimonio es incrementado en aquellos pacientes que presentan enfermedad cardiaca (en particular arritmias), insuficiencia renal, enfermedad hepática, malnutrición severa/deterioro del estado general, infección avanzada por VIH, embarazo.
- Antes de comenzar tratamiento, las carencias eventuales de hierro y otras deficiencias nutricionales deben haber sido corregidas.
- Durante el tratamiento, la alimentación debe ser rica en proteínas.
- En pacientes mayores de 50 años, deben intensificarse durante todo el tratamiento la monitorización de la función cardiaca (ECG), hepática, renal y pancreática. En caso de detectarse cualquier alteración, el tratamiento debe suspenderse y se debe proceder a la valoración clínica y de laboratorio.

— **Insuficiencia renal:** Moderada: se pueden incrementar los efectos adversos.

— **Insuficiencia hepática:** Leve a moderada: use con precaución. Incremento en el riesgo de daño o falla hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** No se recomienda su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** Los compuestos de antimonio se distribuyen en leche materna. No se recomienda su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Cambios en el electrocardiograma (posiblemente requieran de reducción de la dosis o suspensión del tratamiento).
- ***Dermatológico*:** Brote.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, vómito, náusea, dolor abdominal, pancreatitis bioquímica (frecuente) o clínica (rara).
- ***Hematológico*:** Sangrado nariz o encías.
- ***Hepático*:** Incremento en las enzimas hepáticas, ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, mialgia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** En raras ocasiones se ha reportado anafilaxia.

- ***Renal*:** Daño en la función renal.
- ***Respiratorio*:** Tos.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, letargia, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Malestar, fiebre, sudoración, flushing, dolor subesternal, dolor en el sitio de la inyección.

— **Interacciones**

- **Cisplatino:** Riesgo de toxicidad aumentado
- **Furosemida:** Riesgo de toxicidad aumentado.
- **Inmunosupresores (Ejemplo: inhibidores de calcineurina, glucocorticoides):** pueden potenciar la toxicidad pancreática asociado a los compuestos de antimonio pentavalente.
- **Vancomicina:** Riesgo de toxicidad aumentado
- **Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos con efectos:** cardiotóxicos, nefrotóxicos, hepatotóxicos o pancreotóxicos**.**

— **Contraindicaciones:** Trastornos severos a nivel cardiaco, hepático o renal. Embarazo y lactancia

Primaquina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **Código: 1-10-01-1435.** Primaquina base 5 mg (equivalente aproximadamente 8.76 mg de fosfato de primaquina). Tabletas con o sin recubierta.
- **Código: 1-10-01-1440.** Primaquina base 15 mg (equivalente a aproximadamente 26.3 mg de fosfato de primaquina). Tabletas

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración**

- *En el tratamiento de malaria por Plasmodium vivax, P. falciparum y P. malariae no resistente a cloroquina, generalmente corresponde a terapia combinada de cloroquina por 3 días y primaquina por 14 días. Ambos medicamentos se administran al mismo tiempo (durante los primeros 3 días y los restantes 11 días solamente la primaquina)*

- La cloroquina y la primaquina deben ser administrada con alimentos para minimizar los efectos adversos a nivel gastrointestinal. Es importante tener presente que la primaquina confiere un sabor amargo al gusto.

— **Indicaciones y dosificación:**

La ***dosis*** de ***cloroquina fosfato*** se expresa en términos de ***cloroquina base***. En el caso del tratamiento concomitante con ***primaquina fosfato***, la dosis de este medicamento se expresa en términos de ***primaquina base***.

- ***Tratamiento de la malaria***: producida por *Plasmodium (Plamodium vivax, P. malariae y P. ovale) no resistentes a cloroquina (resumen en cuadro 1).*

Vía oral

- ***Niños menores de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1):*
  - ***Cloroquina base:*** 37.5 mg/día por tres días. Seguidamente se recomienda una dosis cada 21 días hasta cumplir los seis meses.

- ***Primaquina base:*** No se recomienda el uso de primaquina en niños menores de 6 meses de edad.

- ***Niños <u>mayores</u> de 6 meses de edad*** *(ver cuadro 1)**:***
  - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg.
  - ***Primaquina base:*** 0.25 mg/kg/día por 14 días.

- ***Adultos***
  - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg o a una dosis de 25 mg/kg dividido en tres días.

  - ***Primaquina base *:*** 15 mg por día por 14 días a una dosis de 0.25 mg/kg o una dosis de 0.30 mg/kg por día por 7 días.
    * En aquellos pacientes con deficiencia de G-6PD la dosis se debe adecuar a 0.75 mg/kg una vez a la semana por 8 semanas *(ver cuadro 1)**.***

- ***Mujeres embarazadas***
  - ***Cloroquina base:*** 300 mg por semana durante todo el embarazo. Una vez que finaliza el embarazo, la madre diagnosticada con malaria que no va a dar lactancia debe recibir primaquina y cloroquina de cura radical en los esquemas habituales. La madre que va a dar lactancia materna es recomendable mantener una dosis de 300 mg por semana durante el periodo de lactancia hasta los primeros 6 meses.

Nota*: En el caso de pacientes que presenten vómitos incoercibles o una diarrea de alta tasa, es pertinente una valoración clínica, dado que no hay una adecuada absorción del medicamento y si es necesario iniciar nuevamente el esquema de tratamiento según criterio del clínico.*

- ***Tratamiento de la malaria***: ***para adultos, niños y mujeres embarazadas en casos de P. falciparum no resistentes a cloroquina importados desde los países de Guatemala, Honduras, Nicaragua, Haití y República Dominicana*** *(ver cuadro 1).*

  - ***Niños <u>menores</u> de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1)**:***
    - ***Cloroquina base:*** 37.5 mg/día por tres días. Seguidamente se recomienda una dosis cada 21 días hasta cumplir los seis meses.
    - ***Primaquina base:*** No se recomienda el uso de primaquina en niños menores de 6 meses de edad.

  - ***Niños <u>mayores</u> de 6 meses de edad*** *(para cálculo de dosis según peso/edad, ver cuadro 1)**:***
    - ***Cloroquina base:*** Iniciar con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg, para completar una dosis total de 25 mg/kg.
    - ***Primaquina base:*** 0.25 mg/kg/día por 14 días.

  - ***Adultos***
    - ***Cloroquina base:*** Se inicia con 10 mg/kg, al segundo día 7.5 mg/kg y al tercer día 7.5 mg/kg para completar una dosis total de 25 mg/kg o cloroquina a una dosis de 25 mg/kg dividido en tres días.
    - ***Primaquina *:*** se recomienda a una dosis de 0.75 mg/kg en dosis única.

      ****** *En pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD), la dosis se debe adecuar a 0.75 mg/kg una vez a la semana por 8 semanas.*

  - ***Mujeres embarazadas***
    - ***Cloroquina base:*** 300 mg por semana durante todo el embarazo. Una vez que finaliza el embarazo, la madre diagnosticada con malaria que no va a dar lactancia debe recibir primaquina y cloroquina de cura radical en los esquemas habituales. La madre que va a dar lactancia materna es recomendable mantener una dosis de 300 mg por semana durante el periodo de lactancia hasta los primeros 6 meses.

  > ***Nota****: En el caso de pacientes que presenten vómitos incoercibles o una diarrea de alta tasa, es pertinente una valoración clínica, dado que no hay una adecuada absorción del medicamento y si es necesario iniciar nuevamente el esquema de tratamiento según criterio del clínico.*

Cuadro 1
Tratamiento radical de las infecciones por *P. vivax, P. malarie* y *P. ovale* según grupo de edad (OMS, Orientaciones sobre quimioterapia

Grupo de edad	DROGAS, DOSIS E INTERVALOS									
	CLOROQUINA * (tableta conteniendo 150 mg cloroquina base) (3 DÍAS)						PRIMAQUINA (14 DÍAS)			
	DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DOSIS DIARIA			
							ADULTO **		NIÑO ***	
							Tableta conteniendo 15 mg Primaquina base		Tableta conteniendo 5 mg Primaquina base	
	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base	N° tabletas	mg/base
< 6 meses ****	¼	37.5	¼	37.5	¼	37.5				
6 a 11 meses	½	75	½	75	½	75			½	2.5
1 a 2 años	1	150	½	75	½	75			½	2.5
3 a 6 años	1	150	1	150	1	150			1	5
7 a 11 años	2	300	1 y ½	225	1 y ½	225			2	10
12 a 14 años	3	450	2	300	2	300	1	15		
15 o más años	4	600	3	450	3	450	1	15		

Notas importantes:

Los 3 primeros días de Primaquina coincidirán con los 3 únicos días de cloroquina.

* **Cloroquina**: Tabletas conteniendo 150 mg cloroquina base.

** **Primaquina comprimidos para adultos**: Tabletas conteniendo 15 mg Primaquina base.

*** **Primaquina comprimidos para niños**: Tabletas conteniendo 5 mg Primaquina base.

**** **Niños menores a 6 meses de edad (no se recomienda uso de primaquina)**.

Referencia: Tomado y modificado de: ***Norma Malaria 2016***. Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Segunda edición, 2016. Consultado en la página web del Ministerio de Salud el 26-01-2019. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/2673-norma-de-malaria-1/file

- ***Tratamiento de niños, adultos y mujeres embarazadas en casos de P. falciparum resistentes a cloroquina.***

  * El Comité Central de Farmacoterapia apoya la utilización de los medicamento NO LOM código 1-11-01-0012 correspondiente a Artemeter 20 mg + lumefantrina 120 mg tableta y código 1-11-01-0013 Artesunato ampollas para el tratamiento de casos sospechosos de malaria resistentes a cloroquina; asimismo, para los pacientes que sean procedentes de las siguientes zonas geográficas (serán considerados resistentes a cloroquina): África subsahariana, Tailandia, región amazónica-Brasil, Colombia, Guyana, Ecuador, Venezuela, Escudo Guyanes.

* El Comité Central de Farmacoterapia en coordinación con la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud y la Dirección de Farmacoepidemiología, ha autorizado la custodia de este tratamiento a centros centinelas identificados mediante la epidemiología de los últimos 5 años de los casos de malaria en Costa Rica, según Circulares DFE-AMTC-2623-09-2019 y DFE-AMTC-2627-09-2019. Como complemento, ***para información adicional de estos dos medicamentos NO LOM, refiérase a las monografías artemeter + lumefantrina y artesunato***

— **Farmacocinética**
La farmacocinética es alterada durante la infección por malaria; las concentraciones pico pueden ser mayores en adultos con malaria comparado con adultos sanos.

- ***Absorción*:** Es rápidamente y bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***TCmax*:** Generalmente son obtenidas dentro 2- 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático a carboxiprimaquina (metabolito activo) cuyas concentraciones plasmáticas exceden en gran medida las de primaquina sin cambio.
- ***Vida media de eliminación*:** 4 – 7 horas
- ***Excreción*:** Orina (pequeñas cantidades como fármaco sin cambio).

— **Precauciones**
- Monitorear previo a iniciar tratamiento la deficiencia/niveles de G6PD.
- Anemia, metahemoglobinemia, y leucopenia han sido asociados con el uso de primaquina: monitorear durante tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** *La literatura científica no reporta recomendaciones.*

— **Insuficiencia hepática:** *La literatura científica no reporta recomendaciones.*

— **Factor de riesgo en embarazo:** No se recomienda el uso de primaquina durante el embarazo (según las guías del CDC)

— **Lactancia:** En la literatura científica no se reporta información sobre la distribución de la primaquina en leche materna. Si la terapia es necesaria, el CDC, recomienda su uso siempre y cuando la determinación de niveles y concentraciones de G6PD en la madre y el infante sean normales.

Reacciones adversas

- ***Cardiovascular*:** Arritmias (raras ocasiones) y prolongación del intervalo QT
- ***Dermatológico*:** Prurito
- ***Gastrointestinal*:** Calambres a nivel abdominal, dispepsia, náusea, vómito.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia, anemia hemolítica (en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), leucopenia, leucocitosis, metahemoglobinemia (en individuos con deficiencia de metahemoglobina reductasa
- ***Oftálmico:*** Interferencia con la acomodación visual
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Primaquina:** puede incrementar los niveles/efectos de: agentes antipsicóticos (fenotiazinas), aripiprazol, bendamustina, beta bloqueadores, glucósidos cardiacos, clozapina, sustratos CYP1A2, dapsona (sistémica y tópica), mefloquina.
- **Los niveles/efectos de la primaquina pueden ser incrementados por:** abiraterona acetato, artemeter, inhibidores (moderados y fuertes) CYP2D6, dapsona (sistémica), darunavir, mefloquina.

Efecto disminuido

- **Primaquina:** puede disminuir niveles/efecto de los antihelmínticos.
- **Niveles/efectos de la primaquina pueden ser disminuidos por:** bosentan; inductores (fuertes) CYP3A4, dabrafenib, deferasirox, peg-interferon alfa 2-b, tocilizumab.

-Evitar uso concomitante de primaquina con: Agomelatina, artemeter, lumefantrina, mefloquina, pimozida, pomalidomida, pirfenidona

— **Contraindicaciones**

- Pacientes agudamente enfermos con enfermedades sistémicas que tienen tendencia a desarrollar granulocitopenia (Ej. Artritis reumatoidea, lupus eritematoso)
- Uso concomitante con fármacos potencialmente hemolíticos o capaces de producir depresión de la médula ósea.
- Uso concomitante o reciente de quinacrina.

ANTIBIÓTICOS

Amoxicilina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **1-10-02-6205**. Amoxicilina base 250 mg/5 mL (como amoxicilina trihidrato). Polvo para suspensión oral con sabor agradable. Frasco para 60 mL o 100 mL.
- **1-10-02-0185.** Amoxicilina base 500 mg (como amoxicilina trihidrato). Cápsulas ó tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial en la Institución:** oral.

— **Administración**
- La administración oral de la amoxicilina puede realizarse con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación**
- La dosificación de la amoxicilina, la cual está disponible para uso oral como trihidrato, es expresada en términos de amoxicilina anhidra.

- La duración del tratamiento con amoxicilina depende del tipo y severidad de la infección y debe ser determinada por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente. En la mayoría de las infecciones, excepto gonorrea, el tratamiento debe continuarse por al menos 48-72 horas después de que el paciente llega a estar asintomático o hay evidencia de erradicación de la infección.

- La amoxicilina comparte los usos de otras aminopenicilinas y es utilizada principalmente para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas (Ejemplo: *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella).* También es utilizada para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas (Ejemplo: *Streptococcus pneumoniae,* enterococos, estafilococos no productores de penicilinasa, *Listeria*).

- **Dosis en pediatría, vía oral**

  <u>Dosis generales en pediatría, vía oral:</u>

  - **Recién nacidos a ≤ (menor o igual a) 3 meses:** 20 – 30 mg/kg/24 horas, administrado en dosis divididas cada 12 horas, vía oral.

  - **Niños:**
    - **Infantes > (mayores a) 3 meses:** 25-50 mg/kg/24 horas, administrado en dosis divididas cada 8-12 horas, vía oral.

  - **Otitis media aguda (OMA):** 80-90 mg/kg/24 horas, administrado en dosis divididas cada 8-12 horas, vía oral. El tratamiento usualmente se administra por 10 días.

- **Dosis altas (resistencia a *Streptococcus pneumoniae*):** 80-90 mg/kg/24 horas, administrado en dosis divididas cada 8-12 horas, vía oral.

- **Enfermedad de Lyme: carditis manifestada por bloqueo cardiaco AV grado 1 o 2 en niños ≤ 8 años**: 50 mg/kg/24 horas vía oral, administrado en dosis divididas cada 8 horas (dosis máxima 1,5 g/24 horas).

- **Profilaxis, endocarditis bacteriana:** Una dosis de 50 mg/kg de amoxicilina vía oral, una hora antes del procedimiento, vía oral. Dosis máxima 2 g/dosis).

  Dosis máxima: 2-3 g/24 horas.

- **Dosis en adultos**

  Dosis generales en adultos, vía oral:

  - **Para el manejo de infecciones a nivel de oído, nariz, garganta, piel, estructuras de la piel; o tracto genitourinario**:

    - **Leve a moderado:** 500 mg cada 12 horas, vía oral.
    - **Infecciones severas:** 500 mg cada 8 horas, vía oral.

  - **Infecciones del trato respiratorio (leve, moderada o severa):** 500 mg cada 8 horas, vía oral.

  - **Enfermedad de Lyme: carditis manifestada por bloqueo cardiaco AV grado 1 o 2:** amoxicilina 500 mg cada 8 horas por 14-21 días, vía oral.

  - **Profilaxis, endocarditis bacteriana:** Dosis única de 2 g de amoxicilina vía oral, administrado 1 hora antes del procedimiento.

    Dosis máxima en adultos: 2 – 3 g/ 24 horas, vía oral.

  - ***Erradicación del Helicobacter pylori:*** Según lo establecido en DFE-AMTC-1347-2022. *Refiérase a los esquemas de tratamiento asociados a amoxicilina, según indicación*:

    a. **Primera línea de tratamiento**

    Para inicio desde el primer nivel de atención:

    Si no hay uso previo de macrólidos (por cualquier indicación), utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, por 14 días.

En caso de exposición previa a macrólidos (por cualquier razón); sustituir CLA por DOX y utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, DOX 100 mg c/12h, por 14 días.

En caso de sospecha de alta tasa resistencia a CLA pero no alta resistencia dual se puede usar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, MTZ 500 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a Penicilinas: IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

b. Tratamiento de segunda línea.

Estos casos, deberán ser referidos a especialistas para su correspondiente (a las especialidades de gastroenterología, medicina familiar, medicina interna, infectología, geriatría).

Las opciones de tratamiento son:
IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, LEV 500 mg c/24h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilina:
IBP 20 mg c/12h, LEV 500 mg c/24h, CLA 500 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

c. Tratamientos de tercera línea.

Los casos que no respondan a segunda línea **deben ser referidos al Servicio de Gastroenterología**, indicando en la referencia los tratamientos de erradicación que haya recibido el paciente y su duración, en caso de que no se indique esta información, la referencia será devuelta. Para los casos refractarios, se debería disponer de pruebas de sensibilidad antibiótica.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilinas:
IBP 20 mg c/12h, RIF 300 mg c/12h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

Tratamientos de rescate
IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/12h, RIF 300 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días

Toda indicación de un esquema de erradicación de *H. Pylori* debe fundamentarse en una prueba diagnóstica previa donde se constate la presencia de la bacteria y debe quedar consignada en el EDUS, el uso excepcional para condiciones no descritas en este protocolo y el uso de esquemas fuera de los avalados por el CCF debe ser enviado en el formulario correspondiente para su análisis

Abreviaturas

- IBP: Inhibidor bomba de protones
- AMO: Amoxicilina
- CLA: Claritromicina
- MTZ: Metronidazol
- DOX: Doxiciclina, *es la tetraciclina disponible en Costa Rica.*
- BIS: Bismuto
- LEV: Levofloxacina
- RIF: Rifampicina

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La amoxicilina generalmente es estable en presencia de las secreciones gástricas ácidas y es casi completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal. Los alimentos tienen un efecto mínimo o no presentan ningún efecto sobre la biodisponibilidad de la amoxicilina oral.
- ***Biodisponibilidad*:** 74% – 92%
- ***Distribución*:** después de la administración oral es rápidamente distribuida en la mayoría de los tejidos y fluidos incluyendo pulmones, secreciones bronquiales, secreciones de los senos maxilares, bilis, fluido pleural, esputo, líquido del oído medio.
  Muy bajas concentraciones son obtenidas en líquido cefalorraquídeo.
  Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 17% -20 %
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas. En neonatos la absorción de la amoxicilina oral es retrasada en comparación con niños mayores y adultos, obteniéndose entre 3 -4.5 horas.
- ***Metabolismo*:** probablemente es metabolizada en alguna extensión en el hígado.
- ***Vida media de eliminación*:** 1 -1.4 horas. Las concentraciones séricas y la vida media pueden ser prolongadas en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento puede ser retardado en neonatos e infantes jóvenes debido a que la función renal está incompletamente desarrollada.
- ***Excreción*:** eliminada principalmente en orina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Aproximadamente 50-80% de la dosis de amoxicilina es excretada sin cambio en orina.

— **Precauciones**

- Hipersensibilidad conocida a alguna penicilina.
- Cuando existe infección coincidente por virus de Epstein-Barr (VEB) puede presentarse exantema.

— **Insuficiencia renal:**

Recomendaciones en pediatría, para ajuste de dosis en insuficiencia renal:

ClCr (mL/min/1.73 m^2)	Intervalo normal entre dosis	Método	Porcentaje de dosis habitual	Intervalo
10 - 30	8 -12 horas	Extensión del intervalo, manteniendo la misma cantidad de dosis.	20 mg/kg	Cada 12 horas
< 10 /hemodiálisis intermitente/diálisis peritoneal			20 mg/kg	Cada 24 horas.

Recomendaciones en adultos:

- **Depuración de creatinina 10-30 mL/min:** administrar la amoxicilina cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina < 10 mL/min:** administrar la amoxicilina cada 24 horas.

— **Insuficiencia hepática:**
No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática. Utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B
Recomendado como una alternativa para varias indicaciones en mujeres embarazadas.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna; utilizar con precaución; por cuanto su uso durante la lactancia puede resultar en sensibilización de los infantes.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** angioedema. Erupción relacionada con reacciones de hipersensibilidad que incluye erupción bullosa, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis, erupción maculopapular con eritema, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** náusea, vómito y diarrea.
- ***Hematológico*:** anemia, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica incluyendo eosinofilia, han sido reportado con aminopenicilinas. Usualmente reversible cuando el fármaco es suspendido; pueden ser una reacción de hipersensibilidad.
- ***Hepático*:** incremento moderado en AST sérico y /o ALT sérico. Disfunción hepática, incluyendo ictericia colestásica, colestasis hepática.
- ***Renal*:** cristaluria.

- ***Sistema nervioso central*:** cefalea. En raras ocasiones han sido reportados agitación, hiperactividad reversible. Ansiedad, convulsiones, confusión, mareo, insomnio y otros cambios de comportamiento.
- ***Misceláneo*:** decoloración de dientes (manchas color café, amarillas o grisáceas) han sido reportadas en raras ocasiones.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alopurinol:** uso concomitante de amoxicilina y alopurinol puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas
- **Aminopenicilinas** en combinación con inhibidores de beta lactamasa (ácido clavulánico) pueden presentar un efecto bactericida sinérgico cuando son utilizados en conjunto.
- **Amoxicilina:** cuando se administra concomitante con metotrexato, puede disminuir el aclaramiento renal, incrementando las concentraciones séricas de metotrexato, lo cual puede resultar en toxicidad gastrointestinal o hematológica.
- **Anticoagulantes orales:** la literatura reporte casos de aumento de INR en pacientes en tratamiento con warfarina y que se les prescribe amoxicilina. En caso de uso concomitante, se recomienda controlar INR y tiempo de protrombina.
- **Metotrexato:** amoxicilina puede disminuir el aclaramiento renal del metotrexato, causando un aumento potencial de su toxicidad.
- **Probenecid:** disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.

Efecto disminuido

- **Tetraciclinas y otros fármacos bacteriostáticos:** pueden interferir con el efecto bactericida de amoxicilina.

— **Contraindicaciones**

- Amoxicilina muestra potencialmente los mismos efectos tóxicos que las penicilinas incluyendo el riesgo de reacciones de hipersensibilidad; por lo que las precauciones usuales para las penicilinas deben ser tomadas en consideración.
- Debido al alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que han desarrollado brote cutáneo durante el tratamiento con aminopenicilinas, probablemente no deba ser utilizadora la amoxicilina en estos pacientes.
- Pacientes con hipersensibilidad a penicilina.

Bencilpenicilina (como benzatina bencilpinicilina)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-4400: Bencilpenicilina 1.200.000 Unidades (como benzatina bencilpenicilina) en polvo para inyección. Frasco ampolla de 4 mL a 5 mL o Bencilpenicilina 1.200.000 Unidades (como benzatina bencilpenicilina) / 2 mL en suspensión acuosa para inyección. Inyectable. Frasco ampolla con 2 mL o Bencilpenicilina 1.200.000 Unidades (como benzatina bencilpenicilina). Polvo para suspensión inyectable. Frasco ampolla de 7 mL o Benzatina bencilpenicilina 1.200.000 unidades. Polvo para inyección. Frasco ampolla de 4 mL a 5 mL o Benzatina bencilpenicilina 1.200.000 unidades/ 2mL en suspensión acuosa para inyección. Frasco ampolla con 2 mL.

— **Sinónimo de Benzatina bencilpenicilina:** Penicilina G benzatínica.
— **Sinónimo de bencilpenicilina:** Penicilina G.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** intramuscular.

— **Administración:**
- Administrar ***ÚNICAMENTE INTRAMUSCULAR PROFUNDO***.
- No inyectar intravenoso (pueden producirse paro cardiaco y muerte).
- No inyectar en o cerca de una arteria o un nervio ya que puede originar daño neurológico permanente**.**
- El diluente para la reconstitución del polvo para inyección es agua estéril para inyección.
- Previo a su administración**, se requiere la aplicación de la prueba de penicilina (ver procedimiento para la preparación al final de la monografía).**

Compete al médico prescriptor el diagnóstico correcto para los casos que requieren la aplicación de este medicamento, documentar la indicación en el expediente clínico y emitir la respectiva prescripción con instrucción para la prueba cutánea de sensibilidad correspondiente. Por lo tanto, tras documentar el resultado negativo de esa prueba de sensibilidad a la penicilina, el medicamento debe aplicarse en las condiciones apropiadas (según infraestructura y personal) para atender los efectos adversos graves, tal como un eventual shock anafiláctico.
El Área de Salud debe de tener en el área de inyectables la suficiente capacidad resolutiva que permita atender complicaciones que pueden derivarse con su uso, como sería un posible shock anafiláctico del paciente.

— **Indicaciones y dosificación:**

La penicilina G benzatínica es la sal tetrahidratada benzatínica de la penicilina G y es una formulación de acción prolongada de la penicilina G.

Las dosis de penicilina G benzatínica usualmente es expresada en términos de unidades de penicilina G.

La penicilina G benzatínica tiene dos indicaciones para uso institucional:

- Profilaxis de fiebre reumática.
- Tratamiento de la sífilis.

Además, se ha planteado que en el **ámbito pediátrico** sería permisible considerar su utilización en los siguientes casos:

- Faringoamigdalitis bacteriana, con imposibilidad del paciente para tomar tratamiento antibiótico por vía oral.
- Sífilis congénita.
- Profilaxis secundaria de la fiebre reumática.
- Impétigo contagioso.

Esquema de dosificación

- **Estreptococos grupo A**
  Faringitis/tonsilitis.

  - **Infantes, niños y adolescentes:**
    - **≤ 27 kg:** 600.000 unidades intramuscular (dosis única).
    - **> 27 kg:** 1.200.000 unidades (1.2 millones de unidades) intramuscular (dosis única)

  Faringitis
  - **Adultos:** 1.2 millones de unidades intramuscular (dosis única)

- **Profilaxis de fiebre reumática**

  - **Niños y adolescentes:**
    - **≤ 27 kg:** 600.000 unidades intramuscular cada 3 a 4 semanas.
    - > **27 kg:** 1.200.000 unidades (1.2 millones de unidades) intramuscular cada 3-4 semanas.

- **Adultos:** 1.2 millones de unidades intramuscular cada 3 a 4 semanas.

Notas:

- Se recomienda la administración cada 4 semanas en los EE. UU. en donde la incidenciad e fiebre reumática es baja; cada 3 semanas se debe utilizar para mantener concentraciones séricas deseables del fármaco en pacientes que han tenido un episodio irruptivo a pesar de la dosificación cada 4 semanas y en áreas donde la incidencia de fiebre reumática sigue siendo alta.

- La duración depende de los factores de riesgo, edad y presencia de cardiopatía valvular.

- Recomendación de la duración de la profilaxis para prevención de fiebre reumática recurrente:

Categoría del paciente	Duración
Fiebre reumática sin carditis	5 años desde el último episodio o hasta los 21 años de edad, el que sea más largo.
Fiebre reumática con carditis, pero sin enfermedad cardiaca residual (sin enfermedad valvular)	10 años desde el último episodio o hasta los 21 años de edad, el que sea más largo.
Fiebre reumática con carditis y enfermedad cardiaca residual (enfermedad valvular persistente)	10 años desde el último episodio y o hasta los 40 años de edad, el que sea más largo; a veces de por vida.

- **Sífilis**
  - **Pediatría:**
    - **Sífilis primaria, secundaria y latente temprano (< 1 año de duración): Infantes, niños y adolescentes:** 50.000 unidades/kg/dosis por 1 dosis, intramuscular; dosis máxima: 2.4 millones de unidades/dosis.

    - **Re-tratamiento de sífilis primaria, secundaria, o latente temprana después de falla a tratamiento previo: Infantes, niños y adolescentes:** 50.000 unidades/kg/dosis una vez semanalmente por 3 semanas, intramuscular; dosis máxima 2.4 millones de unidades/dosis.

    - **Latente tardío (> 1 año o duración desconocida): Infantes, niños y adolescentes:** 50.000 unidades/kg/dosis una vez semanalmente por 3 semanas; dosis máxima 2.4 millones de unidades/dosis.

- **Sifilis congénita:** Deben seguirse las recomendaciones emitidas en el documento: **Lineamiento técnico LT.GM.DDSS.040123. Detección, abordaje y seguimiento De niños y niñas con sífilis congénita.**

  (a) Sífilis congénita menos probable e improbable: Si el recién nacido tiene prueba no treponémica reactiva y existe riesgo en que no se cumpla el seguimiento: 50.000 unidades/kg/dosis por una dosis, intramuscular.

- **Adultos:**
  - **Sífilis primaria, secundaria y latente temprano (< 1 año de duración):** 2.4 millones de unidades intramuscular por 1 dosis.
  - **Sífilis latente tardía (> 1 año de duración):** 2.4 millones de unidades/dosis intramuscular una vez semanalmente por 3 dosis.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Debido a que la penicilina G benzatínica es relativamente insoluble, la administración intramuscular de este fármaco provee un depósito en el tejido por lo cual el medicamento se absorbe lentamente y se hidrolizada a penicilina G. Con la administración intramuscular de penicilina G benzatínica se obtienen concentraciones séricas de penicilina G que son más prolongadas, pero de menor concentración que las obtenidas con una dosis equivalente intramuscular de penicilina G procaínica o penicilina G sódica o potásica.
- ***Distribución*:** Seguido de la administración intramuscular de penicilina G benzatínica, la penicilina G es ampliamente distribuida en todo el cuerpo en cantidades variables. Altas concentraciones son generalmente obtenidas en riñones, con menores cantidades en hígado, piel e intestinos. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** La penicilina G se une a proteínas sérica en aproximadamente 60%.
- ***TCmax*:** 13-24 horas y usualmente son detectables por 1-4 semanas (dependiendo de la dosis).
- ***Excreción*:** Después de la administración intramuscular de penicilina G benzatínica, el medicamento es lentamente absorbido e hidrolizado a penicilina G y su eliminación en orina continúa por un periodo de tiempo prolongado. La penicilina G y sus metabolitos son excretados en orina principalmente por secreción tubular.
  El aclaramiento renal de la penicilina G es retrasado en neonatos e infantes jóvenes y puede ser incrementado en mujer embarazada durante el segundo y tercer trimestre.

— **Precauciones**

- La penicilina G benzatínica comparte potencialmente los efectos tóxicos de la penicilina, incluyendo riesgo de reacciones de hipersensibilidad; por lo cual, se deben tomar las precauciones usuales de la terapia con penicilina.
- Enfermedad intestinal: pacientes con historia de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o colitis asociada a antibióticos deben controlarse por el riesgo de agravamiento de su enfermedad.
- En caso de insuficiencia renal grave, se recomienda realizar ajuste de dosis.

— **Insuficiencia renal:**

- **ClCr 10-50 ml/min:** reducir la dosis a un 75%, manteniendo el intervalo.
- **ClCr <10 ml/min:** reducir la dosis a un 20-50%, manteniendo el intervalo.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

- Algunos clínicos establecen que la penicilina G benzatínica intramuscular es considerada de bajo riesgo y es seguro su uso durante el embarazo. Este medicamento está incluido en las recomendaciones del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) para el tratamiento de sífilis durante el embarazo.

— **Lactancia:** se excreta en la leche en bajas cantidades. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, náusea y/o vómito. Excepcionalmente colitis pseudomembranosa.
- ***Hematológico*:** Eosinofilia. Raramente anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.
- ***Local*:** dolor en el punto de la inyección, flebitis, tromboflebitis.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** erupción exantemática, prurito, enfermedad del suero. Raramente reacción anafiláctica.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antagonistas de vitamina K:** se han observado casos de hemorragia con algunas penicilinas en tratamientos de más de 4 semanas. Los preparados de administración intramuscular no deben utilizarse en pacientes anticoagulados.

- **Metotrexato:** aumenta la concentración plasmática de metotrexato, con posible potenciación de su toxicidad.

Efecto disminuido

- **Anticonceptivos orales:** se han descrito casos de ineficiencia del anticonceptivo con riesgo de embarazo. Se recomiendan otras medidas anticonceptivas durante el tratamiento antibiótico.

— **Contraindicaciones**

- Alergia a penicilinas o cefalosporinas

— **PROCEDIMIENTO DE DISOLUCIÓN Y APLICACIÓN DE LA PRUEBA INTRADÉRMICA DE SENSIBILIDAD A LA PENICILINA**

Para preparar la solución a utilizar en la prueba intradérmica de sensibilidad a la penicilina se requiere:

- Un frasco de Penicilina G sódica o potásica 1.000.000 Unidades Internacionales (U.I.), código: 1-10-02-4420.
- Solución de cloruro de sodio 0.9% (Sinónimos: NaCl 0.9%, suero fisiológico), código 1-10-43-4530

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN:

Para la preparación de la solución a utilizar en la prueba tanto **OPCIONAL (Prick/punción)** como la **OBLIGATORIA**, deben realizarse dos diluciones, siguiendo el siguiente procedimiento:

1. **RECONSTITUIR** un frasco de 1 millón U.I. de penicilina G sódica o potásica con 5 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Se obtiene una ***concentración final: 200.000 U.I./mL*** de penicilina G sódica o potásica.

Observaciones:

- Si bien, el diluente universal utilizado para la reconstitución del polvo para inyección de penicilina G ***sódica o potásica*** en las preparaciones rutinarias para uso parenteral es el agua ***estéril para inyección***; **para la preparación total de la prueba intradérmica de sensibilidad a la penicilina se UTILIZA ÚNICAMENTE cloruro de sodio 0.9%; aunque en el etiquetado de la penicilina sódica o potásica indique que debe utilizarse agua estéril para inyección.**

2. Tomar una bolsa de 100 mL conteniendo solución de cloruro de sodio 0.9%, extraer 2.5 mL de este suero y descartarlo. Del frasco de penicilina G sódica o potásica ya disuelto (**PUNTO 1**) extraer 2.5 mL (2.5 mL = 500.000 U.I.) de penicilina G sódica o potásica y proceder a inyectarlos en la bolsa de solución de cloruro de sodio 0.9% a la cual se le extrajo los 2.5 mL. Agítese bien la bolsa que contiene la solución de cloruro de sodio 0.9% al que se agregó la penicilina. La solución final tiene una concentración de 5.000 U.I./mL.

OBSERVACIONES:

Esta solución (5.000 U.I./mL) es la que se utiliza para la realización de la **PRUEBA OPCIONAL "PRICK/PUNCIÓN"** que es **PREVIA** y **ADICIONAL** a la aplicación **INTRADÉRMICA** de la prueba de penicilina.

- Una vez que ***el médico ha valorado INICIALMENTE al paciente***, ***queda a su responsabilidad y criterio,*** la realización de la prueba ***"PRICK"/PUNCIÓN"***, ***previa y adicional a la aplicación intradérmica de la prueba de penicilina***. En caso de considerarse su realización, se debe proceder de la siguiente manera:

  i. De la solución que contiene 5.000 U.I./mL de penicilina G sódica o potásica (**PUNTO 2**), se debe tomar una gota y aplicarla sobre la cara anterior del brazo derecho, luego introducir la punta de una aguja 26 x ½ a 45° en la piel donde está la droga.

  ii. Colocar un control negativo exactamente en la misma forma con suero fisiológico (solución de cloruro de sodio 0.9%) en el brazo izquierdo.

  iii. La prueba y el control negativo deben leerse a los 10 – 15 minutos. Si ambos están negativos, entonces se pasa a la realización de la prueba intradérmica.

3. Tomar una bolsa de solución de cloruro de sodio 0.9% de 100 mL y extraer 20 mL de ese suero y descartarlos. De la solución que contiene 5.000 U.I./mL de penicilina G sódica o potásica (**PUNTO 2**), se debe extraer 20 mL (20mL =100.000 U.I.) y proceder a inyectarlos en la bolsa de solución de cloruro de sodio 0.9% a la cual se le extrajo los 20 mL. La ***solución final contiene 1.000 U.I. /mL de penicilina sódica o potásica***. Agítese bien.

OBSERVACIONES:

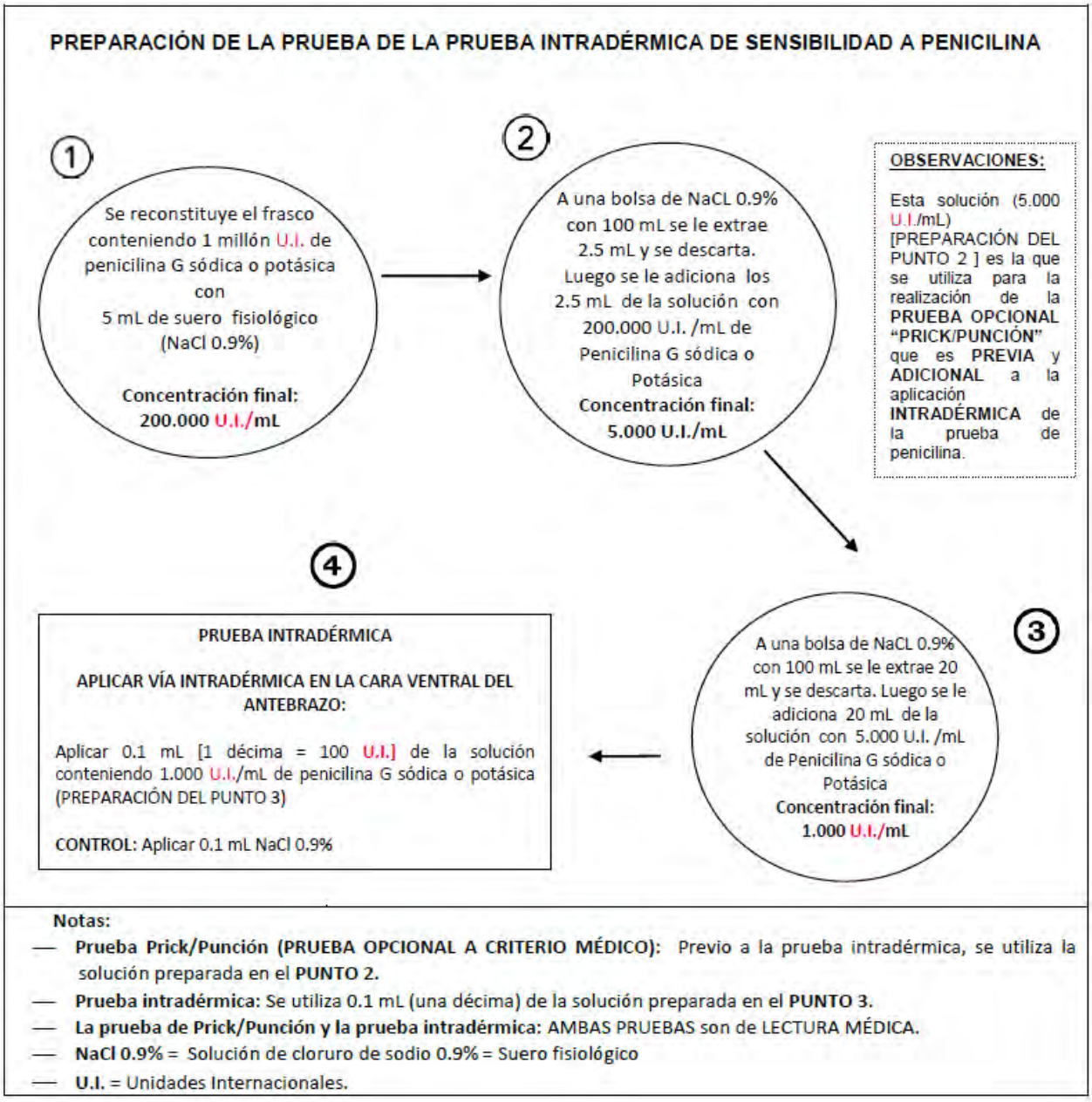
Esta solución (1.000 U.I./mL) es la que se utiliza para la aplicación **INTRADÉRMICA** de la prueba de penicilina y es estable por 24 horas; por lo tanto, al prepararla debe de anotarse la fecha (dd-mm) y la hora de preparación. Después de 24 horas debe descartarse. Mantener en refrigeración entre 2°C a 8°C, no congelar. Descartar también el frasco sobrante de penicilina G sódica (preparar diariamente).

- Para la **APLICACIÓN** de la **PRUEBA INTRADÉRMICA**, se debe proceder de la siguiente manera:

a. Extraer 0.1 mL (0.1 mL = 1 décima = 100 U.I.) de la solución de penicilina G sódica o potásica recién preparada [concentración final 1.000 U.I./mL] (**PUNTO 3**), para aplicar en el brazo derecho por vía Intradérmica con jeringa de tuberculina o de insulina, con una aguja 26 x ½. Al mismo tiempo se aplica control negativo con 0.1 mL (una décima) de solución de cloruro de sodio 0.9% en el brazo izquierdo.

Observaciones:

— De no aplicarse controles negativos el resultado no tendrá validez.
— La lectura de la prueba debe hacerse entre 10-15 minutos posteriores a la aplicación.



LA PRUEBA DE PENICILINA ES EL ÚNICO ARGUMENTO LEGAL QUE TIENE EL MÉDICO PARA JUSTIFICAR EL USO DE LA PENICILINA

Por el riesgo inherente a la reexposición al fármaco en pacientes con hipersensibilidad a penicilina, los esfuerzos se dirigen a evitar la utilización de penicilina en pacientes

alérgicos y buscar alternativas para tratamiento. Si un paciente tiene este antecedente, **NO** aplicar la prueba.

Todos los pacientes a quienes se les indiquen la prueba cutánea con penicilina deben ser informados clara y ampliamente por los profesionales de salud sobre los riesgos, el procedimiento de la prueba, lo que la prueba evalúa (reacción inmediata por IgE) y advertidos de que aún en las condiciones más óptimas, no están exentos de evidenciar resultados falsos positivos ni falsos negativos.

En caso de pacientes con historia de alergia a penicilina mediada por IgE y sin alternativa farmacoterapéutica (como en neurosífilis, sífilis congénita y sífilis en embarazadas), lo que procede es referir para control médico especializado y opción para desensibilización.

La aplicación de la prueba intradérmica, así como la administración del fármaco inyectable, requiere disponer de todos los recursos para administración de inyectables y reanimación en caso de reacciones alérgicas sistémicas graves, incluida la anafilaxia (carro de paro y otros insumos).

En concordancia con el **binomio diagnóstico-tratamiento**, compete al médico la evaluación clínica del paciente; también la prescripción de la penicilina, así como la instrucción para realizar la ***Prueba Prick/Punción (PRUEBA OPCIONAL A CRITERIO MÉDICO) y/o la prueba intradérmica al paciente***. **El resultado ya sea de la prueba opcional y/o la prueba intradérmica, deben aparecer** en el expediente clínico o formulario de atención en el servicio de emergencias y en la respectiva receta.

La lectura oportuna **tanto de la prueba Prick/Punción (OPCIONAL) y/o la prueba intradérmica,** serán competencia del médico prescriptor; tras documentar el resultado negativo de las pruebas DE SENSIBILIDAD a la penicilina en el paciente, el medicamento será aplicado SEGUN PRESCRIPCIÓN MEDICA. En ausencia del prescriptor, le corresponde la lectura respectiva al Médico Jefe de la Consulta Externa o su delegado o el Jefe o Encargado de Emergencias o su delegado.

Cefalexina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-0290. Cefalexina base 500 mg (como monohidrato) ó Cefalexina base 500 mg (como clorhidrato monohidrato). Tabletas ó cápsulas.
- 1-10-02-6440. Cefalexina base 250 mg/5 mL (Como cefalexina monohidrato). Polvo para suspensión oral. Con sabor agradable. Envase de 60 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral con o sin alimentos.
- La cefalexina polvo para suspensión oral, debe reconstituirse y almacenarse según las instrucciones del fabricante.

— **Indicaciones y dosificación:**
La cefalexina se encuentra disponible como monohidrato. Las dosis están expresadas en términos de la cefalexina base.

- **Dosis generales en pediatría:**
  - **Infecciones susceptibles debido a bacterias grampositivas y gramnegativas:**
    - **Neonato hasta 7 días:** 25 mg/kg (máximo 125 mg/dosis) cada 12 horas vía oral.
    - **Neonato 7 – 20 días:** 25 mg/kg (máximo 125 mg/dosis) cada 8 horas vía oral.
    - **Neonato 21 a 28 días:** 25 mg/kg (máximo 125 mg/dosis) cada 6 horas.
    - **Niños 1 – 11 meses:** 12.5 mg/kg cada 12 horas
    - **Infantes y niños:**
      (a) Tratamiento de infecciones leves o moderadas: 25 -50 mg/kg/día vía oral administrado en dosis igualmente divididas cada 6 o 12 horas.
      (b) Tratamiento de infecciones severas: 75-100 mg/kg/día administrada en dosis igualmente divididas cada 8 o 6 horas.
  - **Otitis media aguda:** 75 -100 mg/kg/día administrada en dosis igualmente divididas cada 6 horas, vía oral.

  - **Faringitis y tonsilitis:**
    - **Tratamiento de faringitis estreptocócica del grupo A β hemolítico en niños mayores de 1 año de edad:** 25 -50mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 12 horas vía oral, por al menos 10 días.

- **Infecciones de la piel y sus estructuras:** 25 -50 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 12 horas, vía oral, para infecciones leve a moderada.
  - **Niños > 15 años:** 500 mg cada 12 horas, vía oral, para infecciones leve a moderada.

- **Infecciones de huesos y articulaciones:**
  - **Leves a moderadas:** 25 -50 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 6 u 8 horas vía oral
  - **Severas:** 50 – 100 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 6 u 8 horas vía oral.

- **Infecciones del tracto respiratorio:**
  - **Leves a moderadas:** 25 -50 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 6 u 8 horas vía oral
  - **Severas:** 50 – 100 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 6 u 8 horas vía oral.

- **Infección del tracto urinario:**
  - **Leves a moderadas:** 25 -50 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas cada 6 u 8 horas vía oral
  - **Niños > 15 años con cistitis no complicada:** 500 mg cada 12 horas, vía oral, por 7 -14 días.

- **Dosis generales en adultos:**
  - **Rango de dosis usual:** 1 - 4 gramos diarios vía oral administrado en 2 a 4 dosis igualmente divididas La dosis máxima es de 4 gramos/día. En general se recomienda una duración de tratamiento de 7 a 14 días para la mayoría de las indicaciones.
  - **Faringitis y tonsilitis (grupo A):** 500 mg cada 12 horas vía oral por 10 días.
  - **Celulitis (no purulenta) /erisipela, leve (agente alternativo):** 500 mg cada 6 horas vía oral por al menos 5 días (en caso de que no resuelva/respuesta lenta, la duración del tratamiento debe ser extendida).
  - **Cistitis no complicada (agente alternativo):** 500 mg cada 12 horas vía oral por 5 a 7 días.
  - **Profilaxis en endocarditis (procedimiento dental o del tracto respiratorio) [agente alternativo]:** 2 gramos vía oral (dosis única) administrada de 30 a 60 minutos antes del procedimiento como una alternativa para pacientes alérgicos a penicilina.

- **Impétigo o ectima:** 250 mg o 500 mg cada 6 horas por 7 días. No es un agente apropiado para *Staphylococcus aureus* confirmado o sospechado.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente y completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Distribución*:** ampliamente distribuida en tejidos y fluidos.
- ***Unión* a proteínas:** 6-15%
- ***TCmax*:** 1 hora.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Niños:*** cerca de 5 horas en neonatos y 2.5 horas en niños 3-12 meses.
  - ***Adultos:*** 0.5 a 1.2 horas (con función renal normal).
  - ***Adultos con daño en la función renal:*** **Cl_{cr}**: < 13.5 mL/min, la vida media es de 7.7 a 13.9.
- ***Excreción*:** orina como fármaco sin cambio por medio de secreción tubular y filtración glomerular. Al menos del 70-90% de las dosis es eliminada en orina dentro 8-12 horas en adultos con función renal normal.

— **Precauciones**

- Hipersensibilidad: reacciones alérgicas han sido reportadas (Ejemplo: brote, urticaria, angioedema, eritema multiforme, anafilaxis, Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Si se presenta reacción alérgica, suspender inmediatamente e iniciar tratamiento apropiado.

— **Insuficiencia renal:**

Pediatría, ajuste de dosis basado en las dosis usuales en pacientes pediátricos de 25 a 50 mg/kg/día vía oral divididas cada 6 horas:

Cl_{cr} > 50 mL/minuto/1.73 m^2	No es necesario ajuste de dosis.
Cl_{cr} 30 a 50 mL/minuto/1.73 m^2	5 a 10 mg/kg/dosis vía oral cada 8 horas.
Cl_{cr} 10 a 29 mL/minuto/1.73 m^2	5 a 10 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas.
Cl_{cr} menos de10 mL/minuto/1.73 m^2	5 a 10 mg/kg/dosis vía oral cada 24 horas.

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Cl_{cr} 60 mL/minuto o mayor	No es necesario ajusta de dosis.
Cl_{cr} 30 a 59 mL/minuto	No es necesario ajuste de dosis; dosis máxima diaria no debe exceder 1g/día.
Cl_{cr} 15 a 29 mL/minuto	250 mg vía oral cada 8 a 12 horas.
Cl_{cr} 5 a 14 mL/minuto (sin diálisis)	250 mg vía oral cada 24 horas.
Cl_{cr} 1 a 4 mL/minuto (sin diálisis)	250 mg vía oral cada 48 a 60 horas.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Use con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrólisis epidérmica tóxica (raro) angioedema, brote cutáneo
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, náusea, vómito (raro), gastritis, dispepsia, dolor abdominal.
- ***Hematológico*:** Incremento en el tiempo de protrombina, prueba de Coombs directa positiva, eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Ictericia colestásica (raro), hepatitis (transitorio raro), incremento ALT y AST séricas.
- ***Neurológico:*** Convulsiones.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** artralgia, artritis, artropatía.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción alérgica, anafilaxia.
- ***Renal*:** Nefritis intersticial (raro).
- ***Sistema nervioso central*:** Agitación, confusión, mareo, fatiga, alucinaciones, cefalea.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antagonistas de vitamina K (ejemplo: Warfarina):** las cefalosporinas pueden incrementar el efecto anticoagulante de los antagonistas de vitamina K.

- **Metformina:** Cefalexina puede incrementar las concentraciones séricas de metformina.
- **Probenecid:** puede incrementar las concentraciones séricas de las cefalosporinas.

Efecto disminuido

- **Picosulfato sódico:** antibióticos pueden disminuir el efecto terapéutico del picosulfato sódico.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a cefalexina o cefalosporinas.

Ceftriaxona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-3178. Ceftriaxona base 250 mg (como ceftriaxona sódica) inyectable, frasco ampolla. En polvo para inyección. Con o sin diluente.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** intramuscular.

— **Administración:**
- Disponible como ceftriaxona sódica, las dosis son expresadas en términos de ceftriaxona base.
- Administrar solamente vía intramuscular.

— **Indicaciones y dosificación:**

A nivel Institucional, ceftriaxona está autorizado solamente para uso intramuscular exclusivamente para:

a. Tratamiento de blenorragias.
b. Profilaxis en mujeres embarazadas en contacto con personas con meningitis meningocócica.
c. Terapia profiláctica para infecciones de transmisión sexual (NO VIH) según del protocolo interinstitucional de atención integral a víctimas de violación sexual en edad joven y adulta (CCF 3473-08-14).

- **Pediatría:**

  - **Profilaxis o tratamiento presuntivo de gonorrea en neonatos nacidos de madres con gonorrea:** CDC y la Asociación Americana de Pediatría recomiendan una dosis única de 25 – 50 mg/kg (máximo 125 mg) intramuscular al nacimiento.
  - **Tratamiento de la oftalmia gonocócica neonatal:** CDC y la Asociación Americana de Pediatría recomiendan una dosis única de 25 – 50 mg/kg (máximo 125 mg) intramuscular.
  - **Infecciones gonocócicas en lactantes y niños no complicadas en niños más allá de la edad neonatal (prepúber):** Asociación Americana de Pediatría recomienda:
    - **Peso < 45 kg:** 125 mg (dosis única) intramuscular
    - **Peso ≥ 45 kg:** 250 mg (dosis única) intramuscular juntamente con azitromicina oral (dosis única 1 g).
  - **Infantes y niños con infección gonocócica no complicada (vulvovaginitis, cervicitis, uretritis, faringitis, proctitis):**
    - **Peso ≤45 kg: 25-50 mg/kg dosis única (máximo** 125 mg) intramuscular

- **Peso > 45 kg:** 250 mg (dosis única) intramuscular juntamente con azitromicina oral (dosis única 1 g).

— **Adolescentes y adultos:**

- **Tratamiento de gonorrea no complicada (cérvix, uretra, ano rectal o faríngea) en adolescentes y adultos:** el CDC recomienda 250 mg intramuscular (dosis única) en combinación con azitromicina oral.
- **Uso profiláctico en mujeres embarazadas en contacto con personas con meningitis meningocócica (mayores a 15 años)**: 250 mg intramuscular (dosis única).
- **Terapia profiláctica para infecciones de transmisión sexual (NO VIH) según del protocolo interinstitucional de atención integral a víctimas de violación sexual en edad joven y adulta (CCF 3473-08-14):**
  - Ceftriaxona 125 mg intramuscular (dosis única) juntamente con azitromicina 500 mg: 1g VO dosis única y Metronidazol 500 mg: 2 g VO dosis única (No en embarazo). Se podría anexar un antiemético, debido a que efectos secundarios gastrointestinales pueden ocurrir con esta combinación.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** No es absorbida apreciablemente desde el tracto gastrointestinal; por tal motivo se administra parenteralmente.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida en los tejidos del cuerpo y fluidos incluyendo vesícula biliar, pulmones, hueso, corazón, bilis, próstata, tejido uterino, esputo, lágrimas, fluido del oído medio y, pleura, peritoneo, fluidos ascíticos, en ampolla. Generalmente se difunde en líquido cefalorraquídeo y las concentraciones son mayores en pacientes con meninges inflamadas. Cruza la placenta y se distribuye en fluido amniótico. El volumen de distribución de ceftriaxona es dependiente de la dosis y muestra rangos en:
  - **Neonatos**: 0.34 a 0.55 L/kg
  - **Infantes y niños**: 0.32 a 0.4 L/kg
  - **Adultos**: ~ 6 a 14 L.
- ***Unión* a proteínas:** El grado de unión a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración; disminuye de manera no linear con incremento de las concentraciones de este fármaco. Principalmente se une a proteínas. 93-96% se une a proteínas plasmáticas a una concentración < 70 mcg/mL y de 84.87% a 300 mcg/mL y ≤ 58% a 600 mcg/mL.
- ***TCmax*:** 1.5 – 4 horas después de la dosis.
- ***Metabolismo*:** Ceftriaxona se metaboliza en pequeña medida en intestinos después de la excreción biliar.
- ***Vida media de eliminación*:** Las concentraciones plasmáticas de ceftriaxona disminuyen de manera bifásica. En adultos con función renal y hepática normal, la vida media de eliminación (T ½ β) es de 5.4 a 10.9 horas.

- ***Excreción*:** renal y por mecanismos no renales. Principalmente es excretada en orina por filtración glomerular y también es excretada en heces vía bilis. Después de la administración intramuscular de una dosis única de ceftriaxona en adultos con función hepática y renal normal, el 33%-67% de la dosis es excretada en orina como fármaco sin cambio y el remanente de la dosis es excretada en heces como fármaco sin cambio y metabolitos microbiológicamente inactivos.

— **Precauciones:**

- **Hipersensibilidad:** Se ha informado de hipersensibilidad grave ya veces mortal. Utilizar con precaución en pacientes con historia de alguna alergia (particularmente fármacos), alergia a penicilina o sensibilidad a beta lactámicos. Si se presenta hipersensibilidad severa, suspenda inmediatamente y utilice medidas de emergencia de soporte.

— **Insuficiencia renal:** Generalmente no es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Generalmente no es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

- No hay estudios adecuados y controlados de ceftriaxona en mujeres embarazadas por lo que este fármaco debe ser utilizado durante el embarazo solo cuando es claramente necesario.

— **Lactancia:** Ceftriaxona se distribuye en leche materna. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** tirantez de la piel (IM: ≤5% a ≤17%; local), brote cutáneo
- ***Gastrointestinal*:** diarrea
- ***Hematológico*:** eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia.
- ***Hepático*:** Incremento en las transaminasas séricas
- ***Local:*** Induración en el sitio de inyección (≤5% a ≤17%; incidencia mayor con IM), sensación de calor en el sitio de inyección (IM: ≤5% a ≤17%)
- ***Reacciones de hipersensibilidad: s***e han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, ocasionalmente mortales (anafilaxia o anafilactoide, broncoespasmo y enfermedad del suero en menos del 0.1% de los pacientes que reciben el medicamento.
- ***Renal*:** Incremento del nitrógeno ureico en sangre.

- ***Sistema nervioso central*:** cefalea
- ***Misceláneos*:** Sofocos.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Aminoglucósidos:** Estudios in vitro indican que la actividad antibacteriana de ceftriaxona y aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina) puede ser sinérgica contra algunas cadenas de *Enterobacteriácea* y algunas cadenas de *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, la importancia clínica no ha sido determinada a la fecha.
- **Anticoagulantes:** uso concomitante de ceftriaxona y antagonistas de vitamina K pueden incrementar el riesgo de sangrado.
- **Probenecid:** administración concomitante con probenecid oral (500 mg/día) presumiblemente no afectan la farmacocinética de la ceftriaxona debido a que este es excretado principalmente por filtración glomerular y mecanismos no renales. Sin embargo, altas dosis (1 o 2 g/día) administrados concomitantemente, se ha reportado que parcialmente pueden bloquear la secreción biliar de la ceftriaxona como también desplazar el fármaco de su unión con las proteínas plasmáticas. Como resultado, el aclaramiento sérico de la ceftriaxona puede ser incrementado en un 30% y la vida media de eliminación puede ser disminuida en cerca del 20%.

Otros:

- **Alcohol:** reporte de caso de reacción tipo disulfiram en un paciente quien ingirió alcohol mientras recibía tratamiento con ceftriaxona. Sin embargo, este efecto generalmente ha sido reportado solo con antibióticos beta lactámicos que contienen una cadena lateral de N-metiltiotetrazol (NMTT) (por ejemplo, cefamandol, cefoperazona, cefotetano)

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la ceftriaxona, cualquier componente de la formulación u otras cefalosporinas; no usar en neonatos hiperbilirrubinémicos, particularmente aquellos que son prematuros ya que se informa que la ceftriaxona desplaza la bilirrubina de los sitios de unión a la albúmina; uso concomitante con soluciones / productos intravenosos que contienen calcio en neonatos (≤28 días).

Claritromicina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-0310: Claritromicina 500 mg. Tableta recubierta con película (film coated).
- 1-10-02-6458: Claritromicina 250 mg/5 mL. Gránulos para suspensión oral o polvo para suspensión oral. Frasco con 60 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**

- Las tabletas y la suspensión oral; administrar vía oral con o sin alimentos.
- La suspensión oral puede ser administrada con leche.
- La presentación en gránulos o polvo para suspensión oral debe ser reconstituida y almacenada siguiendo las recomendaciones del fabricante.

— **Indicaciones y dosificación:**

A nivel Institucional está autorizado para:
- Tratamiento del *Helicobacter pylori*, según lineamiento: DFE-AMTC-1347-2022
- Pacientes portadores de neumonías atípicas.
- Tratamiento de tuberculosis multirresistente, PSA positiva.
- Pacientes con reporte de alergia a penicilina, otros betalactámicos o cefalosporinas.
- Profilaxis de endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina.

- **PEDIATRÍA**
  - **Dosis generales, infecciones susceptibles, infecciones de leve a moderadas en infantes, niños y adolescentes:** 7.5 mg/kg (máximo 500 mg/dosis) cada 12 horas vía oral. (Dosis máxima: 1 gramo/día).

  - **Lactantes y niños:**
    - **Otitis media aguda, faringitis/amigdalitis, neumonía, sinusitis aguda maxilar, infecciones cutáneas sin complicaciones:** 7.5 mg/kg (máximo 500 mg/dosis) cada 12 horas vía oral. (Dosis máxima: 1 gramo/día).
    - **Tos ferina (≥ 1 mes):** 7.5 mg/kg (máximo 500 mg/dosis) cada 12 horas vía oral por 7 días. (Dosis máxima: 1 gramo/día).
    - **Profilaxis endocarditis (procedimientos dentales en pacientes alérgicos a penicilina): datos limitados disponibles: infantes, niños y adolescentes:** Dosis única de 15 mg/kg (dosis máxima 500 mg), vía oral; administrar 60 minutos antes del procedimiento.
    - ***Complejo Mycobacterium avium (CMA):***
      (a) Profilaxis (primer episodio y recurrencia): 15 mg/kg/24 horas vía oral, administrado en dosis divididas cada 12 horas.

(b) Tratamiento: 15 mg/kg/24 horas vía oral, administrado en dosis divididas cada 12 horas con otros fármacos frente a micobacterias.

Dosis máxima (profilaxis y tratamiento). 1 g/24 horas.

- **ADULTOS**

  - **Rango usual de dosis:** 250 mg a 500 mg cada 12 horas, vía oral por 7-14 días.

  - **Profilaxis endocarditis infecciosa en pacientes alérgicos a penicilina:** 500 mg vía oral, 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Las guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan la profilaxis solamente en pacientes sometidos procedimientos invasivos y en quienes las afecciones cardíacas subyacentes pueden predisponer a un mayor riesgo de resultados adversos en caso de infección.

  - **Bronquitis, exacerbación bacteriana aguda:**
    - ***M. catarrhalis y S. pneumoniae:*** 250 mg cada 12 hora, vía oral por 7-14 días vía oral.
    - ***H.* influenzae:** 500 mg cada 12 horas por 7 a 14 días, vía oral.
    - ***H. parainfluenzae:*** 500 mg cada 12 horas por 7 días, vía oral.

  - **Neumonía adquirida en la comunidad:**
    - ***C. pneumoniae, M. pneumoniae, y S. pneumoniae:*** 250 mg cada 12 horas vía oral por 7 a 14 días.
    - ***H. influenzae*:** 250 mg cada 12 horas vía oral por 7 días.

  - **Faringitis estreptocócica (grupo A) [agente alternativo para pacientes alérgicos a penicilina]:** 250 mg cada 12 horas vía oral por 10 días.

  - **Enfermedad de Lyme:** 500 mg cada 12 horas vía oral por 14 a 21 días (no recomendado en mujer embarazada).

  - ***Infección por micobacteriana (no tuberculosa):***
    - ***Complejo Mycobacterium avium complex (MAC) en pacientes infectados VIH:***
      (a) ***Tratamiento:*** 500 mg cada 12 horas vía oral, como parte de un régimen combinado de tratamiento.
      (b) ***Profilaxis primaria (pacientes con conteo CD4 < a 50 células/ mm^3 quienes no han iniciado terapia antirretroviral):*** 500 mg cada 12 horas vía oral. La profilaxis puede ser suspendida cuanto el paciente inicia el tratamiento antirretroviral.

(c) ***Profilaxis secundaria:*** 500 mg cada 12 horas vía oral como parte de un régimen combinado de tratamiento; puede suspender cuando el paciente ha completado > 12 meses de tratamiento, no tiene signos/síntomas de la enfermedad por *MAC* y tiene conteo CD4 > 100 células/mm^3 sostenido (> 6 meses) en respuesta a tratamiento antirretroviral.

- ***Pertussis:*** 500 mg cada 12 horas vía oral por 7 días.

- ***Infecciones de la piel o sus estructuras:*** 250 mg cada 12 horas por 7-14 días, vía oral.}

- **Erradicación del *Helicobacter pylori:*** Según lo establecido en DFE-AMTC-1347-2022. *Refiérase a los esquemas de tratamiento asociados a claritromicina, según indicación*:

a. **<u>Primera línea de tratamiento</u>**

Para inicio desde el primer nivel de atención:

Si no hay uso previo de macrólidos (por cualquier indicación), utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, por 14 días.

En caso de exposición previa a macrólidos (por cualquier razón); sustituir CLA por DOX y utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, DOX 100 mg c/12h, por 14 días.

En caso de sospecha de alta tasa resistencia a CLA pero no alta resistencia dual se puede usar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, MTZ 500 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a Penicilinas: IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

b. <u>Tratamiento de segunda línea.</u>

Estos casos, deberán ser referidos a especialistas para su correspondiente (a las especialidades de gastroenterología, medicina familiar, medicina interna, infectología, geriatría).

Las opciones de tratamiento son:
IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, LEV 500 mg c/24h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilina:
IBP 20 mg c/12h, LEV 500 mg c/24h, CLA 500 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

c. <u>Tratamientos de tercera línea.</u>

Los casos que no respondan a segunda línea **deben ser referidos al Servicio de Gastroenterología**, indicando en la referencia los tratamientos de erradicación que haya recibido el paciente y su duración, en caso de que no se indique esta información, la referencia será devuelta. Para los casos refractarios, se debería disponer de pruebas de sensibilidad antibiótica.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilinas:
IBP 20 mg c/12h, RIF 300 mg c/12h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

Tratamientos de rescate
IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/12h, RIF 300 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días

Toda indicación de un esquema de erradicación de *H. Pylori* debe fundamentarse en una prueba diagnóstica previa donde se constate la presencia de la bacteria y debe quedar consignada en el EDUS, el uso excepcional para condiciones no descritas en este protocolo y el uso de esquemas fuera de los avalados por el CCF debe ser enviado en el formulario correspondiente para su análisis

<u>Abreviaturas</u>

- IBP: Inhibidor bomba de protones
- AMO: Amoxicilina
- CLA: Claritromicina
- MTZ: Metronidazol
- DOX: Doxiciclina, *es la tetraciclina disponible en Costa Rica.*
- BIS: Bismuto
- LEV: Levofloxacina
- RIF: Rifampicina

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal.

- ***Biodisponibilidad*:** Biodisponibilidad absoluta de las tabletas convencionales 50 – 55 %. La biodisponibilidad absoluta puede ser una subestimación de la actividad sistémica debido al rápido metabolismo de primer paso y a un metabolito activo (14-hidroxiclaritromicina)
- ***Distribución*:** Claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina se distribuyen en la mayoría de los fluidos y tejidos corporales en concentraciones superiores a las concentraciones séricas.
- ***Unión* a proteínas:** 42% - 72%.
- ***TCmax*:** Tabletas convencionales y la suspensión oral, alcanzan concentración pico en suero dentro 1-4 horas.
- ***Metabolismo*:** Extensivamente metabolizado en el hígado, principalmente por N-desmetilación oxidativa e hidroxilación. Al menos 7 metabolitos han sido identificados; el 14-hidroxiclaritromicina es el principal metabolito en suero y el único con actividad antibacteriana sustancial.
- ***Vida media de eliminación*:** 4 – 11 horas
- ***Excreción*:** Eliminado por mecanismos renales y no renales; aproximadamente el 38% de la dosis es excretada en orina y el 40% en heces.

— **Precauciones**

Relacionados a los efectos adversos:

- **Alteraciones en la conducción cardiaca:** uso ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y casos infrecuentes de arritmias, incluyendo Torsades de Pointes (puede ser fatal); evitar uso en pacientes que se conocen presentan prolongación del intervalo QT, arritmia cardiaca ventricular (incluyendo Torsades de Pointes), hipokalemia o hipomagnesemia no corregida, bradicardia clínicamente significativa en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos Clase A (Ejemplo: quinidina, procainamida) o Clase III (Ejemplo: amiodarona, sotalol) o fármacos que se conocen que prolongan el intervalo QT.
- **Efectos hepáticos:** Se han reportado elevación de las pruebas de función hepática y hepatitis (hepatocelular y/o colestática con o sin ictericia), usualmente reversible después de suspender la claritromicina. Puede provocar insuficiencia hepática o muerte (raro) especialmente en presencia de enfermedades preexistentes y/o uso concomitante de medicamentos. Suspenda inmediatamente si se presentan síntomas de hepatitis (Ejemplo: anorexia, ictericia, sensibilidad a nivel abdominal, prurito, orina oscura).
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han reportado reacciones agudas severas incluyendo anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), púrpura Henoch-Schönlein (vasculitis IgA), pustulosis exantemática generalizada aguda; suspender la terapia e iniciar tratamiento inmediato para reacciones de hipersensibilidad aguda severa; suspender tratamiento e iniciar terapia de soporte.
- **Superinfección:** su utilización puede provocar una sobreinfección fúngica o bacteriana, incluida la diarrea asociada a *C. difficile* y colitis pseudomembranosa: ha sido observada $>$ 2 meses post-tratamiento con el antibiótico.

— **Insuficiencia renal:**

Adultos:

Cl_{cr} ≥ 30 mL/minuto	No es necesario realizar ajuste de dosis.
Cl_{cr} < 30 mL/minuto	Disminuya la dosis de claritromicina en un 50%.
Hemodiálisis	Administrar después de que la sesión de hemodiálisis ha sido completada.

En combinación con atazanavir o ritonavir:

Cl_{cr} 30 a 60 mL/minuto	Disminuya la dosis de claritromicina en un 50%.
Cl_{cr} < 30 mL/minuto	Disminuya la dosis de claritromicina en un 75%.

<u>Infantes, niños y adolescentes:</u>

Las recomendaciones de ajuste de dosis se basan en una dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas:

Cl_{cr} ≥ 30 mL/minuto/1.73 m^2	No es necesario realizar ajuste de dosis.
Cl_{cr} 10 a 29 mL/minuto/1.73 m^2	4 mg/kg cada 12 horas.
Cl_{cr} < 10 mL/minuto/1.73 m^2	4 mg/kg/dosis una vez al día.
Hemodiálisis	Administrar después de que la sesión de hemodiálisis ha sido completada: 4 mg/kg/dosis una vez al día.
Diálisis peritoneal	4 mg/kg/dosis una vez al día.

— **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática, cuando la función renal es normal; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática concomitante con insuficiencia renal, puede ser apropiado una reducción de la dosis o prolongación de los intervalos de dosificación.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C
La claritromicina cruza la placenta. Los fabricantes no recomiendan su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Brote cutáneo.
- ***Gastrointestinal*:** Disgeusia, vómito, diarrea, náusea, dolor abdominal, dispepsia.
- ***Hematológico*:** Incremento en el tiempo de protrombina.
- ***Hepático*:** Pruebas de función hepática anormales
- ***Infección:*** Candidiasis (incluyendo oral).
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción anafilactoide.
- ***Renal*:** Aumento nitrógeno ureico en sangre.
- ***Sistema nervioso central*:** cefalea, insomnio.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcaloides de la ergota (ergotamina, dihidroergotamina):** toxicidad aguda por el alcaloide de la ergota (vasoespasmo e isquemia de extremidades y otros tejidos, incluyendo sistema nervioso central).
- **Anticoagulantes orales:** Incremento del efecto anticoagulante.
- **Antihistamínicos (astemizol, terfenadina):** aumento en las concentraciones plasmáticas de astemizol o terfenadina; prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas graves.
- **Atazanavir**: Concentraciones aumentadas de atazanavir; concentraciones aumentadas de claritromicina y disminución de las concentraciones de 14 hidroxiclaritromicina. El incremento de las concentraciones de claritromicina puede causar prolongación del intervalo QTc.
- **Benzodiazepinas** (alprazolam, midazolam, triazolam): Disminución potencial del aclaramiento de midazolam o triazolam e incremento de los efectos de los benzodiacepinas. Se ha reportado somnolencia y confusión con uso concomitante de claritromicina y triazolam.
- **Carbamazepina:** Aumento en las concentraciones plasmáticas y toxicidad de carbamazepina (Ejemplo: somnolencia, mareo, ataxia).
- **Cisaprida:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida, prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas graves, algunas fatales.
- **Colchicina:** Posible incremento de la toxicidad por colchicina cuando es utilizado juntamente con claritromicina, especialmente en pacientes geriátricos y con daño renal.
- **Digoxina:** incremento en las concentraciones séricas y toxicidad de digoxina (incluyendo arritmias fatales).

- **Disopiramida;** potencial incremento de la vida media de la disopiramida y riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas graves.
- **Fluconazol:** incremento en las concentraciones plasmáticas de fluconazol.
- **Inhibidores (HMG-CoA) hidroximetilglutaril CoA reductasa**: Incremento en las concentraciones plasmáticas del inhibidor de HMG-CoA reductasa y potencial efecto de rabdomiólisis.
- **Omeprazol:** Aumento de las concentraciones de claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina y omeprazol.
- **Pimozida:** Potencial incremento de las concentraciones de plasmáticas de pimozida, riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas graves.
- **Quinidina:** riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas graves.
- **Ritonavir:** incremento en el área bajo la curva y concentraciones pico de ritonavir y de la claritromicina. Disminución de las concentraciones pico en plasma de 14-hidroxiclaritromicina.
- **Saquinavir:** Incremento de las concentraciones plasmáticas y del área bajo la curva de la claritromicina; disminución área bajo la curva de 14-hidroxiclaritromicina e incremento de las concentraciones plasmáticas y área bajo la curva de saquinavir.
- **Sildenafil:** posible aumento de la exposición al sildenafil.
- **Teofilina:** Incremento potencial de las concentraciones séricas de sildenafil.

Efecto disminuido

- **Zidovudina:** Disminución de las concentraciones plasmáticas de zidovudina.

Otros:

- **Antituberculosos (rifabutina):** inhibición potencial del metabolismo de la rifabutina e inducción del metabolismo de la claritromicina; posible aumento en la incidencia de uveítis con el uso concomitante de rifabutina y claritromicina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a claritromicina, eritromicina, cualquier macrólido.
- Historia de ictericia colestática, disfunción hepática asociada con uso previo de claritromicina; uso concomitante con cisaprida, Pimozida, alcaloides de la ergota (ejemplo: ergotamina, dihidroergotamina), lomitapida o inhibidores de HMG-CoA reductasa que son extensamente metabolizados por CYP3A4 (Ejemplo: lovastatina, simvastatina); uso concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Doxiciclina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-1640: Doxiciclina base 100 mg (como Hiclato de doxiciclina) cápsula o tableta ó Doxiciclina base 100 mg (como doxiciclina monohidrato) cápsula.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Administrar las cápsulas y tabletas con cantidades adecuadas de líquidos para reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración. No se recomienda administrar a la hora de acostare o en pacientes con obstrucción esofágica.
- Se puede administrar con alimentos o leche con el objetivo de minimizar las náuseas y vómito y si se produce irritación gástrica:
  - La absorción gastrointestinal es reducida hasta en un 20% por alimentos y/o leche; sin embargo, el efecto no es considerado clínicamente importante.
  - Los cationes divalentes y trivalentes, incluyendo aluminio, calcio, hierro y magnesio pueden disminuir la absorción oral como un resultado de la quelación con el fármaco.

— **Indicaciones y dosificación:**

Las dosis de la doxiciclina hiclato y doxiciclina monohidrato son expresadas en términos de la doxiciclina base.

La doxiciclina es utilizada para el manejo de:
- **Acné**, como tratamiento adjunto en acné severo.
- **Actinomicosis**, causada por *Actinomyces israelii,* cuando la penicilina está contraindicada.
- **Ántrax** (carbunco), incluyendo ántrax inhalatorio (post-exposición): tratamiento del ántrax (incluyendo inhalatorio) causado por *Bacillus anthrancis,* incluyendo profilaxis (post-exposición); reducir la incidencia o progresión de la enfermedad seguido de la exposición de *B. anthrancis* aerolizado.
- Tratamiento **cólera** causado por *Vibrio cholerae*.
- **Clostridium**: tratamiento de infecciones causadas por *Clostridium spp*, cuando la penicilina está contraindicada.
- **Infecciones por gram-negativos**: causadas por *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Shigella spp, Acinetobacter spp, Klebsiella spp* (infecciones del trato respiratorio y urinario), *Bacteroides spp, Neisseria menigitidis* (cuando la penicilina está contraindicada).
- **Infecciones por gram-positivos**: tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus spp*, cuando es susceptible

- **Listeriosis**: tratamiento de la listeriosis debido a *Listeria monocytogenes* cuando la penicilina está contraindicada.
- Tratamiento de infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*.
- **Infecciones oftálmicas:** Tratamiento de la conjuntivitis de inclusión o tracoma causada por *Chlamydia trachomatis*.
- **Fiebre recurrente:** Tratamiento de la fiebre recurrente causada por *Borrelia recurrentis*.
- **Infecciones del tracto respiratorio:** causadas por *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp o *Mycoplasma pneumoniae*, tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior causadas por *Streptococcus pneumoniae*; infecciones respiratorias causadas por *Staphylococcus aureus* (doxiciclina no es el fármaco de escogencia para ningún tipo de infección por estafilococo).
- **Infecciones caudadas por rickettsias**.
- **Rosácea**: solamente lesiones inflamatorias de rosácea (pápulas y pústulas) en adultos.
- **Infecciones de trasmisión sexual**: tratamiento de linfogranuloma venéreo e infecciones no complicadas en uretra, endocervical o rectal causada por *Chlamydia trachomatis*; granuloma inguinal (donovanosis) causada por *Klebsiella granulomatis*; chancroide causado por *Haemophilus ducreyi*; uretritis no gonocócica causada por *Ureaplasma urealyticum* (cuando la penicilina está contraindicada), gonorrea no complicada causada por *Neisseria gonorrhea* y sífilis causada por *Treponema pallidum.*
  Nota: Las guías del CDC para manejo de enfermedades de transmisión sexual recomiendan terapia dual para gonorrea no complicada debido a N. gonorrea debido a los problemas de resistencia a N. gonorrea; la ceftriaxona es la cefalosporina preferida y la doxiciclina es una opción para el segundo antimicrobiano solo en casos de alergia a la azitromicina.
- **Infecciones de la piel y sus estructuras**: causadas por *Staphylococcus aureus* (doxiciclina no es el fármaco de escogencia para el tratamiento de ningún tipo de infección por estafilococo)
- Infección causada por subespecies de *Treponema pallidum* (cuando la penicilina está contraindicada).

- **Pediatría**
  - **Dosis generales:**
    - **Niños > 8 años y peso ≤ 45 kg:** 2.2 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral el primer día, luego continuar con 2.2 mg/kg/día administrado en una o dos dosis divididas. Para infecciones severas, hasta 4.4 mg/kg/día.
      Dosis máxima: 200 mg día.
    - **Niños > 8 años y peso > 45 kg:** 100 mg cada 12 horas vía oral el primer día, luego continuar con 100 mg diarios vía oral. Para infecciones más severas, 100 mg cada 12 horas vía oral.

No se recomienda su utilización en niños menores de 8 años al menos que otros fármacos sean inefectivos o estén contraindicados o los beneficios en ciertas indicaciones sobrepasen los riesgos, debido a la hipoplasia y coloración del esmalte dental.

- **Adultos**
  Rango usual de dosis: 100 a 200 mg diarios vía oral, administrados en 1 o 2 dosis divididas.

Adicionalmente doxiciclina es utilizada para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

- **Adultos**
  - ***Erradicación del Helicobacter pylori:*** Según lo establecido en DFE-AMTC-1347-2022. *Refiérase a los esquemas de tratamiento asociados a doxiciclina, según indicación*:

a. **Primera línea de tratamiento**

Para inicio desde el primer nivel de atención:

Si no hay uso previo de macrólidos (por cualquier indicación), utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, por 14 días.

En caso de exposición previa a macrólidos (por cualquier razón); sustituir CLA por DOX y utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, DOX 100 mg c/12h, por 14 días.

En caso de sospecha de alta tasa resistencia a CLA pero no alta resistencia dual se puede usar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, MTZ 500 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a Penicilinas: IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

b. Tratamiento de segunda línea.

Estos casos, deberán ser referidos a especialistas para su correspondiente (a las especialidades de gastroenterología, medicina familiar, medicina interna, infectología, geriatría).

Las opciones de tratamiento son:

IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, LEV 500 mg c/24h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilina:
IBP 20 mg c/12h, LEV 500 mg c/24h, CLA 500 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

c. Tratamientos de tercera línea.

Los casos que no respondan a segunda línea **deben ser referidos al Servicio de Gastroenterología**, indicando en la referencia los tratamientos de erradicación que haya recibido el paciente y su duración, en caso de que no se indique esta información, la referencia será devuelta. Para los casos refractarios, se debería disponer de pruebas de sensibilidad antibiótica.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilinas:
IBP 20 mg c/12h, RIF 300 mg c/12h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

Tratamientos de rescate
IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/12h, RIF 300 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días

Toda indicación de un esquema de erradicación de *H. Pylori* debe fundamentarse en una prueba diagnóstica previa donde se constate la presencia de la bacteria y debe quedar consignada en el EDUS, el uso excepcional para condiciones no descritas en este protocolo y el uso de esquemas fuera de los avalados por el CCF debe ser enviado en el formulario correspondiente para su análisis

Abreviaturas

- IBP: Inhibidor bomba de protones
- AMO: Amoxicilina
- CLA: Claritromicina
- MTZ: Metronidazol
- DOX: Doxiciclina, *es la tetraciclina disponible en Costa Rica.*
- BIS: Bismuto
- LEV: Levofloxacina
- RIF: Rifampicina

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:** 90 – 100%.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida en los fluidos y tejidos corporales. Solo pequeñas cantidades difunden en el líquido cefalorraquídeo. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 25 -93%
- ***TCmax*:** Adultos en ayudas, las concentraciones pico son obtenidas 1.5 – 4 horas.
- ***Metabolismo*:** No parece metabolizarse en el hígado, pero es parcialmente inactivado en el intestino por la formación de quelatos.
- ***Vida media de eliminación*:** 14 -17 horas después de una dosis única y 22 – 24 horas después de dosis múltiples. En pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar, las concentraciones séricas y la vida media pueden ser incrementadas. En el caso de pacientes con daño renal severo, después de administrar una dosis única, la vida media es de 18- 26 horas y de 20-30 horas con dosis múltiples.
- ***Excreción*:** Excretado en el tracto gastrointestinal tanto por vía biliar como por rutas no biliares. 20-26% de una dosis oral es excretada en orina y 20-40% en heces.

— **Precauciones**

Efectos sobre huesos y dientes:

- El uso de doxiciclina durante el desarrollo de los dientes (Ejemplo: embarazo, niños menores de 8 años) puede causar decoloración permanente de los dientes que va de un color amarillo-grisáceo a café, también hipoplasia del esmalte. Estos efectos son más comunes con el uso prolongado, pero pueden presentarse también con el uso repetido a corto plazo.
- Las tetraciclinas forman un complejo estable con el calcio y cualquier tejido formador de hueso; lo que pueda dar lugar a un deterioro en el crecimiento de los huesos.

Reacciones de fotosensibilidad

- Se han observado reacciones de fotosensibilidad en forma de quemadura solar en algunos pacientes en tratamiento con tetraciclina, incluyendo la doxiciclina. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que vayan a estar expuestos a la luz solar directa o ultravioleta, que este tipo de reacciones pueden presentarse con el uso de medicamentos del grupo de las tetraciclinas y que en caso de la primera evidencia de eritema cutáneo el tratamiento debe interrumpirse.

— **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** La literatura de referencia, no refiere ninguna recomendación.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D
- No debe ser utilizado durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspenda la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- **Cardiovascular:** hipertensión.
- ***Dermatológico*:** Fotosensibilidad, brote eritematoso y maculopapular, hiperpigmentación de la piel.
- **Endocrino y metabólico:** Incremento del lactato deshidrogenasa, glucosa sérica aumentada.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito diarrea, anorexia, glositis, disfagia, dolor abdominal, xerostomía. Úlcera esofágica, esofagitis.
- ***Hepático*:** Aspartato aminotransferasa sérica aumentada.
- ***Neuromuscular & esquelético:*** Dolor de espalda.
- ***Respiratorio:*** Nasofaringitis, sinusitis, congestión nasal,
- ***Sistema nervioso central*:** Ansiedad, dolor

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antiácidos (conteniendo aluminio, calcio o magnesio):** Disminuyen la absorción de doxiciclina.
- **Anticoagulantes:** posible incremento del efecto anticoagulante. La doxiciclina puede perjudicar la utilización de protrombina o disminuir la producción de vitamina K por las bacterias intestinales.
- **Anticonceptivos orales:** posible disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales.
- **Anticonvulsivantes (carbamazepina, barbitúricos, fenitoína):** posible disminución de la vida media de la doxiciclina.

Efecto disminuido

- **Preparaciones conteniendo hierro:** posible disminución de la absorción de doxiciclina.
- **Subsalicilato de bismuto:** posible disminución de la absorción de doxiciclina.

Otros:

- **Penicilinas:** Posible antagonismo.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a doxiciclina o alguna tetraciclina.

Gentamicina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-02-3970. Gentamicina base 40 mg / mL (como sulfato de Gentamicina) Solución estéril Inyectable. Ampolla ó frasco ampolla con 2 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Intramuscular, Infusión Intravenosa.

— **Administración:**

- **Infusión intravenosa:** para preparar la infusión intravenosa, se toma la dosis de gentamicina y se diluye con 50 – 200 mL cloruro de sodio 0.9% o suero mixto (cloruro de sodio 0.9% con dextrosa 5%). La gentamicina debe administrarse por infusión intravenosa debe administrarse en un tiempo de 30 minutos a 2 horas.
- **Intramuscular:** se debe tomar la dosis de gentamicina, se administra vía intramuscular (profundo, preferiblemente en el glúteo).

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como gentamicina sulfato; las dosis son expresadas en términos de la gentamicina base.
- La dosis es idéntica tanto para la administración intravenosa como para la intramuscular.
- La dosis debe estar basada en el peso del paciente previo al tratamiento.

A nivel Institucional, la gentamicina parenteral está autorizada para:

A. Uso exclusivo para el tratamiento de infecciones bacterianas por gérmenes sensibles a gentamicina según antibiograma.
B. Pacientes atendidos en programas especiales: tuberculosis y fibrosis quística.
   Para inicio de terapia empírica debe ajustarse a la epidemiología local y a los perfiles de sensibilidad bacterianos y a las estrategias de optimización del uso de antibióticos mientras se cuenta con el antibiograma y otros estudios complementarios (moleculares, serologías, biomarcadores y presepsina). Previo al inicio de la terapia empírica se debe proceder a la toma de cultivos necesarios.
C. Administración intramuscular en forma ambulatoria: según lineamientos emitidos en circular CCF-4383-09-13.

- **Pediatría**

  Dosis generales

  - **Neonatos: Intravenosa o intramuscular**, se recomienda 2.5 mg/kg cada 12 horas en neonatos prematuros a término ≤ 1 semana de edad y 2.5 mg/kg cada 8 horas para neonatos mayores.

    La Academia Americana de Pediatría, recomienda (intravenoso o intramuscular):

  - **Neonatos < 1 semana de edad:**
    - **Peso < 1.2 kg:** 2.5 mg/kg cada 18 – 24 horas.
    - **Peso ≥ 1.2 kg:** 2.5 mg/kg cada 12 horas.

  - **Neonatos 1- 4 semanas:**
    - **Peso < 1.2 kg:** 2.5 mg/kg cada 18 – 24 horas.
    - **Peso 1.2 – 2 kg:** 2.5 mg/kg cada 8 o 12 horas.
    - **Peso > 2 kg:** 2.5 mg/kg cada 8 horas.

  - **Infantes y niños** (intravenosa o intramuscular):
    - **Niños ≥ 1 mes de edad:** 3 – 7.5 mg/kg administrado en 3 dosis divididas para el tratamiento de infecciones severas. Inapropiado para infecciones de leve a moderado de acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría.

  Dosis de intervalo extendido (dosis para administración una vez al día, intramuscular o intravenosa):

  - **Infantes, niños y adolescentes:** 5 a 7.5 mg/kg/dosis cada 24 horas.
  - **Neonatos:**
    - **≥ 35 semanas de gestación y ≥ 8 días:** 5 mg/kg/dosis cada 24 horas.
    - **≥ 35 semanas de gestación y 0 – 7 días:** 4 mg/kg/dosis cada 24 horas.
    - **30 a 34 semanas de gestación y ≥ 15 días:** 5 mg/kg/dosis cada 24 horas.
    - **30 a 34 semanas de gestación y 0 – 14 días:** 5 mg/kg/dosis cada 36 horas.
    - **< 30 semanas de gestación y ≥ 15 días:** 5 mg/kg/dosis cada 36 horas.
    - **< 30 semanas de gestación y 0 – 14 días:** 5 mg/kg/dosis cada 48 horas.

Adultos

Dosis generales (intramuscular o intravenoso):

- **Tratamiento de infecciones serias:** 3 mg/kg/día administrado en 3 dosis divididas cada 8 horas, Intravenoso o intramuscular.
- **Tratamiento de infecciones que amenazan la vida:** ≤ 5 mg/kg/día administrado en 3 o 4 dosis igualmente divididas. La dosis debe ser reducida a 3 mg/kg/día cuando clínicamente esté indicado.

Dosis de intervalo extendido (dosis para administración una vez al día) [intramuscular o intravenoso]:

La administración de aminoglucósidos mediante una dosis diaria es al menos tan efectiva que los regímenes de dosis convencionales utilizando dosis múltiples diarias y menos tóxica.

- 5 a 7 mg/kg/dosis (intravenoso o intramuscular) cada 24 horas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La gentamicina no se absorbe vía oral, por lo cual debe ser administrada vía parenteral.
- ***Distribución*:** Se distribuye en hueso, corazón, vejiga, tejido pulmonar, bilis, esputo, secreciones bronquiales, fluidos intersticial, pleural y sinovial. Bajas concentraciones se distribuyen en líquido cefalorraquídeo después de la administración intramuscular o intravenosa.
- ***Unión* a proteínas:** Mínimamente unido a proteínas plasmáticas.
- ***TCmax*:** cuando se administra vía intramuscular, las concentraciones pico en plasma son obtenidas 30 – 90 minutos.
- ***Metabolismo*:** No es metabolizado.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - **Adultos con función renal normal:** 2 – 3 horas.
  - **Infantes 1 semana a 6 meses de edad:** 3 – 3.5 horas.
  - **Infantes a término y bebés prematuros grandes <1 semana de edad:** 5.5 horas.
  - **Infantes prematuros pequeños:**
    - **Peso < 1.5 kg:** 11.5 horas.
    - **Peso 1.5 – 2 kg:** 8 horas.
    - **Peso > 2 kg:** 5 horas.
  - **Adultos con daño renal severo:** 24 – 60 horas.
- ***Excreción*:** 50 – 93 % de una dosis única intramuscular es excretado dentro de 24 horas por filtración glomerular como fármaco sin cambio.
  Puede ser removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

— **Precauciones**

- **Neurotoxicidad:** la neurotoxicidad (manifestada tanto con ototoxicidad vestibular y auditiva, entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones) puede presentarse usualmente en pacientes con daño renal preexistentes y en aquellos con función renal normal que reciben altas dosis o tratamientos por tiempo mayor a lo recomendado.
- **Nefrotoxicidad:** Pacientes que reciben tratamiento con aminoglucósidos deben están bajo vigilancia clínica debido a posible nefrotoxicidad; por lo cual, la función renal debe ser evaluada antes y durante el periodo de tratamiento. La toxicidad a

nivel renal es más frecuente en aquellos pacientes con historia de daño renal, os que reciben fármacos nefrotóxicos, altas dosis o terapia por tiempo prolongado. En caso de que se presente disfunción renal (Ejemplo: disminución en el aclaramiento renal, disminución en la gravedad específica de la orina, incremento en el nitrógeno ureico en sangre u oliguria).

Suspender el tratamiento con gentamicina en caso de azotemia o disminución progresiva del gasto urinario.

- **Ototoxicidad**: Pacientes que reciben aminoglucósidos deben estar bajo observación clínica debido a posible toxicidad. La toxicidad auditiva bilateral permanente y vestibular se presenta más frecuentemente en aquellos pacientes con historia pasada o presente de daño renal o que están recibiendo fármacos ototóxicos, altas dosis o tratamiento prolongado.
- **Bloqueo neuromuscular:** Es importante tener presente que el bloqueo neuromuscular debe ser tomado en consideración; en especial, en pacientes que reciben anestésicos o bloqueadores neuromusculares (Ejemplo: tubocurarina, succinilcolina, decametonio) o están recibiendo transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato.
- **Neonatos e infantes prematuros:** utilizar con precaución debido a la inmadurez renal en esos pacientes, lo cual puede resultas en la prolongación de la vida media.

— **Insuficiencia renal:**

Adultos,

- **Ajuste basado en la dosis 1.7 mg/kg/dosis cada 8 horas (5 mg/kg/día)**

Cl_{cr} > 50 mL/minuto	No es necesario realizar ajuste de dosis.
Cl_{cr} 10 a 50 mL/minuto	Administrar cada 12 a 48 horas.
Cl_{cr} < 10 mL/minuto	Administrar cada 48 a 72 horas.

- **Ajuste para dosis (intervalo extendido o una vez al día) de 5 o 7 mg/kg:**

Cl_{cr} ≥60 mL/minuto	No requiere ajuste de dosis.
Cl_{cr} 40 a 59 mL/minuto	5 o 7 mg/kg IV cada 36 horas. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.
Cl_{cr} 20 a 39 mL/minuto	5 o 7 mg/kg intravenoso cada 48 horas. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.
Cl_{cr} < 20 mL/minuto	5 o 7 mg/kg intravenoso una vez al día, luego de seguimiento a las concentraciones séricas para determinar el tiempo de la siguiente dosis (concentración sérica menor a 1 mcg / mL). Ajuste las dosis en función de las concentraciones séricas y la CMI del organismo.

- **<u>Ajuste para dosis (intervalo extendido o una vez al día) de 5 mg/kg:</u>**

Cl_{cr} > 80 mL/minuto	No requiere ajuste de dosis.
Cl_{cr} 60 a 79 mL/minuto	4 mg/kg intravenoso cada 24 horas. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.
Cl_{cr} 50 mL/minuto	3.5 mg/kg intravenoso cada 24 horas. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.
Cl_{cr} 40 mL/minuto	2.5 mg/kg intravenoso cada 24 horas. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.
Cl_{cr} < 30 mL/minuto	utilice dosis tradiciones. Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas y CMI del organismo.

— **Insuficiencia hepática:** Ajuste de dosis no es necesario ya que la gentamicina no se metaboliza a nivel hepático.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

- Posibilidad de daño fetal si es administrado a mujer embarazada. Se ha reportado sordera congénita bilateral irreversible con otros aminoglucósidos que fueron utilizados durante el embarazo.

— **Lactancia:** Aminoglucósidos se distribuyen en leche materna en bajas concentraciones. Utilice con precaución.

— **Reacciones adversas**

- **Cardiovascular:** Edema, hipertensión, hipotensión, flebitis, tromboflebitis.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, eritema, prurito, brote en piel, urticaria.
- **Endocrino y metabólico:** Hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, diarrea asociada a Clostridium difficile, disminución del apetito, enterocolitis, sialorrea, vómito, estomatitis.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, púrpura, reticulocitopenia, esplenomegalia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Hepatomegalia, incremento de las enzimas pancreáticas.
- ***Local:*** Dolor en el sitio de la inyección.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** Artralgia, calambres, fatiga muscular (síndrome tipo miastenia gravis), espasmos musculares, temblor, debilidad.
- ***Oftálmico:*** Trastornos visuales.

- ***Ótico:*** Daño auditivo, pérdida de la audición (asociado con concentraciones séricas aumentadas y persistentes; la toxicidad temprana generalmente afecta el sonido agudo), tinitus
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, reacción anafilactoide, reacción hipersensibilidad.
- ***Renal*****:** Oliguria, proteinuria, disminución en el aclaramiento de creatinina, disminución en la gravedad específica de la orina, aumento nitrógeno ureico sanguíneo, incremento en la creatinina sérica, poliuria, falla renal, necrosis tubular renal.
- **Respiratorio:** Disnea, edema laríngeo, fibrosis pulmonar, depresión respiratoria.
- ***Sistema nervioso central*****:** Trastornos de la marcha, ataxia, confusión, depresión, mareo, somnolencia, cefalea, letargo, miastenia, entumecimiento, parestesia, neuropatía periférica, convulsiones, vértigo.
- ***Misceláneo*****:** fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes bloqueadores neuromuscular y anestésicos generales (succinilcolina, tubocurarina):** Posible potenciación del bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria.
- **AINEs**: Se ha reportado posible incremento de las concentraciones séricas del aminoglucósido por indometacina utilizada en neonatos prematuros; lo cual, podría estar relacionado con una disminución en el gasto de orina inducido por indometacina.
- **Antibióticos del grupo betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas):** Posible incremento en la incidencia de nefrotoxicidad reportada con algunas cefalosporinas; las cuales, espuriamente pueden elevar las concentraciones de creatinina.
- **Carbapenémicos** (imipenem): evidencia in vitro de efecto antibacteriano aditivo o sinérgico con aminoglucósidos contra bacterias gram-positivas (*E. faecalis, S. aureus, L. monocytogenes).*
- **Diuréticos (ácido etacrínico, furosemida):** Posible incremento en el riesgo de ototoxicidad (diuréticos por sí mismos pueden causar ototoxicidad) o riesgo incrementado de otros efectos adversos relacionados a aminoglucósidos (diuréticos pueden alterar las concentraciones séricas o tejidos de los aminoglucósidos).

— **Contraindicaciones**

- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones graves tóxicas a gentamicina u otros aminoglucósidos.

Metronidazol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **Código: 1-10-01-1192.** Metronidazol 500 mg. Tabletas.
- **Código: 1-10-01-7210.** Metronidazol base (como benzoilo) 125 mg/5 mL. Suspensión oral. Frasco con 120 mL.

— **Lineamientos Institucionales de referencia**
- Lista Oficial de Medicamentos y Normativa, vigente.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- *Presentación suspensión oral [125 mg/5mL]:* Oral
- *Presentación tabletas 500 mg:* Oral.

— **Administración**

Metronidazol tabletas:
- Se recomienda administrar las tabletas de metronidazol *con alimentos* para minimizar malestar a nivel gástrico.
  La velocidad de absorción y las concentraciones pico en plasma de metronidazol son disminuidas cuando las tabletas convencionales son administradas con alimentos; sin embargo, la cantidad total de principio activo absorbido no es afectado.

— **Indicaciones y dosificación**

Vía oral:
- **Amebiasis intestinal o extraintestinal (*Entamoeba histolytica*) [incluyendo absceso hepático]:**

  - **Niños:** 35-50 mg/kg/24 horas, vía oral, administrado en dosis igualmente divididas cada 8 horas, por 7-10 días (usualmente 10 días).
  - **Adultos:** 500 mg cada 8 horas vía oral, por 7 – 10 días (usualmente 10 días) o 500 mg cada 6 horas vía intravenosa por 10 días.

- **Infección por bacterias anaerobias, vía oral;**

  - **<u>Neonatos con edad menor a 7 días:</u>**
    - **Peso menor a 1.2 kg:** 7.5 mg/kg/dosis cada 48 horas.
    - **Peso entre 1.2 – 2 kg:** 7.5 mg/kg/dosis cada 24 horas.
    - **Peso igual o mayor a 2 kg:** 7.5 mg/kg/cada 12 horas

  - **<u>Neonatos con edad igual o mayor a 7 días:</u>**
    - **Peso menor a 1.2 kg:** 7.5 mg/kg cada 24 horas

- **Peso entre 1.2 - 2 kg:** 7.5 mg/kg/cada 12 horas
- **Peso mayor a 2 kg:** 15 mg/kg/12 horas.

- **<u>Infantes, Niños, Adolescentes y adultos</u>:** 7.5 mg/kg/cada 6 horas, día.
  Dosis máxima: 4 gramos/día por 7 – 10 días. Infecciones más serias pueden requerir 2-3 semanas de tratamiento.

- **<u>Dosis general en niños ≥ 1 año de edad, vía oral:</u>** 15 – 35 mg/kg/día, administrado en 3 dosis divididas.

- **Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*), vía oral:**

  - **Niños con peso menor a 45 kg:** La *AAP,* recomienda 15 mg/kg/día, dividido cada 8 horas, vía oral (máximo 2 g/día) por 7 días.

  - **Adolescentes (las dosis son las mismas para los contactos sexuales):**
    - ***Régimen de dosis única:*** 2 g, vía oral; *alternativamente puede administrarse en dos dosis igualmente divididas, el mismo día.*
    - ***Alternativamente, régimen de 7 días:*** 500 mg dos veces al día, vía oral.

  - **Adultos (las dosis son las mismas para los contactos sexuales):**
    - ***Régimen de dosis única:*** 2 g, vía oral; *alternativamente puede administrarse en dos dosis igualmente divididas, el mismo día.*
    - ***Alternativamente, régimen de 7 días:*** 500 mg dos veces al día, vía oral.
    - ***En caso de falla a tratamiento:*** CDC recomienda 2 g diarios vía oral por 5 días.

    Nota: Reconfirmar presencia de la infección a intervalos de 4-6 semanas

- **Vaginosis bacteriana, vía oral:**
  - **Niñas en la pre-pubertad con peso menor a 45 kg:** 15 mg/kg/día, vía oral (hasta 1 gramo) administrado en dosis divididas cada 12 horas, por 7 días (recomendación AAP).
  - **Adolescentes, mujeres no embarazadas:** 500 mg cada 12 horas, por 7 días (recomendación CDC y AAP).
  - **Mujer embarazada:** 500 mg cada 12 horas, vía oral por 7 días (recomendación CDC).
    ***<u>CONTRAINDICADO</u>* durante el primer trimestre del embarazo.**

- **Balantidiasis (*Balantidium coli*), vía oral:**
  - **Niños:** 35 – 50 mg/kg/día, vía oral administrado en dosis divididas cada 8 horas, por 5 días.

- **Adultos:** 750 mg cada 8 horas, vía oral por 5 días.

- **Infecciones por *Dientamoeba fragilis*, vía oral:**
  - **Niños:** 20 – 40 mg/kg/día, administrado en dosis divididas cada 8 horas, vía oral por 10 días.
  - **Adultos:** 500 mg cada 8 horas, vía oral por 10 días.

- **Giardiasis, vía oral:**
  - **Niños:** 15 mg/kg/día, administrados en dosis divididas cada 8 horas, vía oral por 5 – 7 días.
  - **Adultos:** 250 mg cada 8 horas, vía oral por 5-7 días.

- **Tétano (terapia adjunta), vía oral:**
  - **Niños:** 30 mg/kg/día (máximo 4 g/día), vía oral o intravenosa, administrado en dosis divididas cada 6 horas.
  - **Adultos:** 500 mg cada 6 horas, vía intravenosa por 7 – 10 días

- **Profilaxis infecciones de Transmisión Sexual (NO VIH)** [CCF 3473-08-14], vía oral:
  - **Niños menores de 12 años:** Refiérase al *protocolo del Hospital Nacional de Niños en cuanto a manejo integral del niño abusado sexualmente.*
  - **Profilaxis víctimas de violación sexual (no-VIH) en edad joven y adulta:** Metronidazol 2 g (dosis única) vía oral (NO EN EMBARAZO) concomitantemente con Ceftriaxona 125 mg (dosis única) vía intramuscular y azitromicina 1 g (dosis única) vía oral

- **Enfermedad inflamatoria pélvica**
  - **Adultos:** 500 mg cada 12 horas por 14 días, vía oral juntamente con otra cefalosporina parenteral y un régimen de 14 días de doxiciclina oral (100 mg cada 12 horas).

- ***Erradicación del Helicobacter pylori:*** Según lo establecido en DFE-AMTC-1347-2022. *Refiérase a los esquemas de tratamiento asociados a metronidazol, según indicación*:

  - **Adultos**

  a. **<u>Primera línea de tratamiento</u>**

  Para inicio desde el primer nivel de atención:

  Si no hay uso previo de macrólidos (por cualquier indicación), utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, por 14 días.

En caso de exposición previa a macrólidos (por cualquier razón); sustituir CLA por DOX y utilizar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, DOX 100 mg c/12h, por 14 días.

En caso de sospecha de alta tasa resistencia a CLA pero no alta resistencia dual se puede usar IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, CLA 500 mg c/12h, MTZ 500 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a Penicilinas: IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

b. Tratamiento de segunda línea.

Estos casos, deberán ser referidos a especialistas para su correspondiente (a las especialidades de gastroenterología, medicina familiar, medicina interna, infectología, geriatría).

Las opciones de tratamiento son:
IBP 20 mg c/12h, MTZ 500 mg c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1 g c/12h, LEV 500 mg c/24h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilina:
IBP 20 mg c/12h, LEV 500 mg c/24h, CLA 500 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

c. Tratamientos de tercera línea.

Los casos que no respondan a segunda línea **deben ser referidos al Servicio de Gastroenterología**, indicando en la referencia los tratamientos de erradicación que haya recibido el paciente y su duración, en caso de que no se indique esta información, la referencia será devuelta. Para los casos refractarios, se debería disponer de pruebas de sensibilidad antibiótica.

IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/8h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

En caso de alergia a penicilinas:
IBP 20 mg c/12h, RIF 300 mg c/12h, DOX 100 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días.

Tratamientos de rescate
IBP 20 mg c/12h, AMO 1g c/12h, RIF 300 mg c/12h, BIS 525 mg c/12h por 14 días

Toda indicación de un esquema de erradicación de *H. Pylori* debe fundamentarse en una prueba diagnóstica previa donde se constate la presencia de la bacteria y debe quedar consignada en el EDUS, el uso excepcional para condiciones no descritas en este protocolo y el uso de esquemas fuera de los avalados por el CCF debe ser enviado en el formulario correspondiente para su análisis

Abreviaturas

- IBP: Inhibidor bomba de protones
- AMO: Amoxicilina
- CLA: Claritromicina
- MTZ: Metronidazol
- DOX: Doxiciclina, *es la tetraciclina disponible en Costa Rica.*
- BIS: Bismuto
- LEV: Levofloxacina
- RIF: Rifampicina

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Aproximadamente el 80% de una dosis oral es absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Distribución*:** Tiene una distribución similar cuando es administrada vía oral o intravenosa, detectándose en la mayoría tejidos y fluidos corporales incluyendo hueso, bilis, saliva, fluido pleural, fluido peritoneal, secreciones vaginales, fluido seminal, líquido cefalorraquídeo y , abscesos a nivel hepático y cerebral.
- ***Unión* a proteínas:** < 20%.
- ***TCmax*:** Oral: Liberación inmediata: 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Aproximadamente 30% - 60% de una dosis oral de metronidazol es metabolizada en el hígado por hidroxilación, oxidación de cadena lateral y conjugación con glucurónido. El metabolito principal 2-hidroxi metronidazol tiene algo de actividad antibacteriana y antimicrobiana.
- ***Vida media de eliminación*:** 6-8 horas en adultos con función hepática y renal, normal.
  La vida media puede ser prolongada en pacientes con daño en la función hepática. En adultos con enfermedad hepática por alcoholismo y daño en la función renal, se reportan rangos de 18. 3 horas.
- ***Excreción*:** Orina (77%), heces (14%), como fármaco sin cambio y metabolitos dentro de un periodo de 5 días.
  - Después de la administración oral o intravenosa, la orina puede presentar una coloración oscura o café-rojizo, debido a la presencia de pigmentos solubles en agua, lo cual es resultado del metabolismo del fármaco. El metronidazol y sus metabolitos son removidos por hemodiálisis.

— **Precauciones**

- Pacientes con evidencia o historia de discrasias sanguíneas.
- Pacientes con enfermedades a nivel de sistema nervioso central.

- Los pacientes deben ser advertidos de no ingerir bebidas alcohólicas durante y por al menos 3 días después de finalizado el tratamiento con metronidazol, debido al efecto antabus.
- Pacientes en tratamiento con metronidazol vía oral o intravenosa, podrían desarrollar candidiasis oral, vaginal o intestinal.

— **Insuficiencia renal:** Metabolitos pueden acumularse en daño severo, posiblemente llegando a producir efectos adversos.

— **Insuficiencia hepática:** Daño severo: reducir la dosis total diaria a un tercio y administrar una vez al día. Utilizar con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. Monitorear concentraciones plasmáticas del fármaco.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B
- El uso de metronidazol oral está ***CONTRAINDICADO*** durante el ***PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO***.

— **Lactancia:** Metronidazol y sus metabolitos de excretan en leche materna. No se recomienda su utilización durante la lactancia. La *AAP* establece que, si la madre en periodo de lactancia recibe una dosis de 2 g de metronidazol oral, la lactancia debe ser interrumpida durante 12 – 24 horas seguida de la dosis.

— **Reacciones adversas**
Los efectos adversos más comunes: náusea, cefalea, anorexia, resequedad de boca y sabor metálico.

- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, cefalea, anorexia, resequedad de boca, sabor metálico
- ***Genitourinario*:** Ardor uretral o malestar, disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, sensación de presión pélvica, resequedad de vagina o vulva. Se puede presentar oscurecimiento de orina o coloración café-rojiza.
- ***Hematológico*:** En raras ocasiones leucopenia y trombocitopenia transitoria leve.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, prurito, erupción eritematosa, enrojecimiento, congestión nasal, fiebre
- ***Sistema nervioso central*:** Neuropatía periférica caracterizada por entumecimiento, hormigueo, o parestesia en una extremidad. Cefalea, mareo, vértigo, insomnio, síncope, tinitus, pérdida de la audición. En raras ocasiones, crisis convulsivas.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- ***Metronidazol puede incrementar los niveles/efectos de:*** etanol, aripripazol, busulfan, inhibidores de calcineurina, carbocisteína, fluorouracilo (sistémico), fosfenitoína, fenitoína, pimozida, tipranavir, antagonistas de vitamina K.
- ***Los niveles/efectos del metronidazol (sistémico) pueden ser incrementados por:*** disulfiram, mebendazol.

Efecto disminuir/toxicidad

- ***Metronidazol (sistémico) puede disminuir los niveles/efectos de:*** BCG, micofenolato, picosulfato sódico, vacuna de tifoidea.
- ***Los niveles/efectos del metronidazol (sistémico) pueden ser disminuidos por:*** Fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a metronidazol.
- Embarazo (Primer trimestre).
- Utilización disulfiram dentro de las últimas dos semanas.
- Uso de etanol o fármacos conteniendo etanol *durante el tratamiento o dentro de 3 días después de suspender la terapia* (Puede causar reacción tipo disulfiram caracterizada por enrojecimiento, cefalea, náusea, vómito, sudoración, taquicardia).
- Uso concomitante con BCG.

Trimetoprim con sulfametoxazol

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-02-1730. Trimetoprima con sulfametoxazol 160 mg y 800 mg respectivamente. Tableta.
- 1-10-02-7720. Trimetoprima con sulfametoxazol 40 mg/5 mL y 200 mg/5 mL respectivamente. Suspensión oral. Envase de 100 mL a 120 mL.

En ambas presentaciones, la combinación tiene una relación 1:5 de trimetoprima: sulfametoxazol.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrada con o sin alimentos. En adultos se recomienda administrar con al menos 240 mL de agua.
- Agite bien la suspensión antes de usar.

— **Indicaciones y dosificación:**

Disponible como una combinación a dosis fija conteniendo sulfametoxazol y trimetoprima; por tanto, las dosis son expresadas con el contenido de ambos principios activos o como el contenido de trimetoprima.

Pediatría

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños $<$ 2 meses de edad.

- **Dosis generales en infecciones susceptibles:**
  - **Infantes $\geq$ 2 meses, niños y adolescentes:** 6 a 12 mg trimetoprima/kg/día administrado en dosis divididas cada 12 horas vía oral. Dosis máxima: 160 mg trimetoprima/dosis.

- **Otitis media aguda: niños $\geq$ 2 meses de edad:** 8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol diarios administrado en dos dosis divididas cada 12 horas vía oral. La duración usual de tratamiento es de 10 días.

- **Infección gastrointestinal por shigella: niños $\geq$ 2 meses de edad:** 8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol diarios administrado en dos dosis divididas cada 12 horas vía oral. La duración usual de tratamiento es de 5 días.

- **Infección del tracto urinario: niños $\geq$ 2 meses de edad:** 8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol diarios administrado en dos dosis divididas cada 12 horas vía oral. La duración usual de tratamiento es de 10 días.

- **Pertusis: niños ≥ 2 meses de edad:** 8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol diarios administrado en dos dosis divididas cada 12 horas vía oral. La duración usual es de 14 días para tratamiento o prevención.

- **Neumonía por *Pneumocystis jiroveci (Pnemocystis carinii):* niños ≥ 2 meses de edad:** 15 – 20 mg/kg de trimetoprima y 75-100 mg/kg de sulfametoxazol diarios administrados en 3 o 4 dosis divididas vía oral. Tiempo usual de tratamiento de 14 a 21 días.

Adultos

- **Infecciones gastrointestinales – infección por shigela:** Trimetoprima 160 mg y sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas vía oral por 5 días.

- **Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica:** Trimetoprima 160 mg y sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas vía oral por 14 días.

- **Infecciones del tracto urinario:** Trimetoprima 160 mg y sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas vía oral por 10 – 14 días. Un régimen de 3 días puede ser efectivo para mujeres que presentan cistitis aguda no complicada.

- **Pertusis:** Trimetoprim 160 mg y sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas vía oral por 14 días para tratamiento o prevención.

- **Neumonía por *Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii):*** 15 – 20 mg/kg de trimetoprima y 75 – 100 mg/kg de sulfametoxazol diarios vía oral, administrados en 3 o 4 dosis divididas. Duración usual de tratamiento: 14 a 21 días.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** la preparación a dosis fijas conteniendo trimetoprima y sulfametoxazol es rápidamente y bien absorbido desde el tracto gastrointestinal seguido de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** 90 – 100%
- ***Distribución*:**
  - ***Sulfametoxazol*** es ampliamente distribuido a través de todos los fluidos y tejidos corporales, incluyendo peritoneal, sinovial, pleural y fluidos oculares; de igual manera se distribuye en leche materna y cruza la placenta.
  - ***Trimetoprima*** es rápidamente y ampliamente distribuido en tejidos y fluidos. Este ingresa a bilis, humor acuoso y médula ósea. Las concentraciones alcanzadas en líquido cefaloraquideo son de 30-50% de las concentraciones séricas; también, altas concentraciones son alcanzadas en tejido prostático,

fluido prostático, renal, urinario y tejido pulmonar; así como en fluido vaginal. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.

- ***Unión* a proteínas:** Trimetoprima; 44% y sulfametoxazol: 70%. La presencia del sulfametoxazol disminuye la unión a proteínas de la trimetoprima.
- ***TCmax*:** Las concentraciones picos de ambos principios activos de la preparación a dosis fijas conteniendo trimetoprima y sulfametoxazol son obtenidas 1 – 4 horas.
- ***Concentración en estado estacionario:*** Esta combinación tiene una relación 1:5 de trimetoprima: sulfametoxazol, pero la la razón en suero de trimetoprima: sulfametoxazol es de 1: 20 en estado estacionario.
- ***Metabolismo*:** Trimetoprima y sulfametoxazol son metabolizados a nivel hepático.
- ***Vida media de eliminación*:** En adultos con función renal normal:
  - ***Sulfametoxazol***: aproximadamente 10 – 13 horas.
  - ***Trimetoprima***: aproximadamente 8 -11 horas.
- ***Excreción*:** Tanto trimetoprima como el sulfametoxazol son rápidamente excretados en orina por filtración glomerular y secreción tubular activa. En adultos con función renal normal, aproximadamente 45 – 85 % de la dosis de sulfametoxazol y 50 – 67% de la dosis de trimetoprima, son excretados en orina. Adicionalmente, pequeñas cantidades de trimetoprima son excretadas en heces por medio de eliminación vía biliar.

— **Precauciones**

- Hemólisis puede presentarse en individuos con glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), cuyo efecto puede estar relacionado con la dosis. Utilizar con precaución en pacientes con deficiencias G6PD (Ejemplo: pacientes con síndrome de malabsorción, desnutrición, geriátricos, alcohólicos crónicos y que reciben anticonvulsivantes.
- Han sido reportadas reacciones graves relacionadas con el componente de sulfonamida (algunas veces fatales) que incluyen Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias.
- Tos, dificultad para respirar e infiltrados pulmonares son reacciones de hipersensibilidad del tracto respiratorio que han sido reportadas con el uso de sulfonamidas.
- Brote, dolor de garganta, fiebre, artralgia, palidez, púrpura, o ictericia pueden ser síntomas iniciales de reacciones graves. Suspenda el tratamiento al primer indicio de brote o alguna señal de efectos adversos.
- Utilizar con precaución con pacientes con alergia severa o asma bronquial.

— **Insuficiencia renal:**

Cl_{cr} 15 – 30 mL/minuto	Utilizar 50% de la dosis usual.
Cl_{cr} < 15 mL/minuto	No se recomienda su utilización.

— **Insuficiencia hepática:** Utilice con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.
- Trimetoprima con sulfametoxazol puede causar daño al feto si es administrado durante el embarazo.
- El uso de trimetoprima con sulfametoxazol incrementa el riesgo de malformaciones congénitas (defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos en el tracto urinario, hendiduras orales, pie zambo) después de su uso en mujeres durante el embarazo, ha sido observado en algunos estudios. Los suplementos con ácido fólico pueden disminuir el riego.
- Puede causar kernicterus en neonatos y está contraindicado en mujeres embarazadas a término.

— **Lactancia:** Trimetoprima y sulfametoxazol, ambos se distribuyen en leche materna. El uso de estos dos fármacos está contraindicado en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** miocarditis alérgica, periarteritis nodosa (raro).
- ***Dermatológico*:** Eritema multiforme (raro), dermatitis exfoliativa (raro), prurito, fotosensibilidad, brote, Síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrólisis epidérmica tóxica (raro), urticaria.
- ***Endocrino y metabólico*:** hiperkalemia, (generalmente a altas dosis), hipoglicemia (raro), hiponatremia.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, anorexia, diarrea, edema glotis, kernicterus (en neonatos), náusea, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, estomatitis, vómito.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, hemólisis (con deficiencia de G6PD), leucopenia, hipoprotrombinemia, anemia megaloblástica, neutropenia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Ictericia colestática, hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis, colestasis y necrosis hepática), hiperbilirrubinemia, transaminasas aumentadas.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** artralgia, mialgia, rabdomiólisis (principalmente en pacientes con SIDA), lupus eritematoso sistémico (raro), debilidad.
- ***Ótico:*** tinitus
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad, enfermedad del suero.
- ***Renal*:** Cristaluria, nefrotoxicidad (en asociación con ciclosporina), nefrosis tóxica (con anuria y oliguria).
- ***Respiratorio:*** Tos, disnea, infiltrados pulmonares.
- ***Sistema nervioso central*:** Apatía, meningitis aséptica, ataxia, escalofríos, depresión, fatiga, alucinaciones, cefalea, insomnio, nerviosismo, neuritis periférica, convulsiones, vértigo.
- ***Misceláneo*:** fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes hipoglicemiantes orales:** Posible potenciación de los efectos hipoglicémicos.
- **Ciclosporina:** Se ha reportado nefrotoxicidad reversible en pacientes con trasplante renal en tratamiento con ciclosporina concomitante con trimetoprima/sulfametoxazol.
- **Digoxina:** Posible incremento en las concentraciones de digoxina, especialmente en pacientes geriátricos.
- **Diuréticos:** Posible incremento en la incidencia de trombocitopenia y púrura si ciertos diuréticos (principalmente tiazidas) son utilizados en forma concomitante, especialmente en pacientes geriátricos.
- **Fenitoína:** Trimetoprima/sulfametoxazol puede inhibir el metabolismo e incrementar la vida media de la fenitoína.
- **Indometacina:** Posible aumentos de las concentraciones de sulfametoxazol.
- **Metotrexato:** Trimetoprima/sulfametoxazol puede desplazar el metotrexato del sitio de unión a las proteínas plasmáticas resultando en un incremento en las concentraciones de metotrexato libre.
- **Pirimetamina:** Anemia megaloblástica ha sido reportada con uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol con pirimetamina a dosis $>$ 25 mg por semana (para profilaxis de la malaria).
- **Warfarina:** Posible inhibición del aclaramiento de la warfarina y prolongación del tiempo de protrombina.

Efecto disminuido

- **Antidepresivo tricíclico:** Posible disminución de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a cualquier sulfonamida “sulfa” o trimetoprima.
- Historia de trombocitopenia inmune inducida con el uso de sulfonamidas o trimetoprima; anemia megaloblástica debido a deficiencia de folato.
- Niños $<$ 2 meses, mujer embarazada a término y mujer en periodo de lactancia.

ANTIFÚGICOS Y ANTIVIRALES

Aciclovir

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-04-0046. Aciclovir 400 mg. Tabletas ó tabletas recubiertas con film ó cápsulas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**
- Aciclovir puede ser administrado con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis son expresadas sobre el aciclovir base.

A nivel Institucional, el aciclovir está autorizado para:

- Tratamiento de enfermedades severas causadas por virus de varicela-zoster como herpes zoster y primer episodio de herpes genital grave, por un máximo de 7 días. El inicio de tratamiento debe ser antes de transcurridas 72 horas de iniciado los síntomas.
- Para pacientes con herpes genital recurrente (más de 6 episodios en un año) u otra condición que requiera tratamiento por un periodo mayor de 7 días, queda restringido para: Medicina Interna, Infectología, Inmunología, Ginecología, Dermatología, Medicina Familiar y Comunitaria.
- Se amplía su uso por más de siete días, a la especialidad de Hematología, para pacientes con TMO

ADULTOS

- **Tratamiento primer episodio herpes genital:**
  - Adultos inmunocompetentes: 400 mg tres veces al día vía oral por 7 – 10 días.
  - **Adultos infectados por VIH:** 400 mg tres veces al día vía oral por 7 – 14 días.

- **Tratamiento primer episodio de proctitis por herpes:** 400 mg 5 veces al día por 10 días, o hasta que ocurra resolución clínica.

- **Tratamiento episódico de episodios recurrentes de herpes genital:**
  - **Adultos inmunocompetentes:** 400 mg tres veces al día por 5 días o 800 mg dos veces al día por 5 días o 800 mg 3 veces al día por 2 días.
  - **Adultos infectados por VIH.** 400 mg tres veces al día por 5 -10 días.

  Iniciar tratamiento al primer signo o síntoma prodrómico de recurrencia o dentro de 1 día del inicio de las lesiones

- **Supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital:**
  - **Adultos inmunocompetentes:** 400 mg dos veces al día vía oral.
  - **Adultos infectados por VIH:** 400 – 800 mg 2 o 3 veces al día vía oral.

  Discontinúe periódicamente (Ejemplo: cada 12 meses o una vez al año) para revalorar la necesidad de continuar el tratamiento.

- **Infecciones por virus de varicela zoster:**
  - **Tratamiento de varicela:** 20 mg/kg (hasta 800 mg) 4 veces al día por 5 días. Iniciar tratamiento al primer signo o síntoma de la infección (dentro de las 24 horas de inicio del brote).

  - **Tratamiento Herpes Zoster:** 800 mg cada 4 horas (5 veces al día) por 7 – 10 días. Iniciar el tratamiento preferiblemente dentro de las 48 horas de aparición del brote.

  - **Tratamiento de herpes zoster oftálmico:** 800 mg cada 4 horas (5 veces al día) por 7 días, ha sido utilizado.

Pacientes que requieren tratamientos por periodos mayores a 7 días, queda restringido para: Medicina Interna, Infectología, Inmunología, Ginecología, Dermatología, Hematología y, Medicina Familiar y Comunitaria

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción desde el tracto gastrointestinal es incompleta. La absorción mejora con múltiples dosis pequeñas en comparación con una dosis diaria grande.
- ***Biodisponibilidad*:** 10 – 30 %.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida en los fluidos y tejidos corporales incluyendo cerebro, riñones, saliva, pulmones, hígado, músculo, bazo, útero, mucosa vaginal, líquido cefalorraquídeo, fluido vesicular herpético y semen. También cruza placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 9 – 33%.
- ***TCmax*:** 1.5 – 2.5 horas, después de la administración oral.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado parcialmente a 9-carboximetoximetilguanina; también convertido intracelularmente en células infectadas con el virus del herpes a aciclovir trifosfato, la forma farmacológicamente activa de este fármaco.

- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Adultos:*** con función renal normal, rangos de vida media sérica inicial 0.34 horas y rangos de vida media terminal 2.1 – 3.5 horas.

- ***Niños > 1 año:*** Vida media de eliminación similar a la de adultos.
- ***Neonatos:*** Vida media depende principalmente de la madurez de los mecanismos renales para el aclaramiento.

- ***Excreción*:** Excretado principalmente en orina (62 – 91% como fármaco sin cambio y metabolito).

— **Precauciones**

- **Insuficiencia renal:** utilice con precaución; se recomienda ajusta de dosis. La neurotoxicidad puede ser más común en pacientes con insuficiencia renal.
- **Efectos renales:** insuficiencia renal (algunas veces fatal) ha sido reportada. La deshidratación preexistente, enfermedad renal y los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar el riesgo Asegurar que el paciente esté adecuadamente hidratado durante el tratamiento con aciclovir oral.
- Hidratación adecuada: mantener hidratación adecuada durante el tratamiento oral.

— **Insuficiencia renal:** Ajustar dosis usual, vía oral:

Régimen usual de dosis	Cl_{cr} (mL/min/1.73 m^2)	Régimen dosis ajustada
400 mg cada 12 horas	> 10	No requiere ajuste de dosis
	0 – 10	200 mg cada 12 horas
800 mg cada 4 horas 5 veces al día	> 25	No requiere ajuste de dosis
	10 – 25	800 mg cada 8 horas
	0 – 10	800 mg cada 12 horas

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

El aciclovir cruza la placenta.

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) entre otros, afirman que el aciclovir puede ser utilizado durante el embarazo para tratar los primeros episodios o episodios recurrentes severos de herpes genital.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna, use con precaución.

El aciclovir se considera compatible con la lactancia materna (OMS, 2002). El aciclovir puede usarse para el tratamiento del herpes genital en mujeres que amamantan (CDC); sin embargo, los fabricantes recomiendan tener precaución al administrar aciclovir a mujeres en periodo de lactancia.

Las mujeres con lesiones herpéticas activas cerca o en el seno deben abstenerse de amamantar**.**

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** prurito, brote, fotosensibilidad, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.
- ***Hematológico*:** anemia, leucopenia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** aumento en las transaminasas séricas, aumento enzimas pancreáticas, ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** mialgia.
- ***Renal*:** hematuria.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, mareo, somnolencia, tremor.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes nefrotóxicos:** potencial interacción farmacodinámica (incremento del riesgo de la disfunción renal y/o manifestaciones reversibles a nivel de sistema nervioso central); precaución en caso de uso concomitante.
- **Micofenolato:** El aciclovir puede incrementar las concentraciones séricas del micofenolato. Micofenolato puede incrementar las concentraciones séricas del aciclovir.
- **Provenecid:** disminución del aclaramiento renal del aciclovir.
- **Tenofovir:** Aciclovir puede incrementar las concentraciones séricas de tenofovir. Tenofovir puede incrementar las concentraciones de aciclovir.
- **Tizanidina (menor):** Se recomienda precaución al administrar tizanidina con aciclovir. Tizanidina es metabolizada principalmente por CYP1A2; aciclovir es un inhibidor débil del CYP1A2. Tomando estos fármacos juntos, pueden incrementarse las concentraciones séricas de tizanidina, lo cual podría resultar en hipotensión, bradicardia, o somnolencia excesiva.
- **Tobramicina (principal):** Posibilidad de nefrotoxicidad aditiva con el uso de aminoglucósidos sistémicos con aciclovir. Se recomienda monitorear función renal durante el uso concomitante.
- **Zidovudina:** Neurotoxicidad (somnolencia profunda, letargo) reportada en al menos un paciente (precaución en caso de uso concomitante, monitorear paciente).

— **Contraindicaciones**

- Conocida hipersensibilidad al aciclovir o valaciclovir.

Griseofulvina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-04-6930. Griseofulvina micronizada al 2,5% (125 mg / 5 mL). Suspensión oral. Envase con 120 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**

- La griseofulvina disponible a nivel Institucional en la forma farmacéutica de suspensión es *micronizada.*
- Administrar con comidas grasas (Ejemplo: leche entera, helado, mantequilla de maní) para aumentar la absorción.
- Agitar bien la suspensión antes de su administración.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis están dadas con base en la griseofulvina micronizada.

Pediatría:
- **Dermatofitosis:**
  - **Niños ≥ 2 años y adolescentes:** 10 – 11 mg/kg/día; sin embargo, han sido utilizadas dosis 20 – 25 mg/kg/días vía oral, administrada en 1 o 2 dosis divididas.
    La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda 10 – 20 mg/kg (máximo 1 g) día, administrado en 1 o 2 dosis divididas, vía oral.
    Para Tinea capitis, la AAP recomienda 15 – 20 mg/kg una vez al día, vía oral.
    Dosis máxima: 1 g/día.

    Duración del tratamiento: es variable y debe ser continuada hasta que el organismo causante esté completamente erradicado. Se sugieren los siguientes periodos de tratamiento:
    - Tinea pedis: 4 - 8 semanas.
    - Tinea unguium (onmicomicosis), de uñas: al menos 4 meses y 6 meses en el caso de las uñas de los pies, dependiente de la velocidad de crecimiento de la uña.

Adultos
- **Dermatofitosis:**
  - 500 mg diarios, vía oral para el tratamiento de tinea capitis, tinea corporis o tinea cruris. Para infecciones de más difícil manejo (Ejemplo, tinea pedis, tinea unguium), 1 gramo diario, vía oral administrada en 1 o 2 dosis divididas.

Duración del tratamiento: es variable y debe ser continuada hasta que el organismo causante esté completamente erradicado. Se sugieren los siguientes periodos de tratamiento:

- Tinea pedis: 4 - 8 semanas
- Tinea unguium (onmicomicosis), de uñas: al menos 4 meses y 6 meses en el caso de las uñas de los pies, dependiente de la velocidad de crecimiento de la uña.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción de la griseofulvina micronizada es variable e impredecible. La absorción puede verses aumentada cuando se administra después de un alimento con alto contenido en grasa.
- ***Biodisponibilidad*:** rangos de 25 – 70% de una dosis oral.
- ***Distribución*:** Después de la absorción oral, la griseofulvina se concentra en piel, uñas, cabello, hígado, grasa y músculo. También puede ser detectada en las capas externas del estrato corneo tan pronto como después de la ingestión.
  La griseofulvina es depositada en las células precursoras de queratina y tiene mayor afinidad por el tejido enfermo. Se une fuertemente a la nueva queratina.
  Las concentraciones en piel son mayores en climas cálidos que fríos, posiblemente a que el fármaco se disuelve en la transpiración y es depositado en la capa córnea de la piel cuando la traspiración se evapora. Vd: aproximadamente 1.5 L
  La griseofulvina pasa a placenta y se distribuye en leche materna.
- ***TCmax*:** 4 horas después de la dosis.
- ***Metabolismo*:** Oxidación, desmetilación y conjugado con ácido glucurónico, principalmente en el hígado.
- ***Vida media de eliminación*:** 9 – 24 horas.
- ***Excreción*:** El 30% de una dosis de griseofulvina micronizada es excretada en orina dentro de 24 horas como 6 desmetilgriseofulvina y su conjugado glucurónido; el 50% de la dosis es excretada en orina dentro de 5 días. Menos del 1% es excretado como fármaco sin cambio y un tercio de una dosis única de griseofulvina micronizada es excretada en heces dentro de 5 días. Además, también se excreta en la traspiración.

— **Precauciones**

- Hipersensibilidad a la griseofulvina.
- Porfiria o falla hepatocelular.
- Mujeres embarazadas.
- Fotosensibilidad: Evitar la exposición a la luz solar intensa para prevenir reacciones de fotosensibilidad.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicada en pacientes con falla hepatocelular

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se desconoce si la griseofulvina es excretada en leche materna. Debido a los potenciales efectos adversos en el lactante, no se recomienda la lactancia materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** eritema multiforme como reacción a un medicamento, fotosensibilidad en piel, brote cutáneo (más común), urticaria (más común)
- ***Gastrointestinal*:** diarrea, hemorragia gastrointestinal, náusea, vómito, candidiasis oral.
- ***Hematológico*:** granulocitopenia
- ***Hepático*:** hepatotoxicidad.
- ***Renal*:** nefrosis
- ***Sistema nervioso central*:** confusión, mareo, fatiga, cefalea, insomnio.
- ***Otros reportados como reportes de casos y postcomercializacion (***< 1%): angioedema, incremento en la bilirrubina sérica, incremento en las transaminasas séricas, leucopenia, síndrome tipo lupus, parestesia, proteinuria, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol:** taquicardia, rubor y potenciación de los efectos del alcohol han sido reportados en pacientes que recibieron griseofulvina.

Efecto disminuido

- **Ácido acetilsalicílico:** posible disminución de las concentraciones plasmáticas de salicilato.
- **Anticoagulantes (warfarina):** disminución del tiempo de protombina.
- **Anticonceptivos orales:** posibilidad de disminución de la eficacia del anticonceptivo.
- **Barbitúricos:** posible disminución de la actividad antifúngica.
- **Ciclosporina:** posible disminución de las concentraciones de ciclosporina.
- **Fenobarbital:** posible disminución de las concentraciones de griseofulvina.
- **Teofilina:** incremento en el aclaramiento y disminución de la vida media de la teofilina, esto no es evidente en todos los pacientes que reciben estos fármacos en forma concomitante.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a griseofulvina.
- Falla hepática
- Porfiria
- Embarazo.

Nistatina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-7260. Nistatina 100.000 U / mL. Suspensión oral. Frasco con 30 mL con gotero adjunto. Con preservantes.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Agitar bien la suspensión antes de proceder a administrar.
- Aplicar tópicamente en la cavidad oral, colocando la mitad de la dosis en cada lado de la boca (utilice el gotero en infantes y niños pequeños). Retener en la bocal el mayor tiempo posible antes de tragar.
- No alimentar a los infantes por al menos 5 – 10 minutos después de la dosis.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (vía oral)
- **Candidiasis oral:**
  - **Infantes prematuros y con bajo peso al nacer:** 100.000 unidades 4 veces al día.
  - **Infantes:** 200.000 unidades 4 veces al día
  - **Niños:** 400.000 – 600.000 unidades 4 veces al día.
  - **Adolescentes:** 400.000 a 600.000 unidades 4 veces al día.

    Continúe el tratamiento por 14 días o por $\geq$ 48 horas después de que los síntomas peri orales han desaparecido y los cultivos retornan a lo normal. Si los síntomas persisten, confirmar el diagnóstico de candidiasis y descarte otros patógenos antes de iniciar otro ciclo de terapia con nistatina.

Adultos: vía oral: 400.000 – 600.000 unidades 4 veces al día.

Continúe el tratamiento por 14 días o por $\geq$ 48 horas después de que los síntomas perórales han desaparecido y los cultivos retornan a lo normal. Si los síntomas persisten, confirmar el diagnóstico de candidiasis y descarte otros patógenos antes de iniciar otro ciclo de terapia con nistatina.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción es insignificante en la mayoría de los pacientes después de la administración oral. Usualmente es indetectable en plasma cuando se administra a las dosis usuales orales, pero concentraciones plasmáticas con importancia clínica pueden presentarse ocasionalmente en pacientes con insuficiencia renal.
- ***Inicio de acción:*** Alivio sintomático de la candidiasis 24 – 72 horas.
- ***Excreción*:** Heces (como fármaco sin cambio)

— **Precauciones**
- Hipersensibilidad a la nistatina.
- Suspender tratamiento en caso de que se presente irritación o sensibilización.

— **Insuficiencia renal:** En la literatura consultada, no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** En la literatura consultada, no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se desconoce si la nistatina se distribuye en leche materna; sin embargo, después del uso oral la absorción es pobre.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, náusea, vómito.
- ***Otros:*** < 1% de los reportes de casos o post comercialización: reacción de hipersensibilidad.

— **Interacciones**

Efecto disminuido
- ***Saccharomyces boulardii***: agentes antifúngicos (Sistémico, Oral) puede disminuir el efecto terapéutico del Saccharomyces boulardii. *Evitar uso combinado.*

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a la nistatina.

ANTISÉPTICOS Y AGENTES URINARIOS

Nitrofurantoína

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-05-1230. Nitrofurantoína (forma macrocristalina) 50 mg. Cápsula o Nitrofurantoína (forma macrocristalina) 100 mg. Cápsula.
- 1-10-05-7280. 1.1. Nitrofurantoína 25 mg / 5 mL. Suspensión oral con sabor agradable. Frasco con 120 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**

- Administrar con alimentos para mejorar la absorción y disminuir los efectos a nivel gástrico.
- La suspensión oral es fácilmente miscible con agua, leche, jugo de fruta o fórmula infantil.

— **Indicaciones y dosificación**

Las dosis están dadas para la presentación de griseofulvina cápsulas (forma macrocristalina) o suspensión oral:

Pediatría
- **Infección del tracto urinario**

  - **Niños ≥ 1 mes:** 5 – 7 mg/kg/día vía oral administrado en 4 dosis divididas por 7 días o por ≥ 3 días después de que la orina llega a ser estéril. **Dosis máxima:** 100 mg/dosis.

  - **Si es utilizado como terapia supresora a largo plazo** los fabricantes recomiendan 1 – 2 mg/kg administrado como una dosis única o en dos dosis igualmente divididas. **Dosis máxima:** 100 mg/24 horas.

Adultos:
- **Infección del tracto urinario:** 50 – 100 mg cada 6 horas vía oral, administrada por 7 días o por ≥ 3 días después de que la orina llega a ser estéril.
- **Infecciones no complicadas:** 50 mg cada 6 horas vía oral por 7 días.

- **Si es utilizado como terapia supresora a largo plazo** los fabricantes recomiendan 50 – 100 mg una vez al día administrada a la hora sueño.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal.
  Puede ser administrada como suspensión oral o como cápsulas conteniendo nitrofurantoína (en la forma de macrocristales).
  La absorción de los macrocristales es más lenta que la de los microcristales.
- ***Biodisponibilidad*:** Incrementado con los alimentos, aproximadamente 40%.
- ***Distribución*:** Solo distribución limitada en tejidos. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 20 – 60%
- ***TCmax*:** En adultos con función renal normal, las concentraciones pico antibacterianas en plasma son obtenidas en orina dentro de 30 minutos seguidos de la administración de nitrofurantoína microcristales; concentraciones pico en orina son obtenidas más lentamente con macrocristales.
- ***Metabolismo*:** Parcialmente metabolizado, principalmente en el hígado; pequeñas cantidades del fármaco son reducidas a aminofurantoína.
- ***Vida media de eliminación*:** 20 – 60 minutos, prolongado en pacientes con insuficiencia renal.
- ***Excreción*:** 20 – 44% de una dosis es eliminada como fármaco sin cambio por medio de filtración glomerular y secreción tubular y aproximadamente 1% es eliminado como aminofurantoína.

— **Precauciones**

- Han sido reportados reacciones pulmonares agudas, subagudas o crónicas. Suspender inmediatamente en caso de que se sospeche de estas reacciones.

— **Insuficiencia renal:**

- En pacientes con insuficiencia renal, la excreción de la nitrofurantoína se ve afectada y la vida media puede ser significativamente incrementada.
- Su uso está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/minuto, debido a un aumento del riesgo de acumulación y toxicidad.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática. Contraindicado en pacientes con historia previa de ictericia colestática o disfunción hepática asociada con nitrofurantoína.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.

- Contraindicado en embarazo a término (38 - 42 semana de la gestación), incluyendo durante la labor y cuando el inicio de la misma es inminente, debido a que se puede

presentar anemia hemolítica en el neonato secundario a los sistemas enzimáticos de eritrocitos inmaduros (inestabilidad del glutatión).

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspender la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** alopecia, prurito, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Incremento de fosfato sérico
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia.
- ***Hematológico*:** Eosinofilia,
- ***Hepático*:** alanina aminotransferasa sérica aumentada y aspartato aminotransferasa aumentada, hepatotoxicidad
- ***Oftálmico:*** ambliopía, neuritis óptica.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** pulmonar*.*
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, mareo, somnolencia
- ***Otros:*** ambliopía, escalofríos, fiebre, malestar.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antiácidos (trisilicato de magnesio):** puede incrementar la concentración sérica de nitrofurantoína.
- **Dapsona (tópica):** puede incrementar los efectos adversos /tóxicos de la metahemoglobinemia asociada.
- **Prilocaína**: combinación de esos agentes puede incrementar la probabilidad de metahemoglobinemia significativa.
- **Probenecid**: posible inhibición de la excreción renal de la nitrofurantoína resultado en un incremento en las concentraciones plasmáticas de la nitrofurantoína (con aumento del riesgo de reacciones adversas) y disminución de las concentraciones en orina de nitrofurantoína (con disminución de la eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario).
- **Sulfinpirazona**: posible inhibición de la excreción renal de la nitrofurantoína resultado en un incremento en las concentraciones plasmáticas de la nitrofurantoína (con aumento del riesgo de reacciones adversas) y disminución de las concentraciones en orina de nitrofurantoína (con disminución de la eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario).

Efecto disminuido

- **Antiácidos (trisilicato de magnesio).** Disminución de la tasa de absorción y la extensión de la absorción de la nitrofurantoína.
- **Nitrofurantoína**: puede disminuir el efecto terapéutico de la norfloxacina.
- **Picosulfato de sodio:** Antibióticos pueden disminuir el efecto terapéutico del picosulfato de sodio.
- **Probenecid**: posible inhibición de la excreción renal de la nitrofurantoína resultado en un incremento en las concentraciones plasmáticas de la nitrofurantoína (con aumento del riesgo de reacciones adversas) y disminución de las concentraciones en orina de nitrofurantoína (con disminución de la eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario).
- **Sulfinpirazona**: posible inhibición de la excreción renal de la nitrofurantoína resultado en un incremento en las concentraciones plasmáticas de la nitrofurantoína (con aumento del riesgo de reacciones adversas) y disminución de las concentraciones en orina de nitrofurantoína (con disminución de la eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario).

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la nitrofurantoína.
- Anuria, oliguria, o insuficiencia renal (Clcr $<$ 60 mL/min o elevaciones clínicamente importantes de la creatinina sérica)
- Niños $<$ 1 mes de edad.
- Mujer embarazada a término (38 - 42 semanas), incluyendo durante la labor de parto y cuando el inicio de la misma es inminente.
- Contraindicado en pacientes con historia previa de ictericia colestática o disfunción hepática asociada con nitrofurantoína.

ADRENÉRGICOS

Epinefrina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-06-3750. Epinefrina base 1 mg / mL (como epinefrina hidrocloruro). Solución estéril. Inyectable. Ampolla con 1 mL. Solución estéril de epinefrina en agua para inyección preparada con la ayuda de ácido clorhídrico u otros tampones.
- **Sinónimo de epinefrina**: Adrenalina.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- Intramuscular, Intravenosa, Subcutánea.
- **EXCEPCIONALMENTE,** niños con CRUP (laringotraqueobronquitis), está autorizado su administración mediante nebulización (refiérase al lineamiento institucional vigente).

— **Administración:**

- **Intramuscular**: La epinefrina en la presentación 1 mg/mL puede administrarse por inyección intramuscular. Se debe evitar la inyección intramuscular en la nalga. Cuando se usa epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia, inyectar en la cara anterolateral del muslo. No se recomienda la inyección en músculos pequeños o cerca de ellos (es decir, músculo deltoides) debido a las posibles diferencias en la absorción.

- **Subcutánea:** La epinefrina en la presentación 1 mg/mL puede administrarse por inyección subcutánea; sin embargo, la absorción y el logro de concentraciones pico en plasma son más lentas y, pueden ser sustancialmente retrasadas si el paciente está en shock.

- **Intravenosa:** La epinefrina puede ser administrada por inyección intravenosa directa lenta o infusión intravenosa continua.

La presentación de epinefrina 1 mg/mL, debe ser diluida de previo a la administración intravenosa.

Cuando es administrada como una ***infusión intravenosa continua***, se requiere de bomba de infusión y se prefiere la utilización de una línea central.

Duranta la administración ***intravenosa directa*** de la epinefrina se recomienda extrema precaución debido al riesgo de sobredosis, ya que los efectos cardiovasculares son sustancialmente mayores; administrar lento y con monitoreo hemodinámico constante.

Durante resucitación cardiaca, puede administrar le epinefrina vía intravenosa en una línea central o periférica. La resucitación cardiopulmonar no debe ser interrumpida para tomar una línea central. Después de la administración a través de una línea periférica, lavar con 20 mL de fluido intravenoso y elevar la extremidad para garantizar que el fármaco sea liberado en el compartimento central.

Para minimizar el riesgo de necrosis, administrar las infusiones intravenosas en una vena grande. Evite la extravasación debido a que puede provocar necrosis local.

- **Velocidad de administración intravenosa:** administrar lentamente (posterior a la dilución apropiada) por inyección intravenosa o infusión intravenosa continua. Las velocidades de infusión varían de acuerdo con el uso. Debido a la sustancial variabilidad interindividual, la titulación de la velocidad de infusión intravenosa de la epinefrina se debe basar en la respuesta clínica del paciente.
  Velocidades bajas de infusión (ejemplo < 0.3 mg/kg/minuto) generalmente producen predominantemente efectos beta adrenérgicos y **velocidades altas de infusión (ejemplo > 0.3 mg/kg/minuto) produce vasoconstricción alfa adrenérgica.**

- **Concentraciones usuales para infusión intravenosa en adultos:**
  - **Infusión intravenosa:** 1 mg en 250 mL (concentración 4 mcg/mL) o 4 mg en 250 mL (concentración: 16 mcg/mL) de dextrosa 5% o NaCl 0.9%; 1 mg en 1.000 mL (concentración 1 mcg/mL) en dextrosa 5%, mixto (dextrosa 5% y NaCl 0.9%) o NaCl 0.9%.
- **Concentraciones usuales para infusión intravenosa en pediatría:**
  - **Infusión intravenosa:** 16 mcg/mL, 32 mcg/mL o 64 mcg/mL.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis de epinefrina hidrocloruro son expresadas en términos de la epinefrina base.

La Epinefrina solución inyectable 1:1000 es equivalente a 1 mg/mL; sin embargo, esta nomenclatura no está recomendada, por lo que las dosis deben ser expresadas en términos de cantidad de epinefrina por mL.

Pediatría

- **Crup (Laringotraqueobronquitis) [con base en el Lineamiento Técnico LT.GM.DDSS.110219]:**
  Para el manejo de casos **graves o severos**, se puede administrar la epinefrina en forma nebulizada, además de los esteroides.
  La epinefrina 1 mg/mL (1:1000) para nebulizar se puede dosificar a 0.5mL/kg/dosis, máximo 5 mL (5 ampollas) sin diluir. Para uso excepcional y en **un ámbito**

hospitalario, se debe disponer de todos los insumos para el monitoreo intensivo del paciente; debe documentarse el consentimiento informado en el expediente clínico.

Se espera observar la mejoría en los síntomas dentro de un periodo de 30 minutos después de aplicar la nebulización. La administración se puede repetir de nuevo a los 20-30 minutos, por 1 vez más, en ausencia de mejoría clínicamente relevante o si los síntomas reaparecen luego de una respuesta inicial.

Debe mantenerse al usuario en observación durante un mínimo de 4 horas luego de la nebulización, ya que los síntomas pueden recurrir al pasar el efecto del medicamento.

- **Anafilaxia:**
  - **Subcutáneo o intramuscular:** 0.01 mg/kg (0.01 mL/kg de la solución 1 mg/mL) (hasta 0.3 – 0.5 mg por dosis dependiendo del peso del paciente); repita cada 5 – 15 minutos según sea necesario. Algunos clínicos establecen que las dosis pueden ser repetidas a intervalos 20 minutos – 4 horas dependiendo de la severidad de la condición y de la respuesta del paciente.
  - **Intravenoso:** Si es necesario, dosis inicial 0.01 mg/kg. Si se requiere de dosis repetidas, iniciar una infusión intravenosa continua a una velocidad de 0.1 mcg/kg/minuto; aumente gradualmente a 1.5 mcg/kg/minuto para mantener presión sanguínea.

- **Soporte vital avanzado pediátrico (intravenoso):**
  - **Neonatos:** dosis usual es de 0.01 – 0.03 mg/kg intravenoso. Dosis mayores no son recomendadas debido al riesgo de hipertensión exagerada, función miocárdica disminuida y empeoramiento de la función neurológica.
  - **Pacientes pediátricos:** dosis usual 0.01 mg/kg intravenoso, hasta un máximo de una dosis única de 1 mg, repetida cada 3 – 5 minutos si es necesario. A dosis altas no hay beneficio en la supervivencia.

    Daño potencial por el uso rutinario de dosis altas, particularmente en casos de asfixia.
  - **Estabilización post resucitación en pacientes pediátricos:** dosis usual 0.1 a 1 mcg/kg/minuto en infusión intravenosa, ajustando de acuerdo con la respuesta del paciente. Infusiones a bajas dosis (< 0.3 mcg/kg/minuto) generalmente producen efectos predominantemente beta adrenérgicos; mientras que, infusiones a dosis altas (> 0.3 mcg/kg/minuto) resultan en vasoconstricción (efecto alfa adrenérgico).
  - **Tratamiento de emergencia de infantes y niños con bradicardia y compromiso cardiopulmonar (con un pulso palpable),** 0.01 mg/kg intravenoso, repetido cada 3 – 5 minutos si es necesario.
  - **Shock séptico:** Si la epinefrina es usada en pacientes pediátricos, algunos clínicos han recomendado 0.05 – 0.3 mcg/kg/minuto infusión intravenosa, titulando a efecto.

Para suspender tratamiento, disminuya la velocidad de infusión gradualmente (ejemplo, reduciendo cada 30 minutos en un periodo 12 a 24 horas).

- **Broncoespasmo:**
  Subcutáneo:
  - **Pacientes pediátricos ≤ 12años:** para asma severa, inyectar 0.01 mg/kg subcutáneo (0.01 mL/kg de una solución 1 mg/mL) cada 20 minutos según sea necesario por 3 dosis; no exceder 0.3 – 0.5 mg por dosis.
  - **Adolescentes > 12 años:** 0.3 – 0.5 mg subcutáneo cada 20 minutos según sea necesario por 3 dosis consecutivas.

  Intravenoso:
  - **Neonatos:** 0.01 mg/kg inyección intravenosa lenta.
  - **Infantes:** Inicialmente, 0.05 mg por inyección intravenosa lenta; puede repetir cada 20 – 30 minutos según sea necesario.

Adultos

- **Anafilaxia:**
  - **Subcutáneo o intramuscular;** Dosis usual 0.2 – 0.5 mg (0.2 a 0.5 mL de una solución 1 mg/mL); repetir cada 5 – 15 minutos según sea necesario.

  - **Intravenoso:** En circunstancias extremas (Ejemplo shock anafiláctico, paro cardiaco, o no responde a dosis iniciales vía intramuscular), la administración intravenosa puede ser necesaria:
    - **Dosis usual intravenosa:** 0.1 – 0.25 mg; repita cada 5 – 15 minutos según sea necesario.
    - Alternativamente, puede administrar en infusión intravenosa continua a una velocidad de 2 – 15 mcg/minuto; titule basado en la severidad de la reacción y la respuesta clínica.

- **Soporte vital avanzado**
  - **Paro cardiaco:**
    - Las guías de soporte vital cardiaco avanzado recomiendan 1 mg cada 3 – 5 minutos por inyección intravenosa.
    - Altas dosis (Ejemplo 0.1 – 0.2 mg/kg) no proveen mayores beneficios en términos de sobrevida o resultados neurológicos comparados con la dosis estándar (1 mg) y puede ser perjudicial.
    - Estabilización post resucitación: dosis usual intravenosa es 0.1 – 0.5 mcg/kg/minuto; ajustando basados en la respuesta del paciente.

  - **Bradicardia**:
    - **Bradicardia sintomática**, intravenoso: velocidad de infusión inicial de 2 – 10 mcg/minuto; ajustar de acuerdo a respuesta del paciente.

- **Shock séptico:**
  - **Intravenoso:** los fabricantes sugieren infusión intravenosa de 0.05 – 2 mcg/kg/minuto. La velocidad de infusión puede aumentarse 0.05 – 0.2 mcg/kg/minuto cada 10 – 15 minutos hasta alcanzar la presión sanguínea meta. La duración del tratamiento o la dosis total requerida no es conocida; el tratamiento puede ser necesario por varias horas o días hasta que el paciente mejore el estado hemodinámico.
  - Cuando el tratamiento va a ser suspendido debe disminuirse gradualmente la velocidad de infusión (Ejemplo reducir cada 30 minutos en un periodo de 12 – 24 horas).

- **Broncoespasmo**:
  - **Subcutáneo:** asma severa, 0.3 -0.5 mg (0.3 – 0.5 mL de una solución 1 mg/mL) puede ser administrado cada 20 minutos por 3 dosis.
    Alternativamente, puede administrar 0.01 mg/kg (usando una solución 1 mg/mL) dividido en 3 dosis de aproximadamente 0.3 mg cada una, administrada a intervalos de 20 minutos.
  - **Intravenoso:** 0.1 – 0.25 mg, administrada vía intravenosa lento.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la inyección subcutánea o intramuscular. La absorción puede acelerarse cuando se masajea el sitio de la inyección.
  El inicio de acción es rápido y de corta duración, cuando las soluciones son administradas vía inhalación oral o parenteral.
  Las dosis ingeridas vía oral rápidamente son metabolizadas en el tracto gastrointestinal e hígado; no se alcanzan concentraciones activas farmacológicamente.
- ***Inicio de acción:***
  - El inicio de acción es rápido cuando las soluciones son administradas vía inhalación oral u parenteral.
  - Broncodilatación, inyección subcutánea: dentro 5 – 10 minutos y los efectos máximos en aproximadamente 20 minutos.
  - Después de una inhalación oral, la broncodilatación generalmente ocurre dentro de un minuto.
- ***Duración:***
  - Cuando las soluciones son administradas parenteralmente o por inhalación oral, la duración de la acción es corta.
- ***Distribución*:** La epinefrina cruza la placenta, pero no cruza la barrera hematoencefálica. Se distribuye en leche materna.

- ***Metabolismo*:** Las acciones farmacológicas se terminan principalmente por la absorción y el metabolismo en las terminaciones nerviosas simpáticas.
  El fármaco circulante es metabolizado en el hígado y otros tejidos por una combinación de reacciones que involucran las enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la MAO.
- ***Vida media de eliminación*:** Intravenoso: $<$ 5 minutos.
- ***Excreción*:** El 40% es excretado en orina, principalmente como metabolitos inactivos.

— **Precauciones**
- Inducción de presión arterial alta: inducción inadvertida de presión arterial alta con epinefrina puede causar angina pectoris, ruptura aórtica o hemorragia cerebral.
- Hipovolemia: Tratamiento vasopresor no es un sustituto o reemplazo de sangre, plasma, fluidos y/o electrolitos. Corrija la depleción del volumen sanguíneo lo más completamente posible antes de administrar epinefrina.
- Extravasación: evite extravasación; pueden presentarse efectos adversos severos a nivel local (ej. Necrosis titular) como resultado de vasoconstricción local.
- Evite la inyección en las venas de las piernas, especialmente en pacientes geriátricos o con enfermedades vasculares oclusivas (por ejemplo, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad de Buerger, endarteritis diabética).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
- Uso durante el embarazo solo si está claramente indicado.

— **Lactancia:** Se desconoce si la epinefrina está presente en leche materna o de sus efectos sobre el lactante. Riesgo desconocido.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Accidente cerebrovascular, dolor de pecho, hipertensión, angina pectoris, arritmia cardiaca, cardiomiopatía (estrés), cardiopatía isquémica, isquemia en extremidades, infarto de miocardio, palpitaciones, vasoconstricción periférica, taquicardia, vasoconstricción, taquiarritmia, fibrilación ventricular.
- ***Dermatológico*:** Diaforesis, gangrena de piel u otro tejido (en el sitio de la inyección), piloerección, palidez.

- ***Endocrino* y metabólico:** Hiperglicemia, hipoglicemia, hipokalemia, resistencia a la insulina, acidosis láctica.
- ***Gastrointestinal*:** Vómito, náusea.
- **Local:** Necrosis tisular en el sitio de la inyección.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Astenia, tremor.
- ***Renal*:** Insuficiencia renal.
- ***Respiratorio*:** Disnea, edema pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Ansiedad, mareo, desorientación, hemorragia cerebral, somnolencia, exacerbación de la enfermedad de Parkinson, cefalea, parestesia, agitación psicomotora, inquietud.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Aminas simpaticomiméticas**: Efectos aditivos y toxicidad.
- **Anestésicos generales (Ejemplo: hidrocarburos halogenados [Ejemplo: halotano], ciclopropano):** Incremento de la cardiosensibilidad a epinefrina.
- **Antidepresivos tricíclicos:** Potenciación de los efectos de la epinefrina (especialmente frecuencia cardiaca y ritmo).
- **Antidepresivos, inhibidores de la MAO:** La MAO es una enzima que participa en el metabolismo de la epinefrina. Puede causar hipertensión prolongada y grave.
- **Antihistamínicos de primera generación, especialmente difenhidramina, dexclorfeniramina):** Potenciación de los efectos de la epinefrina (especialmente en frecuencia cardiaca y ritmo).
- **Digoxina**: incremento en la cardiosensibilidad a epinefrina.
- **Diuréticos**: Antagonismo de los efectos presores y potenciación de efecto arritmogénico de la epinefrina.
- **Hormonas tiroideas**: Potenciación de los efectos de la epinefrina (especialmente frecuencia cardiaca y ritmo).
- **Inhibidores de la COMT (Ejemplo:** entacapona): potenciación de los efectos presores de la epinefrina.
- **Oxitócicos**: posible hipertensión severa y persistente.
- **Quinidina**: puede potenciar los efectos arritmogénicos de la epinefrina

Efecto disminuido

- **Agentes bloqueadores alfa adrenérgicos (Ejemplo: fentolamina):** Antagonismo de vasoconstricción por altas dosis de epinefrina y de hipertensión.
- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos (Ejemplo:** propranolol): Antagonismo de los efectos cardiacos y broncodilatadores.

Otros

- **Agentes antidiabéticos** (Ejemplo: insulina, hipoglicemiantes orales): la epinefrina induce hiperglicemia, por lo cual podría requerir aumento de la dosis de los antidiabéticos.
- **Corticosteroides**: Potenciación de hipokalemia por epinefrina.
- **Teofilina**: potenciación de hipokalemia por epinefrina.

— **Contraindicaciones**

- No hay contraindicaciones absolutas para su uso en condiciones con amenaza a la vida.
- Contraindicaciones relativas incluyen shock (con excepción del shock anafiláctico y séptico), hipersensibilidad conocida a las aminas simpaticomiméticas, insuficiencia coronaria o dilatación cardíaca, así como su uso en la mayoría de los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o daño cerebral orgánico.
- Contraindicado para uso durante anestesia general con agentes tales como ciclopropano y anestésicos hidrocarburos halogenados (Ejemplo: halotano).
- Contraindicado juntamente con anestésicos locales para uso en ciertas áreas (Ejemplo: dedos de manos y pies, orejas)

AGENTES CARDIACOS

Digoxina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-07-6720. Digoxina 0.075% (0,75 mg / mL o 750 μg / mL). Elíxir. Frasco gotero con 10 mL.
- 1-10-07-0550. Digoxina 0,25 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Los alimentos pueden retrasar, pero no afectan la extensión de la absorción.
- Evitar la administración concomitante con comidas ricas en fibras o pectina (administre 1 hora antes o 2 horas después) ya que pueden disminuir la absorción de la digoxina.

— **Indicaciones y dosificación:**

La digoxina es un fármaco con un ***índice terapéutico estrecho***. Las concentraciones séricas de digoxina pueden ser utilizadas como una guía para la dosificación. Adicionalmente, debe ser tomado en consideración la función renal del paciente, peso, edad, patologías concomitantes, uso de otros fármacos.

Inicio de tratamiento oral:

La dosificación puede ser iniciada con o sin dosis de carga, dependiente ya sea de la necesidad de una rápida titulación o una titulación más gradual. En el caso de utilizar dosis de carga, iniciar con el 50% de la dosis total y las fracciones adicionales (usualmente 25%) cada 6 – 8 horas y, cuidadosamente evalúe la respuesta clínica del paciente (incluyendo posible toxicidad) antes de cada dosis adicional.

Interprete las concentraciones séricas en el contexto clínico general; no use una medida aislada solo como base para ajustar la dosis.

Cambio de forma dosificada de oral a intravenosa:

Se debe tomar en consideración las diferencias en la biodisponibilidad de las preparaciones parenterales y la oral cuando los pacientes son cambiados de una forma dosificada a otra.

Cuando se traslada de la forma oral (tabletas o solución) a la terapia intravenosa, la dosis de digoxina debe reducirse en aproximadamente 20% - 25%.

Dado que la dosis de mantenimiento diario es un reemplazo de la pérdida diaria de digoxina del cuerpo, un método de dosificación alternativa ha sido utilizado donde la dosis de mantenimiento es estimada al multiplicar el porcentaje de pérdida diario por el almacenamiento máximo en el cuerpo (ejemplo, dosis de carga). El porcentaje de digoxina eliminado diariamente del cuerpo puede ser estimado por la siguiente ecuación:

% pérdida diaria: 14 + [aclaramiento de creatinina (en mL/minuto) / 5]

Pediatría
Titular la dosis cuidadosamente en neonatos, especialmente en infantes prematuros, debido a que el aclaramiento renal de digoxina es reducido.

Infantes y niños pequeños (≤ 10 años de edad) generalmente requieren dosis proporcionalmente mayores que los niños > 10 años de edad y los adultos cuando es calculado sobre la base del peso corporal ideal o área de superficie corporal

Niños > 10 años de edad, requieren dosis para adultos en proporción al peso corporal del niño o al área de superficie corporal.

- **Insuficiencia cardiaca**
  Las dosis de carga y de mantenimiento en pacientes pediátricos recomendadas por los fabricantes están dadas en las siguientes tablas y están basadas en la forma dosificada a administrar:

Tabla 1. Dosis pediátricas usuales de carga y mantenimiento para digoxina tabletas (función renal normal, basado en el peso corporal magro

EDAD	DOSIS ORAL DE CARGA [A]	DOSIS DE MANTENIMIENTO ORAL INICIAL
5 – 10 años	20 – 45 mcg/kg	3.2 – 6.4 mcg/kg dos veces al día
> 10 años	10 – 15 mcg/kg	3.4 – 5.1 mcg/kg una vez al día

[A] Dosis de carga son administradas en dosis divididas, con cerca del 50% de la dosis total dada en la primera dosis (inicial); 25% de las fracciones adicionales son administradas cada 6 – 8 horas.

Tabla 2. Dosis pediátricas usuales de carga y dosis de mantenimiento para digoxina en solución (función renal normal, basados en el peso corporal magro)

EDAD	DOSIS ORAL DE CARGA [A]	DOSIS DE MANTENIMIENTO ORAL INICIAL
Neonatos prematuros	20 – 30 mcg/kg	2.3 – 3.9 mcg/kg dos veces al día
Neonatos a término	25 – 35 mcg/kg	3.8 – 5.6 mcg/kg dos veces al día
1 – 24 meses	35 – 60 mcg/kg	5.6 – 9.4 mcg/kg dos veces al día
2 – 5 años	30 – 45 mcg/kg	4.7 – 6.6 mcg/kg dos veces al día
5 – 10 años	20 – 35 mcg/kg	2.8 – 5.6 mcg/kg dos veces al día
> **10 años**	10 – 15 mcg/kg	3 – 4.5 mcg/kg una vez al día

[A] Dosis de carga son administradas en dosis divididas, con cerca del 50% de la dosis total dada en la primera dosis (inicial); fracciones adicionales pueden ser administradas cada 4 – 8 horas.

Adultos (oral)

- **Insuficiencia cardiaca (vía oral)***: Las dosis de carga generalmente no son requeridas en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si las dosis de carga son dadas, los fabricantes recomiendan una dosis de carga vía oral de 10 – 15 mcg/kg administrada en dosis divididas.*

  Los expertos establecen que la digoxina comúnmente es iniciada y mantenida a una dosis de 125 – 250 mcg (0.125 mg – 0.25 mg) diarios para insuficiencia cardiaca en adultos.

  Los fabricantes recomiendan una dosis de mantenimiento oral inicial de 3.4 - 5.1 mcg/kg una vez al día como tabletas o 3 - 4.5 mcg/kg una vez al día como la solución oral en adultos con función renal normal; puede incrementarse la dosis cada 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica, las concentraciones séricas de digoxina y la toxicidad.

- **Fibrilación atrial**
  - **Dosis de carga (oral):** Si una dosis de carga es dada para el control de la frecuencia en pacientes con fibrilación atrial, los fabricantes recomiendan una dosis de carga oral de 10 – 15 mcg/kg. Algunos expertos establecen que la dosis de mantenimiento oral usual para el control de la frecuencia ventricular en adultos con fibrilación atrial es de 125 – 250 mcg (0.125 – 0.25 mg) diarios.

- **Dosis de mantenimiento (oral):** Los expertos establecen que la dosis de mantenimiento usual oral para control de la frecuencia ventricular en adultos con fibrilación atrial es de 125 – 250 mcg (0.125 mg – 0.25 mg) al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Principalmente desde el intestino delgado, presumiblemente por proceso pasivo no saturable. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede disminuir la velocidad, pero no la extensión de la absorción.
- ***Biodisponibilidad (absoluta)*:** 60 – 80% para las tabletas y 70 – 85% para la solución oral.
- ***Inicio de la acción:*** Después de la administración oral, el inicio de la acción ocurre en aproximadamente 0.5 – 2 horas y el efecto máximo se presente en 2 – 6 horas.
- ***Distribución*:** ampliamente distribuido en los tejidos corporales, las concentraciones más altas son localizadas en corazón, riñones, intestino, estómago, hígado y músculo esquelético. En miocardio, la digoxina es encontrada en el sistema sarcolema-T unido a un receptor. Cruza la placenta. Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** Cerca 20% - 30%
- ***TCmax*:** Oral: 1 – 3 horas.
- ***Metabolismo*:** a través de la hidrólisis secuencial de azúcar en el estómago o mediante la reducción del anillo de lactona por las bacterias intestinales (en ~ 10% de la población, las bacterias intestinales pueden metabolizar hasta el 40% de la dosis de digoxina); una vez absorbido, solo ~ 16% se metaboliza a 3-beta-digoxigenina, 3-ceto-digoxigenina y conjugados de glucurónido y sulfato; los metabolitos pueden contribuir a los efectos terapéuticos y tóxicos de la digoxina; el metabolismo se reduce en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. Las enzimas CYP no están involucradas en el metabolismo.
- ***Vida media de eliminación*** *(dependiente de la edad, función renal y cardiaca)*:
  - ***Neonatos: Prematuros:*** 61 a 170 horas; ***a término:*** 35 a 45 horas.
  - ***Infantes:*** 18 a 25 horas.
  - **Niños:** 18 a 36 horas.
  - **Adultos:** 36 a 48 horas.
  - **Adultos, anéfrico:** 3.5 a 5 días.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina, como fármaco sin cambio (50% a 70%).

— **Precauciones**

- **Consideraciones de la dieta:** mantenga cantidades adecuadas de potasio en la dieta para disminuir el riesgo de hipokalemia (hipokalemia puede incrementar el riesgo de toxicidad por digoxina).

- **Relacionadas con los efectos adversos:**
  - **Toxicidad por digoxina:** Signos y síntomas de toxicidad por digoxina incluyen anorexia, náusea, vómito, cambios visuales, y arritmias cardiacas; la toxicidad usualmente está asociada con niveles de digoxina $>$ 2 ng/mL; sin embargo, los síntomas se pueden presentar con niveles menores. Los pacientes que presentan un riesgo aumentado de toxicidad por digoxina incluyen los de bajo peso, edad avanzada, insuficiencia renal, hipokalemia, hipercalcemia, o hipomagnesemia.

  - **Enfermedad tiroidea**: Utilizar con precaución en pacientes con hipotiroidismo, ya que pueden resultar en concentraciones más altas de digoxina debido a la significativa reducción del aclaramiento de la digoxina. En el caso de pacientes con hipertiroidismo, pueden presentarse concentraciones de digoxina más bajas debido a in incremento en el aclaramiento de digoxina. No se observaron diferencias significativas en la absorción de la digoxina en ninguno de los trastornos tiroideos en comparación con aquellos con función tiroidea normal.

— **Insuficiencia renal:** La digoxina es elimina vía renal. Debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal ya que están en mayor riesgo de toxicidad. Reduca y titule la dosis cuidadosamente basadas en la respuesta clínica y las concentraciones séricas de digoxina.

— **Insuficiencia hepática:** No son necesarios ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, las concentraciones séricas de digoxina pueden ser utilizadas para guiar la dosificación.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

- Condiciones maternas subyacentes (Ejemplo: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular) pueden aumentar el riesgo de resultados adversos del embarazo.
  Los requerimientos de dosis pueden aumentar durante el embarazo y disminuir durante el periodo postparto; se recomienda monitorear las concentraciones de digoxina.

— **Lactancia:** La digoxina se distribuye en leche materna.
Es probable que la cantidad de digoxina disponible para el lactante a través de la leche materna no sea clínicamente significativa. La Organización Mundial de la Salud considera que la digoxina es compatible con la lactancia materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Los signos cardiacos de toxicidad por glucósido incluyen principalmente trastornos en el ritmo cardiaco. La digoxina puede inducir casi cualquier tipo de arritmia cardiaca lo cual puede dificultar la evaluación de la eficacia en algunos pacientes. Los efectos cardiacos pueden presentarse en ausencia de toxicidad no cardiaca (Ejemplo: efectos adversos a nivel gastrointestinal)
  Ritmo acelerado de la unión, asistolia, taquicardia auricular con o sin bloqueo, disociación AV, bloqueo cardíaco de primer, segundo (Wenckebach) o tercer grado, edema facial, depresión del segmento ST, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.
- ***Dermatológico*:** Brote (eritematoso, maculopapular [más común], papular, escarlatiniforme, vesicular o buloso), prurito, urticaria, edema angioneurótico.
- ***Efectos sobre el potasio:*** la toxicidad aguda puede causar hiperkalemia, mientras que la toxicidad crónica puede estar asociada con hipokalemia o normokalemia.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, diarrea, dolor abdominal. Náusea y vómito son los signos tempranos más comunes de toxicidad y pueden preceder o ser evidencia de cardiotoxicidad. Dosis altas pueden producir emesis por irritación directa del tracto gastrointestinal. Episodios de náusea y vómito pueden iniciar y parar abruptamente.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad.
- ***Oftálmicos:*** Trastornos de la visión inducido por dosis tóxicas probablemente son resultados del efecto directo sobre la retina, afectación en la visión del color y los objetos pueden parecer amarillentos o verdosos. Los desórdenes a nivel visual son reversibles después del retiro de la digoxina.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, fatiga, malestar, mareo, debilidad muscular generalizada. Trastornos neuropsiquiátricos son comunes su desarrollo en pacientes geriátricos con enfermedad aterosclerótica y se pasan por alta fácilmente en la terapia crónica con digoxina.
  Desorientación, confusión, depresión, amnesia, afasia, “sueño delirio, desilusión, alucinaciones, deterioro de la memoria.

— **Interacciones**

La digoxina tiene un rango terapéutico estrecho; por lo cual se debe incrementar el monitoreo de las concentraciones séricas de digoxina por posible toxicidad por digoxina cuando se inicia tratamiento, se ajusta o suspende terapia con fármacos que pueden interaccionar con la digoxina.

Efecto aumentado/toxicidad

- Pueden perjudicar la eliminación de la digoxina y predisponer a los pacientes a toxicidad por digoxina: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

- Pueden incrementar las concentraciones séricas de digoxina: alprazolam, amiodarona, atorvastatina, captopril, carvedilol, ciclosporina, diclofenaco, difenoxilato, gentamicina, inhibidores proteasa (Ejemplo: darunavir, saquinavir, ritonavir), ibuprofeno, itraconazol, ketoconazol, antibióticos del grupo macrólidos (Ejemplo: azitromicina, claritromicina, eritromicina), metformina, nifedipino, fenitoína, inhibidores de la bomba de protones (Ejemplo: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol), quinina, quinidina, espironolactona, telmisartán, tetraciclina, suplementos tiroideos, trimetoprima, verapamilo.
- Efectos inotrópicos y tóxicos de digoxina y calcio son sinérgicos por lo que podría presentarse arritmias si son utilizados en forma concomitante (particularmente cuando el calcio es administrado vía intravenosa).
- Fármacos que afectan el balance de los electrolitos: trastornos en los electrolitos producticos por diuréticos pueden predisponer a toxicidad por digoxina, incluyendo arritmias fatales.
- Puede prolongar la vida media de eliminación e incrementar las concentraciones séricas de digoxina: AINEs.
- El riesgo de arritmias puede ser incrementadas por: agentes simpaticomiméticos (Ejemplo: dopamina, epinefrina, norepinefrina).

Efecto disminuido

- Puede disminuir las concentraciones séricas de la digoxina: acarbosa, albuterol, exenatida, caolín-pectina, neomicina, penicilamina, fenitoína, rifampicina, sucralfato, hierba de San Juan,
- Puede reducir la absorción gastrointestinal de la digoxina (resultando en concentraciones séricas más baja de digoxina), especialmente cuando se administra al mismo tiempo: ácido aminosalicílico, antiácidos (Ejemplo: hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, trisilicato de magnesio), colestiramina, colestipol, metoclopramida, sulfasalazina

— **Contraindicaciones**

- Fibrilación ventricular
- Hipersensibilidad conocida a la digoxina o a otros fármacos digitálicos.

ANTIHIPERTENSIVOS

Atenolol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-08-0210. Atenolol 50 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**
- Puede administrarse con o sin alimentos.
- Puede administrarse en una sola dosis o en dos dosis igualmente divididas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Individualice la dosis de acuerdo con la respuesta del paciente.

La selectividad del bloqueo β_1 adrenérgico disminuye cuando la dosis es aumentada.

Si el tratamiento a largo plazo debe ser suspendido, reduzca la dosis gradualmente en un periodo no menor a 2 semanas.

Pediatría

La seguridad y la eficacia aún no se han establecido completamente en los niños; sin embargo, algunos expertos han recomendado dosis para la hipertensión según la experiencia clínica.

Adultos

- **Hipertensión arterial (vía oral):** Inicial: 50 mg una vez al día, solo o en combinación con un diurético; el efecto hipotensor completo usualmente es visto 1 – 2 semanas. Si es necesario, puede incrementarse la dosis a 100 mg diarios.

  Si se presentan efectos adversos intolerables, considere reducir la dosis; si los efectos adversos empeoran o no resuelven, podría ser necesario suspender el tratamiento y cambiar a otra clase de medicamento antihipertensivo.

- **Angina estable crónica (vía oral):** Inicialmente, 50 mg diarios.
  - Si la respuesta óptima no es alcanzada en 1 semana, aumente la dosis a 100 mg una vez al día.
  - Algunos pacientes pueden requerir 200 mg una vea al día para alcanzar el efecto óptimo.

- **Infarto agudo de miocardio:**
  - **Tratamiento temprano (oral):** Puede iniciar la terapia tan pronto como sea posible después de que la condición hemodinámica del paciente se haya estabilizado.
    Los fabricantes recomiendan 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día por al menos 7 días.

  - **Prevención secundaria a largo plazo (oral):** La duración óptima del tratamiento para prevención secundaria aún no se ha establecido claramente. Los expertos generalmente recomiendan tratamiento a largo plazo post infarto al miocardio en pacientes con disfunción sistólica ventricular, y en al menos 3 años de tratamiento en aquellos con función ventricular izquierda normal.

- **Arritmias supraventriculares (off label):**
  - **Taquicardia supraventricular o fibrilación atrial (vía oral):** Algunos expertos recomiendan una dosis inicial de 25 – 50 mg diarios y una dosis usual de mantenimiento de 25 – 100 mg diarios para tratamiento en curso.

- **Prevención de la migraña común (off label): Oral:** Las dosis no han sido establecidas; es estudios clínicos 100 mg diarios fue la dosis usual efectiva.
  Las guías clasifican el atenolol como probablemente efectivo para la profilaxis de la migraña.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** 50 -60 % después de la administración oral.
- ***Inicio de la acción:*** 1 hora después de la administración oral.
- ***Duración del efecto:*** Al menos 24 horas después de la administración oral (efecto antihipertensivo y beta bloqueador adrenérgico).
- ***Distribución*:** Se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos excepto en cerebro y líquido cefalorraquídeo. Atenolol atraviesa la placenta y se encuentra en la sangre del cordón umbilical. Se distribuye en leche materna en concentraciones mayores a las séricas.
- ***Unión* a proteínas:** 6 – 16%.
- ***Metabolismo*:** Poco o nada de metabolismo hepático.
- ***Vida media de eliminación*:** 6 -7 horas.
  - Pacientes con Cl_{cr} 15 – 35 mL/minuto/1.73 m^2, la vida media en plasma es aumentada a 16 – 27 horas.
  - En pacientes con insuficiencia renal progresiva la vida media en plasma es > 27horas.
  - Pacientes geriátricos, es aclaramiento es disminuido en aproximadamente 50%; la vía media es prolongada.
  - Hemodiálisis: 1 – 12% es removido.

- ***Excreción*:** 40 – 50% es excretado como fármaco sin cambio en orina después de la administración oral; resto en heces, principalmente como fármaco no absorbido.

— **Precauciones**

- **Agentes bloqueadores de los canales de calcio:** Uso concomitante puede causar bradicardia, bloqueo cardiaco, aumento de la presión sanguínea ventricular izquierda y diastólica, particularmente en pacientes con anormalidades de conducción preexistentes o disfunción ventricular izquierda.

- **Enfermedad broncoespástica:** Posible broncoconstricción, especialmente a dosis $>$ 100 mg diarios. Se recomienda uso cauteloso en pacientes con enfermedad broncoespástica (pacientes quienes no responde o no pueden tolerar otros agentes antihipertensivos).

- **Diabetes e hipoglicemia:** Posible disminución de los signos y síntomas de hipoglicemia, particularmente taquicardia.
  Atenolol β_1 selectivo no potencia la hipoglicemia inducida por insulina o retrasa la recuperación de la glucosa sanguínea a niveles normales.

- **Tirotoxicosis:** signos de hipertiroidismo (Ejemplo: taquicardia) pueden ser enmascarados.
  Posible tormenta tiroidea si el tratamiento es retirado en forma abrupta, monitorear cuidadosamente los pacientes que tienen o se sospecha que desarrolla tirotoxicosis.

— **Insuficiencia renal:**

- Hipertensión: Oral: Modifique la dosis y/o frecuencia de administración en respuesta al grado de daño renal.

— **Inicial:** 25 mg diarios puede ser necesario. — Mida la presión arterial justo antes de la dosis para garantizar la persistencia de una adecuada reducción de la presión arterial.	
Cl_{cr} 15 – 35 mL/minuto/1.73 m^2	Máximo 50 mg diarios.
Cl_{cr} < 15 mL/ minuto/1.73 m^2	Máximo 25 mg diarios o 50 mg día de por medio.
Pacientes en hemodiálisis	Puede administrar 25 o 50 mg después de cada diálisis. Se pueden presentar marcadas reducciones en la presión arterial; dar bajo cuidadosa supervisión

— **Insuficiencia hepática:** Metabolismo hepático mínimo; no se recomienda ajusta de dosis.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.
El uso materno de atenolol puede causar daño al feto.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna; precaución si es utilizado en mujeres lactantes

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión, bradicardia, insuficiencia cardiaca, taquicardia ventricular, mareo, extremidades frías, taquicardia supraventricular (fibrilación auricular), hipotensión ortostática.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, diarrea.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de extremidades.
- ***Respiratorio*:** Broncoespasmo.
- ***Sistema nervioso central*:** Fatiga, mareo, depresión, somnolencia, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **AINEs (Ejemplo: indometacina, ácido acetilsalicílico):** Probabilidad de disminución del efecto antihipertensivo de atenolol.
- **Anestésicos, generales (depresor miocárdico):** Incrementan el riesgo de hipotensión y falla cardiaca.
- **Beta bloqueadores:** Efecto aditivo potencial.
- **Bloqueadores de los canales de calcio (Ejemplo: verapamilo, diltiazem):** Efecto hipotensor aditivo; puede ser utilizado como una ventaja terapéutica (ajustar dosis cuidadosamente).
- **Clonidina:** Puede exacerbar hipertensión de rebote después de suspender la clonidina.
- **Fármacos depletores de catecolaminas (Ejemplo: reserpina, clonidina):** Posibilidad de efectos aditivos (incremento en la hipotensión y bradicardia marcada).
- **Hidralazina:** Efecto aditivo hipotensor; puede ser utilizado como ventaja terapéutica (ajustar dosis cuidadosamente).
- **Metildopa:** Efecto hipotensor aditivo o potenciado: puede ser utilizado como ventaja terapéutica (ajustar dosis cuidadosamente cuando se utilizan juntos).

— **Contraindicaciones**

- Pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo AV mayor que primer grado, shock cardiogénico.
- No utilizar en pacientes con feocromocitoma no tratado.
- Hipersensibilidad al atenolol o cualquier ingrediente de la formulación.

Enalapril

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-07-0610. Enalapril maleato 5 mg. Tableta.
- 1-10-08-0267. Enalapril maleato 20 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Enalapril se encuentra disponible como maleato (tabletas orales); por tanto, la dosis es expresada en términos de la sal.
- Enalapril puede ser administrado una o dos veces al día, con o sin alimentos.
- Si la efectividad disminuye hacia el final del intervalo de dosis en pacientes que reciben este fármaco una vez al día, considere incrementar la dosis o administrar la enalapril en dos dosis divididas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos.
- **Hipertensión:**
  - **Dosis inicial:** 5 mg día, vía oral. Ajustar la dosis a intervalos de 2 – 4 semanas hasta alcanzar control en la presión arterial.
  - **Dosis usual de mantenimiento:** 10 – 40 mg día, vía oral, administrado en una sola dosis o en dos dosis divididas. Algunos expertos establecen el rango de dosis de 5 – 40 mg día, vía oral, administrado en una sola dosis o en dos dosis divididas.

- **Insuficiencia cardiaca:**
  - **Dosis inicial usual:** 5 mg día, vía oral (pacientes con función renal y concentraciones séricas de sodio normales.

- **Disfunción ventricular izquierda, asintomática (fracción de eyección < 35):**
  - **Dosis inicial usual:** 5 mg día, vía oral. Titular a la dosis objetivo de 20 mg diarios (administrado en dosis divididas), según lo tolerado.

- **Insuficiencia cardiaca:** Máximo 40 mg diarios vía oral, administrado en dos dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** Aproximadamente 55 – 75% de una dosis oral de enalapril es rápidamente absorbida.
- ***Inicio de la acción:*** aproximadamente 1 hora.
- ***Efecto pico:*** 4 a 6 horas.
- ***Duración del efecto:*** 12 a 24 horas.
- ***Unión* a proteínas:** Aproximadamente 50%.
- ***TCmax*:** Las concentraciones séricas pico de enalapril son alcanzadas 0.5 - 1.5 horas y para enalaprilato 3 – 4.5 horas, después de la administración oral.
- ***Metabolismo*:** Enalapril sufre metabolismo de primer paso a enalaprilato (la molécula activa).
- ***Vida media de eliminación*:** Enalapril: 2 horas; enalaprilato: 11 horas.
- ***Excreción*:** Orina (61%; 18% del cual fue enalapril, 43% fue enalaprilato); heces (33%, del cual 6% fue enalapril y 27% fue de enalaprilato).

— **Precauciones**

- **Potasio**: debe evitarse la ingestión de alimentos ricos en potasio, medicamentos que contienen potasio y diuréticos ahorradores de potasio porque pueden potenciar la hiperpotasemia inducida por los IECA. Se recomienda monitorizar periódicamente el potasio sérico.
- **Efectos hematológicos:** Neutropenia y agranulocitosis han sido reportadas con el uso de captopril; el riesgo de neutropenia parece ser dependiente principalmente de la presencia de insuficiencia renal y de enfermedad del colágeno/vascular (Ejemplo: Lupus eritematoso sistémico, escleroderma). Varios casos de neutropenia o agranulocitosis han sido reportados con enalapril; una relación causal no debe ser excluida.

— **Insuficiencia renal:**

- **Cl_{cr} > 30 mL/minuto:** No requiere ajuste de dosis.
- **Cl_{cr} ≤ 30 mL/minuto:** Inicial: 2.5 mg una vez al día, titular dosis (máximo 40 mg/día).
- **Pacientes con insuficiencia cardiaca con creatinina sérica > 1.6 mg/dL:** Inicial 2.5 mg una vez al día, incrementando a dos veces al día según sea necesario. Aumente aún más en incrementos de 2.5 mg / dosis a intervalos de ≥4 días hasta una dosis máxima de 40 mg / día.
- **Hemodiálisis:** Moderadamente dializable (20% a 50%): Inicial: 2.5 mg después de la diálisis en días de diálisis; ajuste la dosis en días sin diálisis dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas.

— **Factor de riesgo en embarazo:**

- C (Primer trimestre).
- D (Segundo y tercer trimestre).

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspender la lactancia o el tratamiento con enalapril.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión, efecto ortostático, hipotensión ortostática, síncope.
- ***Dermatológico*:** Erupción cutánea
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, disgeusia, náusea, vómito.
- ***Hipersensibilidad:*** brote maculopapular, especialmente durante el primer mes. Los IECA pueden producir angioedema en el 0,1-0,2% de pacientes, generalmente en las primeras semanas, que puede ser fatal si afecta a la lengua, glotis y laringe. Se ha descrito un complejo sintomático que puede incluir fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia, test ANA positivo, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea o fotosensibilidad.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad.
- ***Renal*:** Creatinina sérica aumentada, insuficiencia renal (en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o hipovolemia).
- ***Respiratorio*:** Bronquitis, tos, disnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, cefalea, fatiga.
- ***Otros:*** hiperpotasemia frecuente, impotencia, infecciones del tracto urinario, ginecomastia. Raramente anemia, neutropenia, trombocitopenia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antidiabéticos:** posible hipoglucemia.
- **Diuréticos:** Incremento en el efecto hipotensor.
- **Agentes hipotensores** (Ejemplo**:** nitratos, ciertos anestésicos): incremento en el efecto hipotensor.
- **Litio:** incremento en las concentraciones de litio, posible toxicidad.

Efecto disminuido

- **AINES:** Posible reducción de la respuesta de la presión arterial a enalapril; potencial de reducción aguda de la función renal; posible atenuación de los efectos hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida (Ejemplo: historia de angioedema) a enalapril, enalaprilato u otro IECA.
- Historia de angioedema idiopático o hereditario.

Hidralazina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-08-0835. Hidralazina hidrocloruro 10 mg. Tabletas.
- 1-10-08-0840. Hidralazina hidrocloruro 50 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- La comida mejora la biodisponibilidad; administrar consistentemente con respecto a las comidas.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como hidralazina hidrocloruro, las dosis son expresadas en términos de la sal.

Adultos
- **Hipertensión (vía oral): Inicial:** 10 mg 4 veces al día por 2 – 4 días. La dosis puede ser aumentada a 25 mg 4 veces al día por el resto de la semana. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada por la segunda y semanas subsecuentes a 50 mg 4 veces al día.
  - **Algunos expertos recomiendan dosis usuales de:** 12.5 – 50 mg dos veces al día.

- **Insuficiencia cardiaca (oral) [off label]. Inicial:** ACCF y AHA recomiendan una dosis inicial de hidralazina hidrocloruro de 25 – 50 mg 3 o 4 veces al día, administrada junto con isosorbida dinitrato 20 – 30 mg 3 o 4 veces al día. Titular la dosis basándose en los niveles de ambos fármacos.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción desde el tracto gastrointestinal es rápida, 66% de la dosis oral puede ser absorbida.
- ***Biodisponibilidad*:** Aproximadamente 22% - 69% dependiendo del estado de acetilador (aumentado en acetiladores lentos y disminuido en rápidos acetiladores; la biodisponibilidad se incrementa con los alimentos.
- ***Inicio de la acción (oral):*** El efecto antihipertensivo se presenta 20 – 30 minutos.
- ***Duración del efecto:*** Después de la administración oral, último efecto antihipertensivo 2 – 4 horas.
- ***Unión* a proteínas:** 85% - 87%
- ***TCmax (oral)*:** 1 a 2 horas.

- ***Metabolismo*:** Metabolizado extensamente en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y en el hígado por medio de acetilación, hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico.
  La velocidad de la acetilación está determinada genéticamente, los acetiladores lentos tienen concentraciones más altas en plasma de hidralazina que los rápidos acetiladores a la misma dosis oral.
- ***Vida media de eliminación*:** 3 – 7 horas.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina (fármaco sin cambio 25%) y como metabolitos; en heces (10%).

— **Precauciones**

Síndrome tipo lupus eritematoso inducido por el fármaco:

- Puede causar Síndrome tipo Lupus Eritematoso (SLE) (Ejemplo: glomerulonefritis) o artritis reumatoide, particularmente en pacientes recibiendo dosis diarias mayores a 200 mg por periodos prolongados, en acetiladores lentos de hidralazina o en los que presentan función renal disminuida.
  En caso de que se presenten signos inexplicables o síntomas (Ejemplo: artralgia, fiebre, dolor de pecho, malestar continuo), realice estudios y pruebas de laboratorio apropiadas (Ej. ANA, hemograma completo).
  Si las pruebas confirman SLE, suspenda el tratamiento al menos que los beneficios sobrepasen los riesgos. Los signos y síntomas usualmente revierten cuando la hidralazina hidrocloruro es suspendida, pero los efectos residuales pueden ser detectados después de muchos años. Tratamiento a largo plazo con corticosteroide puede ser necesario si los síntomas no resuelven.

Efectos cardiovasculares:

- Posible precipitación de ataques de angina y/o infarto de miocardio; use con precaución en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria.
- Puede aumentar la presión arterial pulmonar en pacientes con enfermedad valvular mitral.
- Posible hipotensión ortostática; utilizar con precaución en pacientes con accidentes cerebrovasculares, en los que pueden presentar depleción del volumen, hipotensión preexistente o que reciben fármacos hipotensores.

Neuritis periférica:

- Posible neuritis periférica (Ejemplo: hormigueo, entumecimiento, parestesia) puede ser producida por deficiencia de piridoxina. Si se presentan estos síntomas, utilizar la hidralazina concomitante con piridoxina.

Efectos hematológicos:

- Posibles discrasias sanguíneas (Ejemplo: hemoglobina disminuida y eritrocitos, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia con o sin púrpura), en caso de presentarse, suspender el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** Se recomienda realizar los siguientes ajustes:
Las recomendaciones de dosis ajustadas por vía renal se basan en dosis de 25 a 50 mg cada 8 horas:

Tasa de filtración glomerular ≥ 10 mL/min	Administrar cada 8 horas.
Tasa de filtración glomerular < 10 mL/min	Administrar cada 8 – 16 horas.
Hemodiálisis intermitente	Dosis después de la diálisis
Diálisis peritoneal	Administrar cada 8 a 16 horas.
Terapia de reemplazo renal continua	Administrar cada 8 horas.

— **Insuficiencia hepática:** No se dispone de guías específicas para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, la hidralazina sufre extenso metabolismo hepático y e sujeto a acetilación polimórfica; Los pacientes con un estado de acetilación lento tienen niveles plasmáticos más altos de hidralazina y estos pacientes requieren dosis más bajas para mantener el control de la presión arterial.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Hidralazina se distribuye en leche materna. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Angina pectoris, palpitaciones, edema periférico, shock circulatorio, ruborización, hipotensión ortostática
- ***Dermatológico*:** Prurito, brote en piel, urticaria, diaforesis.
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, estreñimiento, nausea, diarrea, íleo paralítico, vómito.
- ***Genitourinario*:** Impotencia, disuria.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, disminución hemoglobina, leucopenia, anemia hemolítica, eosinofilia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Síndrome tipo lupus (relacionado a la dosis), calambres, tremor, debilidad, artritis reumatoide.
- ***Oftálmico:*** Lagrimeo, conjuntivitis.
- ***Respiratorio*:** Congestión nasal, disnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Escalofríos, ansiedad, depresión, desorientación, mareo, cefalea, neuritis periférica.
- ***Misceláneo*:** Fiebre

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes hipotensores:** Efecto hipotensor aditivo.
- **Alfuzosina:** Pueden incrementar los efectos hipotensores de los antihipertensivos.
- **Barbitúricos:** Pueden incrementar los efectos hipotensores de los antihipertensivos.
- **Beta bloqueadores:** Efecto hipotensor aditivo (uso concomitante puede minimizar los efectos adversos [Ejemplo: taquicardia, precipitación de angina] asociado con hidralazina.
- **Diuréticos:** Efecto hipotensor aditivo (uso concomitante puede prevenir la tolerancia a la hidralazina, así como la retención de sodio y el incremento del volumen plasmático que puede presentarse después de terapia prolongadas con hidralazina.
- **Inhibidores de la MAO:** Efecto sinérgico, resultando en una marcada disminución de la presión arterial.
- **Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa, cuando son utilizados con hidralazina en combinación fija con isosorbida dinitrato:** Sildenafilo y otros inhibidores selectivos de fosfodiesterasa (Ejemplo: Tadalafilo, vardenafilo) profundamente potencian los efectos vasodilatadores de isosorbida dinitrato lo cual puede resultar en hipotensión potencialmente mortal y/o compromiso hemodinámico.
- **Productos conteniendo levodopa:** Los antihipertensivos pueden aumentar el efecto hipotensor de los productos conteniendo levodopa.

Efecto disminuido

- **AINES:** puede disminuir el efecto antihipertensivo de la hidralazina.

— **Contraindicaciones**

- Enfermedad coronaria.
- Cardiopatía reumática valvular mitral.
- Hipersensibilidad a hidralazina hidrocloruro o cualquier ingrediente de la formulación.

Hidroclorotiazida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-08-0850: Hidroclorotiazida 25 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**

- Individualizar la dosis de acuerdo con los requerimientos y respuesta.
- Si se agrega a un régimen que contiene un agente hipotensor, inicialmente reduzca la dosis para evitar la posibilidad de hipotensión severa.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos

- **Hipertensión (Vía oral):** Inicial: 12.5 – 25 mg diarios, puede incrementarse hasta 50 mg día, administrados en 1 o 2 dosis divididas.

  Las dosis > 50 mg día han sido asociados con marcada hipokalemia y, no son recomendadas.

Si la respuesta no es alcanzada con monoterapia, añada otro agente antihipertensivo. ***Si se presentan efectos adversos intolerables, considere reducir la dosis; si estos empeoran o no resuelven, puede ser necesario suspender el tratamiento y trasladar a otra clase de agente antihipertensivo.***

- **Edema (vía oral):** Usualmente 25 -100 mg día administrado en 1-3 dosis divididas

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Es variable desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:** 65% - 75%
- ***Inicio:***
  - **Efecto diurético:** Dentro de 2 horas.
  - **Efecto pico:** en 3 – 6 horas.
  - **Efecto hipotensor:** Generalmente 3 – 4 días.
- **Duración:**
  - **Efecto diurético:** 6 – 12 horas.

- ***Distribución*:** Distribuido en el espacio extracelular. No cruza la barrera hematoencefálica. Rápidamente cruza placenta. Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** ~ 40% – 68%
- ***TCmax*:** ~ 1 – 5 horas.
- ***Metabolismo*:** No es metabolizado.
- ***Vida media de eliminación*:** 5.6 – 15 horas
- ***Excreción*:** Excretado en orina como fármaco sin cambio, ≥ 61% es eliminado en 24 horas.

— **Precauciones**
- **Relacionadas con los efectos adversos:** Se pueden presentar trastornos electrolíticos: hipokalemia, alcalosishipoclorémica, hipomagnesemia e hiponatremia. El desarrollo de trastornos en los electrolitos puede ser minimizado cuando se utiliza en combinación con otros ahorradores de electrolitos (Ejemplo: inhibidores de ECA o bloqueadores de receptor de angiotensina).
- **Relacionados con la enfermedad:**
  - **Insuficiencia adrenal:** Evite el uso de diuréticos para el tratamiento de la presión arterial elevada en pacientes con insuficiencia adrenal primaria (Enfermedad de Addison).
  - **Ascitis debido a cirrosis:** Utilice con extrema precaución o evite la hidroclorotiazida en el manejo de ascitis debido a cirrosis; puede guiar a un rápido desarrollo de hiponatremia cuando es utilizado en combinación con espironolactona y furosemida.

— **Insuficiencia renal:** Utilice con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa; las tiazidas disminuyen la tasa de filtración glomerular; por lo que puede precipitar azotemia. Los efectos pueden ser acumulativos en pacientes con insuficiencia renal. Valorar la interrupción o suspensión del tratamiento si progresa el daño renal (aumento de nitrógeno no proteico, BUN, etc.).

— **Insuficiencia hepática:** Utilice con precaución en pacientes con daño hepático o enfermedad hepática progresiva (particularmente si está asociada con deficiencia de potasio); desequilibrio en los electrolitos pueden precipitar coma hepático.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Hidroclorotiazida se distribuye en leche materna.
Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, el fabricante recomienda que se tome la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. Se considera hidroclorotiazida compatible con la lactancia materna; sin embargo, se deben evitar grandes dosis si es posible porque la lactancia puede ser inhibida

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión, hipotensión ortostática.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad en piel, brote cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica.
- ***Endocrino* y metabólico:** Glicosuria, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperuricemia, alcalosis, hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, anorexia, estreñimiento, diarrea, irritación gástrica, náusea, pancreatitis, vómito.
- ***Genitourinario*:** Impotencia.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Espasmos musculares, debilidad.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa transitoria.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Renal*:** Nefritis intersticial, falla renal, insuficiencia renal.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, cefalea, parestesia, vértigo, inquietud.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol:** Incrementa riesgo de hipotensión postural.
- **Anfotericina B:** pérdida de potasio, efecto aditivo/potenciado.
- **Antidiabéticos (sulfonilureas):** efecto hiperglucémico de la tiazida puede exacerbar la diabetes mellitus, incrementar los requerimientos de agentes antidiabéticos y/o causar pérdida temporal del control de la diabetes o falla secundaria a un agente antidiabético.
- **Barbitúricos:** Incrementa riesgo de hipotensión postural.
- **Corticosteroides:** pérdida de potasio, efecto aditivo/potenciado.
- **Glucósidos digitálicos:** Las tiazidas inducen trastornos en los electrolitos (principalmente hipokalemia, pero también hipomagnesemia e hipercalcemia), puede incrementar el riesgo de toxicidad de los digitálicos.
- **Agentes hipotensores:** Incrementa efecto hipotensor de la mayoría de otros agentes hipotensores.
- **Opiáceos:** Incrementa riesgo de hipotensión postural con tiazidas.

Efecto disminuido

- **Insulina:** puede exacerbar diabetes mellitus, incrementar los requerimientos de insulina, debido a pérdida temporal del control de la diabetes o secundaria a falla a la insulina.

Otros:

- **Litio:** Tiazidas (algunas veces utilizadas con litio pueden reducir la poliuria inducida por litio) el aclaramiento renal del litio es reducido a los días. Evitar uso concomitante debido a que puede incrementar la toxicidad por litio.

— **Contraindicaciones**

- Anuria.
- Conocida hipersensibilidad a hidroclorotiazida, otras tiazidas.
- Aunque los fabricantes afirman que la alergia a otros derivados de sulfonamida es una contraindicación, la evidencia para apoyar la sensibilidad cruzada es limitada, y el historial de sensibilidad a los antiinfecciosos de sulfonamida ("sensibilidad a las sulfas") no debe considerarse una contraindicación absoluta.

Irbesartán

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-08-1103. Irbesartán 150 mg. Tableta recubierta o Irbesartán 150 mg. Tableta

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**

- Administrar con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos:

- ***Hipertensión*:** Prescripción alternativa en pacientes con reacciones adversas a enalapril (la imposibilidad para uso de la enalapril debe estar debida y explícitamente documentada en el expediente clínico. Referencia: Circular DFE-AMTC-3869-12-2017).

  Dosis usual (oral): 150 mg – 300 mg una vez al día en adultos sin depleción del volumen intravascular. No hay ningún beneficio terapéutico adicional con dosis mayores con dosificación dos veces al día.

  Si se presentan efectos adversos intolerables, considere reducción de la dosis; si los efectos adversos empeoran o no resuelven, valorar suspender el tratamiento y cambiar a otra clase de fármaco antihipertensivo.

No está recomendado para el manejo de la insuficiencia cardiaca

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** 60% - 80%
- ***Inicio del efecto antihipertensivo:*** Es evidente dentro de las 2 semanas, con una reducción máxima de la presión arterial después de 2 – 4 semanas.
- ***Distribución*:** V_d: 53 a 93 L.
- ***Unión* a proteínas:** 90% (principalmente a la albúmina y a la glicoproteína α_1 ácida.
- ***TCmax*:** 1.5 – 2 horas después de la dosis oral.
- ***Metabolismo*:** Sufre metabolismo hepático por conjugación con glucurónido y oxidación (principalmente por CYP2C9) a metabolitos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** Terminal: 11-15 horas
- ***Excreción*:** Heces (80%), orina (20%).

— **Precauciones**
  - **Hipotensión**: posible hipotensión sintomática particularmente en pacientes con depleción de volumen y/o sales (Ejemplo, los que reciben diuréticos o son sometidos a diálisis).
  - **Reacciones de sensibilidad**: Reacciones anafilactoides y/o posible angioedema; no recomendado en pacientes con historia de angioedema asociado o no relacionado con el inhibidor de la ECA o la terapia antagonista del receptor de angiotensina II.
  - **Morbilidad y mortalidad fetal / neonatal**: Posible reducción de la función renal fetal y aumento de la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se usan medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (p. Ej., Antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la ECA) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. El oligohidramnios resultante puede estar asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Suspenda irbesartán tan pronto como sea posible cuando se detecte un embarazo. Valorar terapia alternativa.

— **Insuficiencia renal:** No es necesario ajuste de dosis iniciales.

— **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajuste de dosis iniciales.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D
Puede causar daño fetal o morbilidad neonatal cuando es administrado a mujer embarazada. Cuando el embarazo sea detectado, suspenda el fármaco tan pronto sea posible.

— **Lactancia:** Se desconoce si el irbesartán se distribuye en leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, los fabricantes recomiendan discontinuar la lactancia o el fármaco, considerando la importancia del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión ortostática (nefropatía diabética 5%)
- ***Endocrino* y metabólico:** Hiperkalemia (nefropatía diabética: 19%)
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, dispepsia, pirosis.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, fatiga.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores ECA, antagonistas de receptor de angiotensina II:** incrementan el riesgo de daño renal, hiperkalemia e hipotensión.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:** Posible hiperkalemia.
- **Litio:** Incremento en las concentraciones de litio (toxicidad reportada), efectos hipotensivos aditivos.
- **AINEs, incluyendo inhibidores (COX-2) selectivos de ciclo oxigenasa 2**: Posible deterioro de la función renal en pacientes geriátricos, pacientes con depleción de volumen, o con insuficiencia renal.
- **Sustitutos de la sal, conteniendo potasio**: Posible hiperkalemia
- **Tolbutamida:** Posible disminución en el metabolismo del irbesartán.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a irbesartán o a otro componente de la fórmula.

— **Observaciones relevantes:**

- **En relación con el uso simultáneo o combinado de enalapril + irbesartán:** El *uso simultáneo* de IECAs y ARA-2 ha probado que conlleva al **aumento de los efectos adversos sin un efecto beneficioso significativo y clínicamente relevante**. En consecuencia, esta combinación **no está recomendada como parte de la terapia habitual** según los referentes internacionales y **debe evitarse** pues expone a los pacientes a una inversión de la relación beneficio/riesgo.

Se reitera que, ante alguna necesidad excepcional en este sentido, el paciente debe ser evaluado amplia y exhaustivamente por **Cardiología o Medicina Interna** y su caso debe ser oportunamente remitido al CCF con la justificación respectiva, en concordancia con la normativa y procedimientos establecidos.

Metildopa

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-08-1030: Metildopa 250 mg. Tableta recubierta.
- 1-10-08-1040: Metildopa 500 mg. Tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- Minimice los efectos adversos (por ejemplo, somnolencia) iniciando aumentos de dosis por la noche.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos
- **Hipertensión (oral):**
  - **Inicialmente**, 250 mg 2 o 3 veces al día por 2 días. Incrementar o disminuir la dosis cada 2 días hasta que la respuesta adecuada sea alcanzada.
  - **Mantenimiento**: 500 mg - 2000 mg día, administrados en 2 – 4 dosis divididas.

    Dosis máxima: 3 g/día como terapia de mantenimiento recomendada por los fabricantes. Algunos expertos recomiendan máximo 1 g/diario debido a la pobre tolerancia por parte del paciente.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Generalmente cerca del 50% de una dosis oral es absorbida.
- ***Inicio de la acción*:** Después de la administración oral, la disminución máxima de la presión arterial se presente 4 – 6 horas.
- ***Duración de la acción:* Dosis única:** 12 a 24 horas; **dosis múltiple:** 24 a 48 horas.
- ***Distribución*:** Cruza la barrera hematoencefálica, cruza la placenta en humanos y es distribuida en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** Se une débilmente a las proteínas del plasma.
- ***TCmax*:** Aproximadamente 3 – 6 horas.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado en el cerebro a α-metilnorepinefrina, el metabolito activo farmacológicamente. Otros metabolitos incluyen a α-metilepinefrina y α-metildopamina.
  Extensamente metabolizado, probablemente a nivel de tracto gastrointestinal y en el hígado, a conjugados con sulfato.
- ***Vida media de eliminación*:** Adultos: 1.5 a 2 horas.
- ***Excreción*:** 70% de una dosis oral es excretada en orina como fármaco sin cambio y metabolitos, excreción completa en 36 horas.

— **Precauciones**

- **Efectos hepáticos:** Posibles alteraciones en los resultados de función renal (Ejemplo: incremento en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, aminotransferasas, bilirrubina y PT anormal).
  En raras ocasiones, ictericia reversible, con o sin fiebre ha sido reportada usualmente dentro de los primeros 2-3 meses de tratamiento. Estos efectos pueden estar asociados con colestasis, hepatitis, daño hepatocelular, o cirrosis.
  Evaluar la función hepática periódicamente, especialmente durante las primeras 6 – 12 semanas de tratamiento o siempre que se presente fiebre inexplicable.

— **Insuficiencia renal:** Generalmente se considera seguro para su uso, sin embargo, puede ser requerido reducción de la dosis.
Los siguientes ajustes han sido recomendados:

- **Cl_{cr} > 50 mL/minuto:** Administrar cada 8 horas.
- **Cl_{cr} 10 a 50 mL/minuto:** Administrar cada 8 a 12 horas.
- **Cl_{cr} < 10 mL/minuto:** Administrar cada 12 a 24 horas.
- **Hemodiálisis intermitente:** Moderadamente dializable (hasta 60% con una sesión de 6 horas): Administrar después de hemodiálisis o días de diálisis.
- **Diálisis peritoneal:** Administrar cada 12 a 24 horas.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis; su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B (tabletas).

Si el tratamiento para hipertensión crónica durante el embarazo es necesario, la metildopa oral es una opción; sin embargo, otros agentes pueden ser preferidos debido a los eventos adversos y disminución de la efectividad comparada con otros medicamentos.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna, Precaución en mujeres en lactancia (particularmente en bebé a pretérmino) por el potencial de efectos adversos del fármaco (Ejemplo; disminución en la respiración, presión sanguínea o alerta)

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bradicardia, insuficiencia cardiaca, exacerbación de angina pectoris, miocarditis, hipotensión ortostática, edema periférico, vasculitis.
- ***Dermatológico*:** Brote cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica.
- ***Endocrino* y metabólico:** Amenorrea, disminución de la libido, ginecomastia, hiperprolactinemia, ganancia de peso.

- ***Gastrointestinal*:** Distensión abdominal, colitis, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náusea, vómitos, xerostomía,
- ***Genitourinario*:** Hipertrofia de mamas, impotencia, lactancia.
- ***Hematológico*:** Depresión de médula ósea, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, prueba de Coombs directa positiva.
- ***Hepático:*** Pruebas de función hepática anormales.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, síndrome tipo lupus, mialgia, debilidad.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Renal*:** Disminución de nitrógeno ureico sanguínea.
- ***Respiratorio*:** Congestión nasal.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia y sedación, parálisis de Bell, disminución de la agudeza mental, depresión, mareo, cefalea, parestesia, enfermedad de Parkinson, sedación.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Anestésicos:** Potencial para hipotensión.
- **Diuréticos:** Efecto hipotensor aditivo/potenciado.
- **Inhibidores de la MAO:** Posible efecto hipotensor.
- **Levodopa:** Posible efecto hipotensor aditivo y efectos tóxicos a nivel de sistema nervioso central (Ejemplo: psicosis).
- **Litio:** Posible incremento del riesgo de toxicidad por litio.

Efecto disminuido

- **Antidepresivos:** Posible disminución del efecto hipotensor.
- **Fenotiazinas:** posible efecto hipotensor disminuido.
- **Preparaciones hierro oral:** Administración concomitante puede disminuir la absorción oral y alterar el metabolismo de la metildopa.

Otros:

- **Haloperidol:** Posible retardo psicomotor, daño en el memoria y capacidad para concentrarse en pacientes esquizofrénicos.

— **Contraindicaciones**

- Enfermedad hepática activa (Ejemplo: hepatitis aguda, cirrosis activa).
- Trastornos hepáticos con terapia previa con metildopa.
- Anemia hemolítica con Coombs directa positiva con tratamiento previo con metildopa.
- Feocromocitoma.
- Hipersensibilidad conocida a metildopa.

Propranolol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-07-1510. Propranolol hidrocloruro 10 mg. Tabletas recubiertas.
- 1-10-08-1520. Propranolol hidrocloruro 40 mg. Tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:** Oral

- El propranolol se encuentra disponible como propranolol hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.
- Las tabletas de propranolol (liberación inmediata) se recomienda tomarlas antes de los alimentos y a la hora de acostarse.
- Si se va a suspender la terapia a largo plazo, reduzca la dosis gradualmente en un período de aproximadamente 2 semanas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría
- **Hipertensión** (Nota: Los betabloqueantes no se recomiendan como agentes antihipertensivos iniciales en niños):
  Niños y adolescentes ≤ 17 años:
  - **Inicial:** 1 a 2 mg/kg/día vía oral, administrado en 2 o 3 dosis divididas; titular hasta efecto; dosis máxima: 4 mg/kg/día hasta 640 mg/día.

- **Arritmias cardiacas:**
  - **Inicial:** 1.5 – 2 mg/kg día vía oral; titule la dosis hacia arriba según sea necesario hasta 16 mg/kg/día administrado en 4 dosis divididas hasta controlar la arritmia.
    - Pueden ser necesarias dosis > 4 mg/kg/día para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares.

- **Tratamiento de taquiarritmias en neonatos con tirotoxicosis**: 2 mg/kg/día vía oral administrado en 2 – 4 dosis divididas. Ocasionalmente, pueden ser necesario dosis altas.

Adultos
- **Hipertensión:** Inicialmente, 40 mg dos veces al día vía oral, solo o en combinación con un diurético.
  Los fabricantes establecen que la dosis usual efectiva es de 120 mg – 240 mg diarios. Algunos expertos establecen que el rango de dosis usual es de 80 – 160 mg

diarios, administrado en dos dosis divididas. Si no se mantiene una respuesta de presión arterial satisfactoria durante todo el día, pueden requerirse dosis más grandes o la administración en 3 dosis divididas diariamente
El efecto hipotensor completo usualmente es evidente dentro 2 – 3 semanas, pero el tiempo es variable.

- **Angina crónica estable:** Dosis usual es de 80 – 320 mg día vía oral administrado en 2 – 4 dosis divididas. Dosis que exceden los 320 mg diarios han sido recomendados cuando hay solamente una respuesta parcial a las dosis usuales.

- **Arritmias cardiacas:** 10 – 30 mg 3 o 4 veces al día vía oral.

- **Tratamiento complementario para feocromocitoma inoperable:** 30 mg día vía oral administrado en dosis divididas (en conjunto con un bloqueadoralfa adrenérgico).

- **Prevención de la migraña común:** Inicial, 80 mg al día vía oral administrada en dosis divididas.
  Gradualmente incremente la dosis hasta alcanzar la respuesta óptima; dosis usual efectiva es de 80 – 240 mg día.
  Suspenda si la respuesta es inadecuada después de 4 – 6 semanas; puede ser aconsejable un retiro gradual durante varias semanas.

- **Tremor esencial**,
  - **Terapia de rutina:** Inicial, 40 mg dos veces al día vía oral.
    - La respuesta es variable y la dosis debe ser individualizada; la supresión óptima del tremor usualmente se presenta con 120 -320 mg día administrada en 3 dosis divididas.
    - La supresión completa del tremor raramente se logra; dosis que exceden los 320 mg día no proveen beneficios adicionales sustanciales, pero están asociados con un incremento en los efectos adversos.
  - **Terapia intermitente:** 80 -120 mg como una dosis única 1 – 3 horas antes de la actividad planificada o el estrés anticipado asociado con el temblor.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** oral, casi completa.
- ***Biodisponibilidad:*** Aproximadamente el 25% alcanza la circulación sistémica debido al alto metabolismo de primer paso; la biodisponibilidad oral puede ser incrementada en niños con Síndrome de Down; los alimentos ricos en proteínas incrementan la biodisponibilidad en aproximadamente un 50%.
- ***Inicio de acción de las tabletas convencionales, efecto pico:*** 1 – 1.5 horas
- ***Duración de la acción (tabletas de liberación inmediata):*** 6 – 12 horas.

- ***Distribución*:** ampliamente distribuida en los tejidos del cuerpo incluidos los pulmones, hígado, riñones y corazón. Una porción de la dosis administrada vía oral es unida inmediatamente por el hígado. Cruza la placenta, la barrera hematoencefálica y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** > 90%
- ***TCmax*: *liberación inmediata: Adultos:*** 1 a 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Amplio efecto de primer paso, metabolizado hepáticamente a compuestos activos e inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - Tabletas de liberación inmediata: aproximadamente 4 horas.
  - Administración crónica de dosis terapéuticas usuales: 3.4 – 6 horas
  - Después de una dosis única: 2 – 3 horas.
- ***Excreción*:** Metabolitos son excretados principalmente en orina (96% a 99%). < 1% es excretado en orina como fármaco sin cambio.

— **Precauciones**
- **Insuficiencia cardiaca:** posible precipitación de la insuficiencia cardiaca. Evite uso en pacientes con insuficiencia cardiaca manifiesta.
- **Suspensión abrupta del tratamiento:** no se recomienda la suspensión abrupta de propanolol, ya que puede exacerbar los síntomas de angina o precipitar infarto de miocardio en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. Gradualmente disminuya la dosis en un periodo de aproximadamente dos semanas y monitoree cuidadosamente al paciente. Si la exacerbación de la angina se presenta o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, restituya el tratamiento lo más pronto posible; al menos temporalmente, e inicie medidas apropiadas para el manejo de la angina inestable.
- **Enfermedad broncoespástica:** Posible inhibición de la broncodilatación producida por catecolaminas endógenas. Posible incremente en la resistencia de la vía aérea y broncoespasmo, particularmente en pacientes con historia de asma.
  Utilizar con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo no alérgico (Ejemplo: bronquitis crónica, enfisema). Su utilización no está recomendada en pacientes con asma bronquial.
- **Tirotoxicosis:** Los signos de hipertiroidismo pueden ser enmascarados. Posible tormenta tiroidea si el tratamiento es suspendido en forma abrupta. Posible alteración de las pruebas de función tiroidea.

— **Insuficiencia renal:** No se requieren ajuste de dosis. Utilice con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** Utilice con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Angina pectoris, trastornos en la conducción atrioventricular, bradicardia, hipotensión, síncope.
- ***Dermatológico*:** Cambios en las uñas, dermatitis de contacto, prurito, brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Hiperglicemia, hiperkalemia, hiperlipidemia, hipoglicemia.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, estreñimiento, anorexia.
- ***Genitourinario*:** Oliguria (raro), proteinuria (raro)
- ***Hematológico*:** Trombocitopenia inmune, trombocitopenia
- ***Hepático*:** Incremento en la fosfatasa alcalina sérica, aumento en las transaminasas séricas.
- ***Renal*:** Aumento en el nitrógeno ureico en sangre.
- ***Respiratorio*:** broncoespasmo, disnea, sibilancias.
- ***Sistema nervioso central*:** Trastornos del sueño, fatiga, mareo, somnolencia, parestesia, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antipsicóticos (Ejemplo fenotiazidas):** Posible efecto aditivo hipotensor, especialmente con altas dosis de fenotiazidas.
- **Clorpromazina:** posible disminución del aclaramiento del propranolol.
- **Tioridazina:** Posible disminución del metabolismo de la tioridazina.
- **Haloperidol:** Posible hipotensión y paro cardiaco
- **Fluoxetina:** Posible disminución del metabolismo del propranolol.
- **Diuréticos:** Posible incremento del efecto hipotensor.
- **Cimetidina:** Posible disminución del aclaramiento del propranolol.
- **Teofilina:** Posible disminución del aclaramiento de la teofilina.

Efecto disminuido

- **Agentes simpaticomiméticos:** Posible antagonismo de los efectos estimulantes beta adrenérgicos.
- **Fármacos con efectos anticolinérgicos:** Posible antagonismo de los efectos bloqueadores beta adrenérgicos.
- **Antiácidos:** Posible disminución de la absorción del propranolol.
- **AINEs:** Posible disminución de los efectos hipotensivos del propranolol.

Otros

- **Fármacos antiarrítmicos (lidocaína, fenitoína, procainamida, quinidina, verapamilo):** Posible efecto cardiaco aditivo o antagonista y efectos tóxicos aditivos.
- **Levodopa:** Posible disminución de los efectos hipotensivos e inotrópicos positivos de la levodopa.

— **Contraindicaciones**

- Bradicardia sinusal.
- Bloqueo cardiaco mayor que primer grado.
- Shock cardiogénico.
- Síndrome de Raynaud.
- Hipertensión maligna.
- Asma bronquial.
- Terapia concomitante con tioridazida.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (a menos que sea secundaria a una taquiarritmia tratable con propranolol)

DIURÉTICOS

Acetazolamida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-09-0020. Acetazolamida 250 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Administrar con o sin alimentos. En caso de producirse malestar gástrico, administrar con alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (vía oral):
- **Diurético:** 5 mg/kg/dosis 1 vez al día o en días alternos.
- **Glaucoma:**
  - **Niños < 12 años (datos disponibles limitados); oral:** tabletas de liberación inmediata: 10 a 30 mg/kg/día administrado en dosis divididas cada 6 a 8 horas; dosis máxima 1 g/día.
  - **Niños ≥ 12 años y adolescentes; oral: (datos disponibles limitados):** 15 a 30 mg/kg/día administrado en dosis divididas cada 6 – 8 horas; dosis máxima: 1 g/día.

Adultos (oral, tabletas de liberación inmediata): vía oral:
- **Glaucoma de ángulo abierto:** 250 mg 1 a 4 veces al día.
- **Glaucoma secundario:** 250 mg cada 4 horas. Algunos pacientes responden a terapia a corto plazo con 250 mg dos veces al día.
- **Glaucoma de ángulo abierto agudo:** 250 mg cada 4 horas. Alternativamente, 250 mg dos veces al día o una dosis inicial de 500 mg seguido por 250 mg cada 4 horas.
- **Mal agudo de la montaña:** 500 mg a 1 g diario administrado en dosis dividida. Iniciar de 24-48 horas antes del ascenso; continuar por 48 horas mientras esté a gran altura o más si es necesario para el control de los síntomas.
- **Trastornos convulsivos:** 8 – 30 mg/kg/día administrado en dosis divididas.
  - **Rango usual de dosis:** 375 mg a 1 g día.
  - **Cuando es utilizado en conjunto con otros anticonvulsivantes:** Iniciar con 250 mg una vez al día e incrementar la dosis según sea necesario.
- **Tratamiento de edema secundario a insuficiencia cardiaca congestiva:** 250 – 375 mg (5 mg/kg) una vez al día en la mañana.
  - Si el paciente no pierde el líquido del edema después de la respuesta inicial, mantenga el medicamento por un día. Para evitar la pérdida del efecto

diurético, administre intermitentemente (en días alternos o por 2 días seguido por un día de descanso).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Inició de acción:*** 1 – 1.5 horas.
- ***Efecto pico:*** 2 a 4 horas.
- ***Duración de la acción:*** inhibición de la secreción del humor acuoso: 8 – 12 horas.
- ***Distribución*:** eritrocitos, riñones; barrera hematoencefálica, cruza la placenta. Se ha detectado en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 95%
- ***TCmax*:** 1 a 4 horas.
- ***Vida media:*** 2.4 a 5.8 horas.
- ***Excreción*:** Orina (70% - 100%) como fármaco sin cambio en 24 horas.

— **Precauciones**

- **Relacionadas a los efectos adversos:**
  - **Efectos en sistema nervioso central:** Puede producirse un deterioro del estado de alerta mental y / o coordinación física.
- **Relacionados con la enfermedad:**
  - **Diabetes:** Utilice con precaución en pacientes con prediabetes o diabetes mellitus; puede verse cambios en el control de glucosa.
  - **Insuficiencia hepática:** Utilice con precaución en pacientes con disfunción hepática; en cirrosis, evite trastornos en el balance de electrolitos y ácido/base que podrían llevar a encefalopatía hepática.
  - **Acidosis respiratoria:** Utilice con precaución en pacientes con acidosis respiratoria; puede empeorar la acidosis.

— **Insuficiencia renal:** Evitar uso en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo cirrosis, debido al riesgo de desarrollar encefalopatía hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Suspender la lactancia o el fármaco

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Rubor
- ***Dermatológico*:** Reacción alérgica en piel, fotosensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Desequilibrio en los electrolitos, retardo en el crecimiento (niños), hiperglicemia, hipoglicemia, hipokalemia, hiponatremia, acidosis metabólica.
- ***Gastrointestinal*:** Disminución en el apetito, diarrea, glicosuria, melena, náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Cristaluria, hematuria.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.
- ***Hepático*:** Pruebas de función hepática anormales, ictericia colestásica, necrosis hepática fulminante, insuficiencia hepática.
- ***Neuromuscular y esquelético*:**
- ***Oftálmico:*** Miopía.
- ***Ótico:*** Trastornos de la audición, tinitus.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia***.***
- ***Renal*:** Poliuria, falla renal.
- ***Sistema nervioso central*:** Ataxia, confusión, convulsiones, depresión, mareo, somnolencia, excitación, fatiga, parálisis flácida, cefalea, malestar, parestesia.
- ***Misceláneo*:** Fiebre**.**

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Anfetaminas:** disminución de la excreción urinaria de anfetaminas.
- **Ácido acetilsalicílico:** Incrementa riesgo de toxicidad.
- **Inhibidores de anhidrasa carbónica:** Efectos sistémicos aditivos
- **Glicósidos digitálicos:** Hipokalemia inducida por acetazolamida puede potenciar los efectos tóxicos de los digitálicos.
- **Antagonistas de ácido fólico:** Potencia el efecto antifolato.
- **Quinina:** Disminución en la excreción urinaria de quinina.
-

Efecto disminuido

- **Primidona:** Posible disminución de la concentración sérica de primidona y sus metabolitos; posible disminución del efecto anticonvulsivante.
- **Bicarbonato de sodio:** Incrementa el riesgo de cálculos renales.

Otros:

- **Agentes hipoglicemiantes orales:** puede interferir con la respuesta hipoglicémica.
- **Corticosteroides:** Posible incremento en la depleción de potasio.

— **Contraindicaciones**

- Insuficiencia hepática marcada.
- Concentraciones séricas bajas de sodio y/o potasio.
- Insuficiencia adrenocortical
- Acidosis hiperclorémica
- Insuficiencia renal
- Tratamiento a largo plazo de glaucoma de ángulo cerrado; además, el cierre del ángulo podría ocurrir lo que conllevaría a empeorar el glaucoma y ser enmascarado por una presión intraocular baja.
- Hipersensibilidad a la acetazolamida.

Espironolactona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-09-0650. Espironolactona 100 mg, tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, la administración consistente con o sin alimento es preferida para minimizar las fluctuaciones en la exposición al fármaco (los alimentos incrementas las concentraciones séricas pico y el área bajo la curva).
- Administrar como dosis única o en dosis divididas.

— **Indicaciones y dosificación (vía oral):**

Adultos

- **Edema:** Inicialmente, 100 mg día administrada como dosis única o en dos dosis divididas. Rango: 25 mg -200 mg/día.
  - Como monoterapia, administrar dosis inicial usual por $\geq$ 5días; si la respuesta es satisfactoria, titular hasta dosis óptima.
  - Si la respuesta no es satisfactoria después de 5 días de tratamiento, añada tiazida o un diurético de asa. No ajuste la dosis de espironolactona durante la terapia combinada con diuréticos.

- **Hipertensión:** Dosis inicial usual recomendada: 25 mg – 100 mg diarios como una dosis única o en dosis dividida. La dosis puede ser titulada a intervalos de 2 semanas. Dosis $>$ 100 mg diarios generalmente no proporcionan reducciones adicionales en la presión sanguínea.

- **Insuficiencia cardiaca:** Inicialmente, 25 mg una vez al día en pacientes con concentraciones séricas de potasio $\leq$ 5 mEq/L y tasa de filtración glomerular $>$ 50 mL/minuto/1.73m^2. Si es tolerado, puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día. Si la dosis de 25 mg/día no es tolerada (Ejemplo: desarrollo de hiperkalemia), puede disminuir la dosis a 25 mg día por medio.

- **Hiperaldosteronismo primario:**
  - **Tratamiento médico previo a adrenalectomía:** Pacientes con diagnóstico definitivo: 100 – 400 mg día antes de la cirugía.

- **Tratamiento de hiperaldosteronismo primario:** Utilizar la dosis más baja efectiva para terapia a largo plazo en pacientes considerados no aptos para cirugía.

- **Ascitis debido a cirrosis:**
  Generalmente es utilizado en combinación con furosemida, pero puede ser usado como monoterapia para pacientes con hipokalemia. Para la terapia combinada, la razón de dosis de espironolactona 100 mg a furosemida 40 mg generalmente debe ser mantenido, pero puede ser ajustada por anormalidades electrolíticas.

  Inicial: 100 mg una vez al día; titule cada 3 a 5 días basados en la respuesta y tolerabilidad; dosis máxima usual: 400 mg una vez al día. Para ascitis con volumen pequeño en pacientes quienes pesan $\leq$ 50 kg, algunos expertos recomiendan iniciar con dosis de 50 mg una vez al día.

- **Hipertensión (agente alternativo):**
  No está recomendado para el manejo inicial, pero puede ser considerado como terapia alternativa para hipertensión resistente en pacientes que no responden adecuadamente a terapia combinada con agentes preferidos.

  Inicial: 25 mg una vez al día, titular según sea necesario basados en la respuesta y tolerabilidad hasta 100 mg una vez al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Seguido de la administración oral, es bien absorbido
- ***Biodisponibilidad*:** $>$ 90%.
- ***Inició de acción:*** Gradual; efecto diurético máximo es alcanzado al tercer día.
- ***Duración:*** Diuresis persiste por 2-3 días después de suspender el tratamiento.
- ***Distribución*:** Extensa. Espironolactona y sus metabolitos cruzan la placenta. Canrenona es el principal metabolito, es distribuido en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** Espironolactona y canrenona: $>$ 90%.
- ***TCmax*: Espironolactona:** 2.6 horas. **Metabolito principal (canrenona):** 4.3 horas.
- ***Metabolismo*:** Rápidamente y extensamente metabolizado; canrenona y/o 7 α-tiometilespironolactona parecen ser los principales metabolitos activos. Sufre a deacetilación hepática, tiometilación e hidroxilación.
- ***Vida media*:** Espironolactona: 1-2 horas. Metabolitos: 10-35 horas dependiendo de la formulación.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina como metabolitos y en menor extensión en bilis.

— **Precauciones**
  - **Anormalidades metabólicas y en los electrolitos:** Adicional a la hiperkalemia, la espironolactona puede causar hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, alcalosis hiperclorémica e hiperglicemia.
    Alteraciones súbitas en los fluidos y en el balance de los electrolitos puede precipitar alteraciones en la función neurológica, empeoramiento de la encefalopatía hepática, y coma en pacientes con enfermedad hepática con cirrosis y ascitis.
  - **Tratamiento concomitante con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA):** El tratamiento combinada con espironolactona y los IECA se ha considerado relativamente contraindicado debido al potencial de desarrollar hiperkalemia severa e inhibición de la formación de aldosterona; sin embargo, estudios clínicos en pacientes con moderad
  - **Hiperkalemia:** Puede presentarse, el riesgo es incrementado en pacientes con insuficiencia renal, excesiva ingesta de potasio y pacientes tomando ciertos fármacos (Ejemplo: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos).
  - **Ginecomastia:** Puede ocurrir; el incremento en el riesgo está basado en la dosis y el inicio es variable (después de 1 a 2 meses a más de un año de terapia); usualmente reversible al suspender el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:**
  - Pacientes con insuficiencia cardiaca con:
    - Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) 30-50 mL/minuto/1.73 m^2: Inicialmente, 25 mg día por medio (recomendación del fabricante). Alternativamente, en pacientes con TFGe de 30-49 mL/(minuto/1.73m^2, dosis inicial de 12.5 mg una vez al día o día por medio; dosis de mantenimiento de 12.5 – 25 mg una vez al día (después de 4 semanas de tratamiento si las concentraciones séricas son $\leq$ 5 mEq/L).

— **Insuficiencia hepática:** Pacientes con cirrosis: utilizar la dosis inicial más baja y titular lentamente; iniciar tratamiento en el hospital.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Evitar el uso de espironolactona durante el embarazo, debido al riesgo potencia hacia el feto masculino debido a las propiedades antiandrogénicas del fármaco (El uso de la espironolactona durante el embarazo puede afectar la diferenciación del sexo de un feto masculino durante la embriogénesis).

— **Lactancia:** La espironolactona no está presente en leche materna; sin embargo, su principal metabolito (canrenona) ha sido detectado en leche materna en pequeñas cantidades que no son clínicamente relevantes.
Las recomendaciones anteriores de la Academia Americana de Pediatría clasificaron a la espironolactona como generalmente compatible con la lactancia. Sin embargo, de

acuerdo con los fabricantes, la decisión de mantener la lactancia materna durante la terapia debe tomar en consideración el riesgo de exposición al infante, los beneficios de la lactancia materna para el lactante y los beneficios del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Vasculitis.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, cloasma, brote maculopapular eritematoso, picazón, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Ginecomastia (9%), amenorrea, hiperuricemia asintomática, disminución en la libido, trastorno electrolítico, gota, hiperglicemia, hiperkalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipovolemia.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, diarrea, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Disfunción eréctil, mastalgia, sangrado postmenopáusico, menstruaciones irregulares.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Hepatotoxicidad.
- ***Inmunológico:*** Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Calambres en extremidades inferiores.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia.
- ***Renal*:** Insuficiencia renal.
- ***Sistema nervioso central*:** Ataxia, confusión, mareo, somnolencia, cefalea, letargia, dolor en el pezón.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de aldosterona, antagonistas de angiotensina II, diuréticos ahorradores de potasio, heparina, heparina de bajo peso molecular, suplementos a base de potasio y/o alimentos conteniendo potasio (Ejemplo: sustitutos de la sal), trimetoprima, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Incrementan el riesgo de hiperkalemia severa.
- **Barbitúricos, alcohol, agonistas opiáceos:** Potenciación de la hipotensión ortostática.
- **Aminoglucósidos:** Uso concomitante pueden empeorar la función renal.
- **Antihipertensivos, agentes hipotensores:** Efecto aditivo antihipertensivo.
- **Cisplatino:** Uso concomitante puede empeorar la función renal.
- **Litio:** Reduce al aclaramiento renal de litio; incrementa riesgo de toxicidad por litio.

Otros

- **Corticosteroides/ Hormona adrenocorticotrópica:** Posible depleción aditiva de electrolitos, especialmente potasio.

Efecto disminuido:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Posible disminución del efecto antihipertensivo y diurético,

— **Contraindicaciones**

- Hiperkalemia
- Enfermedad de Addison

Furosemida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-09-0790: Furosemida 40 mg. Tabletas
- 1-10-09-3940: Furosemida 20 mg. Solución Inyectable. Ampolla con 2 mL.
- 1-10-09-0785 (Z): Furosemida 5 mg. Tabletas *[Medicamento de la lista complementaria, nivel 2C para uso exclusivo de especialista en Pediatría).*

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- **Tabletas:** vía oral.
- **Solución inyectable:** Intravenosa, intramuscular.

— **Administración:** Oral**.**

- Administrar vía oral una (preferiblemente en la mañana) o dos veces al día.
- **Presentación pediátrica:** en la Institución se cuenta con Furosemida 5 mg tableta (en la Lista Complementaria-Z, adquisición local) para las unidades con nivel 2C. Prescripción por especialista en Pediatría.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (infantes, niños y adolescentes):
- **Edema:**
  - **Oral**: 2 mg/kg administrados como una dosis única. Si es necesario, aumentar la dosis en incrementos de 1 o 2 mg/kg cada 6-8 horas hasta un máximo de 6 mg/kg. Generalmente no es necesario exceder dosis individuales de 4 mg/kg o una frecuencia de dosificación de una o dos veces al día. Utilice la dosis mínima efectiva para terapia de mantenimiento.

  - **Intravenosa o intramuscular:** 1 mg/kg administrado como una dosis única IM o IV. Si es necesario para formas resistentes de edema, la dosis inicial puede ser incrementada en 1 mg/kg no más frecuente que cada 2 horas hasta que el efecto deseado haya sido obtenido o hasta una dosis máxima de 6 mg/kg. La respuesta adecuada usualmente es obtenida con una dosis individual parenteral de 1 mg/kg.
    Dosis máxima IV o IM: Máximo de 6 mg/kg en infantes y niños; no exceder 1 mg/kg/día en infantes prematuros.

- **Edema agudo de pulmón**
  - **Oral:** Inicialmente, 0.5 – 2 mg/kg administrado una o dos veces al día. Incremente la dosis si es necesario hasta un máximo de 6 mg/kg/día.

- **Intravenosa o intramuscular:** 1 mg/kg administrado como una dosis única IM o IV. Si es necesario para formas resistentes de edema, la dosis inicial puede ser incrementada en 1 mg/kg no más frecuente que cada 2 horas hasta que el efecto deseado haya sido obtenido o hasta una dosis máxima de 6 mg/kg. La respuesta adecuada usualmente es obtenida con una dosis individual parenteral de 1 mg/kg.

Adultos

- **Edema:**

  - **Oral:** 20 – 80 mg administrados como una sola dosis, preferiblemente en la mañana. Si es necesario, repetir la misma dosis 6 – 8 horas después o aumente la dosis en incrementos de 20 a 40 mg y administre a no más de 6 – 8 horas después de la última dosis hasta que la respuesta diurética (incluyendo pérdida de peso) sea obtenida. Puede titularse cuidadosamente hasta 600 mg diarios en casos graves.

    * La dosis efectiva puede administrarse una o dos veces al día a partir de entonces, o, en algunos casos, mediante administración intermitente durante 2 a 4 días consecutivos cada semana. La dosis puede ser reducida para terapia de mantenimiento.
    * Manejo de retención de fluidos (Ejemplo: edema) asociado a insuficiencia cardiaca, algunos expertos recomiendan iniciar furosemida a bajas dosis (Ejemplo: 20 – 40 mg una o dos veces al día) e incremente la dosis (máximo 600 mg día) hasta que la producción de orina aumente y el peso disminuya, generalmente 0.5 – 1 kg diario.

  - **Intravenosa o intramuscular:** 20 – 40 mg administrados en una sola inyección intramuscular o intravenosa. Si es necesario, repita la misma dosis 2 horas después o aumente la dosis a incrementos de 20 mg y administre no antes de cada 2 horas hasta que la respuesta diurética deseada sea obtenida. Las dosis efectivas pueden administrarse una o dos veces al día.

- **Edema agudo de pulmón:**

  - **Intravenoso**: 40 mg administrados mediante inyección intravenosa como una dosis única. Si es necesario, una dosis de 80 mg puede ser administrada 1 hora después de la dosis inicial.

- **Hipertensión:**
  - **Vía oral:** 40 mg dos veces al día. Si la presión arterial no es obtenida, considere añadir otros agentes antihipertensivos.

Algunos expertos establecen que el rango usual de dosificación es de 20 – 80 mg diarios, administrados en dos dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** 64%
- ***Inicio de la diuresis:***
  - ***Vía oral:*** Después de la administración oral el inicio de la diuresis ocurre 30 minutos a 1 hora; efecto máximo después de 1-2 horas.
  - ***Vía intravenosa:*** La diuresis ocurre dentro de 5 minutos y los picos 20 – 60 minutos.
  - ***Vía intramuscular:*** La diuresis se presenta un poco más tarde que en la administración intravenosa.
- ***Duración del efecto diurético:*** Persiste 6 – 8 horas después de la administración oral y aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta y se distribuye en leche.
- ***Unión* a proteínas:** 95% (principalmente albúmina)
- ***Metabolismo*:** Hepático.
- ***Vida media*:** Bifásico, vida media terminal aproximadamente 2 horas.
- ***Excreción*:** Orina por filtración glomerular y por secreción desde el túbulo proximal. Aproximadamente 50% de una dosis oral y el 80% de una dosis intravenosa o intramuscular son excretadas en orina dentro de 24 horas; 69% - 97% de esas cantidades son excretadas en las primeras 4 horas. El remanente del fármaco es eliminado por mecanismos no renales incluyendo degradación en el hígado y excreción en heces como fármaco sin cambio.

— **Precauciones**

- **Efectos hepáticos:** alteraciones súbitas del balance de electrolitos en pacientes con cirrosis puede precipitar a coma hepático; utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática y ascitis.
- Si se presenta incremento en azotemia y oliguria durante el tratamiento de la enfermedad renal progresiva severa, suspender tratamiento.
- **Ototoxicidad**: riesgo de tinitus, daño en la audición reversible o permanente se incrementa con la administración intravenosa o intramuscular, especialmente a dosis altas; después de una administración rápida en pacientes con daño severo en la función renal y/o en pacientes que reciben medicamentos ototóxicos.
- **Fotosensibilidad**: se puede presentar fotosensibilidad.
- **Uso pediátrico:** El riesgo de conducto arterioso persistente puede ser incrementado en neonatos prematuros con síndrome de distrés respiratorio quienes reciben furosemida durante la primera semana de vida.

— **Insuficiencia renal:** Utilizar con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** Utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** La furosemida se distribuye en leche materna. Utilizar con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión ortostática, tromboflebitis, vasculitis.
- ***Dermatológico*:** eritema, pustulosis exantemática generalizada aguda, prurito, fotosensibilidad en piel, brote cutáneo, síndrome Stevens-Johnson, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica.
- ***Endocrino* y metabólico:** Glicosuria, hiperglicemia, hiperuricemia, incremento en el colesterol sérico, incremento en los triglicéridos séricos.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, anorexia, constipación, diarrea, irritación gástrica, náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Espasmo en vejiga.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica.
- ***Hepático*:** Encefalopatía hepática, ictericia colestática intrahepática, enzimas hepáticas aumentadas.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Espasmos musculares, debilidad.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa.
- ***Ótico:*** Sordera, tinitus.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antihipertensivos:** efecto aditivo antihipertensivo, puede presentarse hipotensión ortostática.
- **Barbitúricos, narcóticos:** Puede agravar la hipotensión ortostática.
- **Hidrato de cloral:** Posible reacción caracterizada por diaforesis, rubor, hipertensión.
- **Fármacos que causan pérdida de potasio (Ejemplo, corticosteroides, corticotropina, anfotericina B):** Incremento efecto hipokalemia.
- **Litio:** reduce el aclaramiento renal de litio e incrementa el riesgo de toxicidad.
- **Fármacos ototóxicos (Ejemplo, antibióticos tipo aminoglucósidos):** Posible efecto ototóxico aditivo, especialmente en pacientes con daño en la función renal.
- **Agentes bloqueadores neuromusculares (ejemplo, atracurio besilato, tubocurarina hidrocloruro, norepinefrina):** Prolongación potencial del bloqueo neuromuscular.

Efecto disminuido

- **Anticonvulsivantes (Ejemplo: fenitoína, fenobarbital):** Posible reducción del efecto diurético.
- **Agentes antidiabéticos (Ejemplo, insulina, agentes orales):** Posible antagonismo del efecto hipoglicémico como resultado de hipokalemia.
- **Sucralfato:** Posible reducción del efecto natriurético e hipertensivo.

— **Contraindicaciones**

- Anuria
- Hipersensibilidad conocida a la furosemida o componentes de la formulación.

VASODILATADORES CORONARIOS Y ANTIANGINOSOS

Amlodipino

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-1220. Amlodipino 5 mg (como besilato de amlodipino). Tableta ó Cápsula.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación (oral):**
Disponible como amlodipino besilato; las dosis son expresadas en términos del amlodipino.

Pediatría
- **Hipertensión: Niños ≥ 6 años:** Dosis usual efectiva: 2.5 – 5 mg una vez al día.

Adultos
- **Hipertensión:** Panel de expertos JNC8 recomienda iniciar con dosis de 2.5 mg una vez al día y titular dosis objetivo de 10 mg una vez al día.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** 64% - 90%
- ***Duración del efecto:*** Efecto antihipertensivo del amlodipino persiste por al menos 24 horas después de la administración.
- ***Unión* a proteínas:** 93%.
- ***TCmax*:** 6 – 12 horas después de la administración oral.
- ***Metabolismo*:** Hepático (cerca 90%) a metabolitos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** Terminal:30 – 50 horas.
- ***Excreción*:** Orina como metabolitos (60%) y como fármaco sin cambio (10%).

— **Precauciones**
Relacionados a los efectos adversos:
- **Angina/infarto miocardio:** Con inicio del tratamiento o titulación de dosis de bloqueadores de los canales de calcio – dihidropiridina, se han reportado un incremento en los casos angina y/o infarto miocardio. La taquicardia refleja puede presentarse resultando en angina y/o infarto miocardio en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, especialmente en la ausencia de beta bloqueo concurrente.

- **Hipotensión:** Se puede presentar hipotensión sintomática particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa; hipotensión aguda al inicio es improbable debido al inicio gradual de la acción.
- **Edema periférico:** El edema periférico es el efecto adverso más común y se presenta entre 2-3 semanas de inicio del tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** En adultos:
- **Angina crónica estable (agente alternativo); angina vasoespástica:** Oral: inicial 5 mg una vez al día, titular lentamente en pacientes con insuficiencia hepática severa.
- **Hipertensión:** Oral: inicial: 2.5 mg una vea al día; titular lentamente en pacientes con insuficiencia hepática severa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Amlodipino se distribuye en leche materna. Los fabricantes recomiendan suspender la lactancia si el amlodipino es utilizado.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema periférico, palpitaciones, ruborización.
- ***Dermatológico*:** Prurito, brote en piel.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, dolor abdominal.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Calambres musculares, debilidad.
- ***Respiratorio*:** Edema pulmonar, disnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Fatiga, mareo, somnolencia, trastorno sexual masculino.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Antifúngicos del grupo azol (Ejemplo: itraconazol):** Posible incremento en la exposición a amlodipino.
- **Diltiazem:** Incremento en la exposición a amlodipino.
- **Simvastatina**: Incremento en la exposición a simvastatina.
- **Ciclosporina**: Aumento en las concentraciones de ciclosporina.
- **Tacrolimus**: Incremento en la exposición al tacrolimus, posiblemente independiente del genotipo CYP3A5.
- **Claritromicina**: Posiblemente incremento en la exposición a amlodipino.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a amlodipino.

Isosorbida dinitrato

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-10-1000. Isosorbida dinitrato 20 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral

— **Administración:**

- No administrar durante todo el día; permita un intervalo libre de nitrato 10 - 14 horas (productos de liberación inmediata). La administración menos frecuente de isosorbida dinitrato puede reducir el desarrollo de tolerancia el efecto antianginoso del fármaco.
  - Tabletas liberación inmediata: Por ejemplo: Para la dosificación dos veces al día, considere la administración a las 8 a.m. y a la 1 p.m. Para una dosificación diaria 3 veces, considere 8 AM, 1 PM y 6 PM.

- En caso de suspensión del tratamiento con isosorbida dinitrato, la dosis debe ser reducida gradualmente (Ejemplo: en un periodo de 1-2 semanas) para evitar las manifestaciones abstinencia por el retiro del fármaco.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis son dadas con base en la isosorbida dinitrato.

Adultos: Vía oral:
- **Angina (manejo profiláctico a largo plazo):**
  - **Inicial**: 5 – 20 mg administrado 2-3 veces al día.
  - **Mantenimiento**: 10 – 40 mg administrados 2 – 3 veces al día.
    Algunos pacientes pueden requerir dosis mayores.

— **Farmacocinética**
- ***Absorción*:** La isosorbida dinitrato es rápidamente (y casi completamente) absorbido desde el tracto gastrointestinal y la mucosa oral.
- ***Biodisponibilidad*:** 10 – 90% (muestra considerables variaciones, resultado del efecto de metabolismo de primer paso en el hígado), aumenta con la terapia crónica.
- ***Inicio de la acción:***
  - ***Antianginoso:*** ~1 hora.
  - ***Efectos hemodinámicos:*** Dentro 20 – 60 minutos.

- ***Duración del efecto:***
  - ***Antianginoso***: Hasta 8 horas.
  - ***Efectos hemodinámicos***: 4 – 6 horas.

- ***Distribución*:** V_d: 2 a 4 L/kg
- ***Unión* a proteínas:** x
- ***TCmax*:** x
- ***Metabolismo*:** Extensamente hepático a metabolitos activos conjugados (5 mononitrato y 2 mononitrato).
- ***Vida media de eliminación*:** Fármaco padre: ~1 hora; metabolitos (5 mononitrato: 5 horas, 2 mononitrato: 2 horas)
- ***Excreción*:** Una dosis única isosorbida dinitrato: 80 – 100% es excretado en orina dentro de 24 horas, principalmente como metabolitos.

— **Precauciones**

- **Inhibidores selectivos de fosfodiesterasa:** pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos orgánicos y nitritos, posiblemente resultando en hipotensión con amenaza a la vida y/o compromiso hemodinámico.

- **Efectos cardiovasculares:**
  - Se puede presentar hipotensión severa, particularmente en posición vertical con bajas dosis.
  - Precaución en depleción de volumen o hipotensión preexistente.
  - Bradicardia paradójica y exacerbación de angina pueden acompañar la hipotensión.

- **Tolerancia y dependencia:**
  - Tolerancia a efectos vasculares y antianginoso de los nitratos individuales y tolerancia cruzada entre los fármacos puede presentase con el uso prolongado y repetido.
  - El empleo de dosis intermitentes de nitratos (Ejemplo intervalos libres de nitrato 10-14 horas por día) puede minimizar o prevenir el desarrollo de tolerancia a los efectos antianginoso y hemodinámicos de estos fármacos.
  - Tomar en consideración la posibilidad de un incremento en la frecuencia y severidad de la angina durante los intervalos libres de nitrato.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas respecto a la necesidad de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se desconoce si la isosorbida dinitrado es distribuido en leche materna. Precaución en mujeres en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión, rebote hipertensión, síncope, angina pectoris. inestable.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea**.**

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antihipertensivos:** Posibilidad de efectos hipotensivos aditivos.
- **Fenotiazinas:** Posibilidad de efectos hipotensivos aditivos.
- **Inhibidores selectivos de fosfodiesterasa:** Sildenafilo y otros inhibidores selectivos de fosfodiesterasa (Ejemplo: tadafilo, vardenafilo) profundamente potencia el efecto vasodilatador (Ejemplo: Disminuye la presión sanguínea sistólica en $>$ 25 mm Hg) de nitratos orgánicos y nitritos (Ejemplo: nitroglicerina, isosorbida dinitrato y potenciar la hipotensión y/o compromiso hemodinámico con amenaza a la vida)

Efecto disminuido

- **Disopiramida:** Disopiramida puede reducir la eficacia de isosorbida dinitrato.
- **Alcaloides de la ergota (dihidroergotamina):** Dihidroergotamina puede contrarrestar el efecto vasodilatador del nitrato.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a isosorbida.
- Los fabricantes establecen que los inhibidores selectivos de fosfodiesterasa (PDE) (Ejemplo: sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) están contraindicados en pacientes que reciben nitratos.
- Isosorbida dinitrato está contraindicado en pacientes con shock o hipotensión marcada.

Nitroglicerina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-10-0810. Nitroglicerina 0,5 a 0,6 mg Tabletas sublinguales o Nitroglicerina lingual 0,4 mg / dosis. Solución en aerosol. Frasco con 11.2 gramos (11.2 mL) Solución de nitroglicerina en un vehículo adecuado con propelentes adecuados. Cada pulsación (spray) de 48 mg da una dosis de 0,4 mg de Nitroglicerina.

— **Sinónimo de nitroglicerina:** Trinitrato de glicerilo.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- **Tabletas**: Sublingual.
- **Frasco aerosol**: Lingual.

— **Administración:**

El paciente debe estar sentado inmediatamente después de la administración lingual, o sublingual de nitroglicerina.

Existe la posibilidad que la nitroglicerina lingual o sublingual pueda ser inadecuadamente absorbida resultando en una disminución en la eficacia, en pacientes que presentan resequedad en las membranas de las mucosas (Ejemplo: xerostomía).

- **Tableta para administración sublingual:**
  - No mastique, triture ni traque la tableta sublingual. Colocar debajo de la lengua y dejar que se disuelva.
  - Puede tomar un pequeño sorbo de agua antes de colocar la tableta debajo de la lengua para ayudar a la disolución.
  - Para prevenir la pérdida de la potencia del medicamento, mantener las tabletas en este envase. Cerrar el envase inmediatamente después de sacar el medicamento.

- **Aerosol o solución en spray para administración lingual:**
  - No agite el recipiente.
  - Antes del uso inicial, la bomba debe estar cebada.
  - Debe ser administrado sobre o debajo de la lengua y no debe ser inhalado. Cierre la boca inmediatamente después de la administración; no inhale el aerosol. No expectorar ni enjuagar la boca durante 5 a 10 minutos después de la administración.
  - Cada pulsación (spray) de 48 mg da una dosis de 0,4 mg de nitroglicerina.

— **Indicaciones y dosificación:**

Angina crónica estable. Alivio sintomático agudo y manejo profiláctico agudo:

- **Lingual:**
  - 1 o 2 pulsaciones (spray) (0.4 o 0.8 mg, respectivamente) como una solución lingual o aerosol al inicio de un ataque.
    Puede administrar "sprays" individuales adicionales a intervalos de aproximadamente cada 5 minutos, según sea necesario, si no se logra alivio después de los spray iniciales, no exceder de 3 pulsaciones (sprays) en un periodo de 15 minutos.
    Si el dolor persiste después de un total de 3 dosis en un periodo de 15 minutos, buscar atención médica inmediata.

  - Si se usa de manera profiláctica, puede administrarse entre 5 y 10 minutos antes de situaciones que puedan provocar ataques de angina.

- **Sublingual:**
  - Tabletas sublinguales 0.3 – 0.6 mg en el primer signo de un ataque agudo de angina. Si el alivio no es obtenido después de la primera dosis, puede dar dosis adicionales a intervalos de 5 minutos. Si el dolor persiste después de un total de 3 dosis dentro de un periodo de 15 minutos, o si el dolor es diferente de que el típicamente al que normalmente se experimenta, busque atención médica inmediata.

  - Si se usa de manera profiláctica, puede administrar una dosis de nitroglicerina (como tableta sublingual) 5 – 10 minutos antes participar en actividades que puedan provocar ataques de angina.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción:***
  - **Tableta sublingual:** 1 a 3 minutos.
  - **Spray translingual:** similar a la tableta sublingual.
- ***Efecto pico***:
  - ***Tableta sublingual:*** 5 minutos.
  - ***Spray translingual:*** 4 a 15 minutos.
- ***Duración:***
  - ***Tableta sublingual:*** Al menos 25 minutos.
  - ***Spray translingual:*** Similar a la tableta sublingual.
- ***Distribución*****:** V_d: ~3 L/kg.
- ***Unión* a proteínas:** 60%.

- ***Metabolismo*:** Extensivo efecto de primer paso; metabolizado hepáticamente a los metabolitos glicerol di y mononitrato vía enzima reductasa hepática; metabolismo subsecuente a glicerol y nitratos orgánicos; metabolismo no hepático también puede presentarse a través de los glóbulos rojos y las pareces vasculares.
- ***Vida media de eliminación*:** ~1 a 4 minutos.
- ***Excreción*:** Orina (como metabolitos inactivos).

— **Precauciones**

Efectos cardiovasculares

- Hipotensión severa, particularmente en posición vertical, puede presentarse aún con bajas dosis de nitroglicerina, particularmente en pacientes ancianos.
- Utilizar con precaución en pacientes con hipotensión preexistente o depleción de volumen.
- La bradicardia paradójica y la exacerbación de la angina pueden acompañar a la hipotensión.

Tolerancia y dependencia

- Puede presentarse tolerancia a los efectos vasculares y antianginosos de los nitratos individuales y tolerancia cruzada entre fármaco con el uso repetido y prolongada.
- Individualizar la dosis de los nitratos para minimizar el riesgo de tolerancia.
- Dosis intermitentes de los nitratos (Ejemplo, el uso de un intervalo libre de nitrato de 10 – 14 horas por día) ha sido utilizado en un intento de minimizar o prevenir el desarrollo de tolerancia a los efectos hemodinámicos y antianginosos de estos fármacos.
- Posible tolerancia cruzada a nitroglicerina sublingual durante el uso de nitratos a largo plazo.
- La dependencia a los nitratos es posible (documentado en exposiciones industriales diarias); se pueden presentar manifestaciones de abstinencia (Ejemplo, síntomas isquémicos, infarto del miocardio, muerte súbita).

— **Insuficiencia renal:** No son necesarios ajustes de dosis para insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No son necesarios ajustes de dosis para insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:**

- Tabletas sublinguales: B
- Aerosol lingual, solución lingual: C

— **Lactancia:** Se desconoce si la nitroglicerina se distribuye en leche materna. El bajo peso molecular de la nitroglicerina sugiere que puede ocurrir alguna distribución en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión (≤ 4%), síncope (≤ 4%), edema periférico (spray lingual ≤ 2%), bradicardia, exacerbación de angina pectoris, ruborización, hipotensión ortostática.
- ***Dermatológico*:** Diaforesis
- ***Endocrino* y metabólico:**
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal (spray lingual: ≤ 2%), vómito.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad (todas las formas sublinguales: ≤ 2%).
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Respiratorio*:** Disnea (≤ 2%), faringitis (spray lingual ≤ 2%), rinitis (spray lingual ≤ 2%).
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, mareo (> 2% a 6%), parestesia (> 2%).
- ***Misceláneo*:** Tolerancia al fármaco.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ácido acetilsalicílico:** altas dosis de ácido acetilsalicílico (1 g) pueden incrementar la exposición a la nitroglicerina y aumentos sus efectos vasodilatadores y hemodinámicos.
- **Fármacos antihipertensivos:** Posible efectos hipotensores aditivos.
- **Alcaloides de la ergota:** Dihidroergotamina puede contrarrestar el efecto vasodilatador coronario de los nitratos. Riesgo de precipitación de angina.
- **Nitritos:** Observar a los pacientes que reciben nitratos, concomitante con nitrito por posible efecto hipotensor aditivo.
- **Fenotiazinas:** Posible efecto hipotensor aditivo.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a nitroglicerina, otros nitratos o nitritos.
- Anemia grave
- Hipertensión intracraneal
- Uso concomitante con inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa (PDE) (Ejemplo: sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo).
- Uso concomitante con estimulantes del guanilato ciclasa (sGC) (Ejemplo: Riociguat)

AGENTES ANTICOAGULANTES, TROMBOLÍTICOS Y ANTIPLAQUETARIOS

Ácido acetilsalicílico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-11-0030. Ácido acetil salicílico 100 mg. Tabletas con o sin sabor agradable.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- Administrar con alimentos o con un vaso lleno de agua (240 mL) para minimizar el malestar gastrointestinal.
- En situaciones en las cuales se requiere un rápido inicio de acción (Ejemplo, tratamiento agudo de infarto del miocardio), haga que le paciente mastique la tableta.
- Preeclampsia (prevención): La administración como dosis nocturna puede ser más beneficiosa que la administración por la mañana.
- No use la preparación del ácido acetilsalicílico si hay presente un fuerte olor a vinagre**.**
- Los alimentos disminuyen la velocidad, pero no la extensión de la absorción; las concentraciones pico de ácido acetilsalicílico y salicilato pueden ser disminuidas.

— **Indicaciones y dosificación (oral):**
- Es importante tener presente que la presentación disponible en la LOM y en la Institución corresponde a ácido acetilsalicílico 100 mg tableta.

Adultos.

- **Ataques isquémicos transitorios y accidente cerebrovascular isquémico agudo.**
  - **Prevención secundaria, sin cardio embolismo o isquemia cerebral transitoria:** 75 mg – 100 mg día; continuar a largo plazo.

- **Enfermedad de la arteria coronaria e infarto del miocardio**
  - **Infarto del miocardio con elevación del ST (STEMI):** 162 – 325 mg tan pronto como el STEMI agudo sea sospechado, continuar indefinidamente a una dosis de 81 mg – 325 mg diarios.
    - Use juntamente con un antagonista de receptor P2Y12 (Ejemplo, clopidogrel).
- **Enfermedad de arteria coronaria e infarto del miocardio:**
  - **Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI):** 162 – 325 mg tan pronto como sea sospechado STEMI, continúe indefinidamente a dosis de 81 – 325 mg.

- Use juntamente con un antagonista de receptor P2Y12 (Ejemplo: clopidogrel).

- **Enfermedad arteria coronaria establecida:** 75 – 100 mg diarios recomendado por la American College Chest of Physicians; continúe indefinidamente.

- **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NTSTE):** American College of Cardiology y American Heart Association recomiendan una dosis inicial de 162 – 325 mg tan pronto como sea posible después de la presentación, al menos que este contraindicado. Continua con una dosis de mantenimiento de 81 mg – 325 mg.
  - Use juntamente con antagonista de receptor de P2Y12 (Ej. Clopidogrel).

- **Intervención percutánea coronaria (PCI) y cirugía de Bypass coronario:** En pacientes que ya reciben ácido acetilsalicílico: 81 – 325 mg iniciados ≥ 2 horas, y preferiblemente 24 horas, antes del procedimiento juntamente con un antagonista de receptor P2Y12.
  - **En pacientes que aún no reciben terapia a largo plazo con ácido acetil salicílico:** 325 mg día, iniciado ≥ 2 horas, preferiblemente 24 horas, previo a PCI junto con un antagonista de receptor P2Y12.
  - **Terapia de mantenimiento seguido PCI y colocación Stent (medicado o no medicado):** 75 – 162 mg diarios junto con un antagonista de receptor P2Y12.
  - **Bypass coronario:** Algunos fabricantes recomiendan 325 mg diarios, iniciando 6 horas después de la cirugía. La American Heart Association y American College of Cardiology Foundation recomiendan 100 – 325 mg, iniciados 6 horas después de la colocación del bypass coronario y continuado hasta por 1 año. Terapia a largo plazo después de 1 años, la American College of Chest Physicians recomienda ácido acetilsalicílico 75 – 100 mg diarios.

- **Enfermedad arterial periférica:**
  - **Prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad asintomática:** 75 – 100 mg diarios.
  - **Prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad sintomática:** 75 -100 mg diarios, continúe con terapia a largo plazo.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida; ácido acetilsalicílico y el salicilato se distribuyen en líquido sinovial. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:**
  - ***Ácido acetilsalicílico:*** 33%.

- ***Salicilato:*** 90 – 95% unido a concentraciones plasmáticas < 100 mcg/mL; 70 – 85% unido a concentraciones de 100 - 400 mcg/mL; 25 – 60% unido a concentraciones > 400 mcg/mL.

- ***TCmax*****:** 1 – 2 horas después de su administración (tabletas sin recubierta).
- ***Metabolismo*****:** Parcialmente hidrolizado a salicilato por las esterasas en la mucosa gástrica. El ácido acetilsalicílico no hidrolizado posteriormente se somete a hidrolisis por las esterasas principalmente en el hígado, pero también en plasma, eritrocitos y fluido sinovial.
- Las concentraciones plasmáticas son indetectables 1- 2 horas después de su administración.
- ***Vida media*****:**
  - ***Ácido acetilsalicílico:*** 15 – 20 minutos.
  - La vida media del salicilato aumenta con el incremento de las concentraciones plasmáticas de salicilato.
  - ***Salicilato*****:** 2 – 3 horas cuando el ácido acetilsalicílico es administrado a bajas dosis (325 mg).
  - ***Salicilato*****:** 15 – 30 horas cuando el ácido acetilsalicílico es administrado en altas dosis.
- ***Excreción*****:** Excretada en orina vía filtración glomerular y reabsorción tubular renal como salicilato y sus metabolitos. Excreción urinaria del salicilato es pH dependiente; como el pH de la orina aumenta de 5 a 8, la excreción urinaria de salicilato se incrementa mucho.

— **Precauciones**

- Debido al incremento en el riesgo de sangrado, evite la aspirina por ≥ 1 semana después de tonsilectomía o cirugía oral.
- Uso de alcohol a largo plazo (>3 bebidas alcohólicas diarias) está asociado con un incremento en el riesgo de sangrado inducido por ácido acetilsalicílico
- Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Esos efectos pueden ser particularmente importantes en pacientes con trastornos de sangrado heredados o adquiridos (Ejemplo: enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K).

— **Insuficiencia renal:** Uso como antiplaquetario: El fabricante recomienda evitar en pacientes con aclaramiento renal < 10 mL/minuto.

Sin embargo, en general, el beneficio del ácido acetilsalicílico en dosis bajas supera cualquier riesgo asociado con nefropatía u otros efectos adversos incluso en el contexto de insuficiencia renal grave; las dosis recomendadas de ácido acetilsalicílico no deben reducirse en ningún paciente con sospecha o enfermedad cardiovascular documentada u otra indicación antitrombótica.

En pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica o en diálisis, el National Kidney Foundation recomienda el uso de dosis antitrombóticas de ácido acetilsalicílico (es decir, 75 a 162 mg al día) para la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica o la prevención primaria de enfermedad aterosclerótica

— **Insuficiencia hepática:** Evite su uso en enfermedad hepática grave.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C (en el tercer trimestre: D)

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. No se recomienda su uso.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Arritmia cardiaca, edema, hipotensión, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Acidosis, deshidratación, hiperglicemia, hipoglicemia (niños).
- ***Gastrointestinal*:** Úlcera gastrointestinal (6% a 31%), úlcera duodenal, dispepsia, gastritis, erosión gastrointestinal, pirosis, náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Hemorragia posparto gestación prolongada, labor prolongada, proteinuria.
- ***Hematológico*:** Anemia, trastornos de la coagulación, anemia hemolítica, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Hepatitis (reversible), hepatotoxicidad, incremento en las transaminasas.
- ***Ótico*:** Pérdida de audición, tinitus.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** anafilaxia, angioedema.
- ***Renal*:** Incremento en el nitrógeno ureico sanguíneo, incremento creatinina sérica.
- ***Respiratorio*:** Asma, broncoespasmo, disnea, hiperventilación, edema laríngeo, taquipnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareo, fatiga, cefalea, hipertermia, insomnio, nerviosismo, síndrome de Reye.
- ***Misceláneo*:** Bajo peso al nacer.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Acidificantes de orina:** reducen el pH de la orina lo cual puede disminuir la excreción de salicilato.
- **Alcohol:** incrementa riesgo de sangrado.
- **Anticoagulantes (warfarina, heparina) :** incrementa riesgo de sangrado.
- **Hipoglicemiantes (Ejemplo: sulfonilureas):** incremento potencial del efecto hipoglicémico.
- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida):** Riesgo incrementado por toxicidad por salicilato.
- **Metotrexato:** Incrementa las concentraciones plasmáticas de metotrexato. La inhibición del aclaramiento renal de metotrexato puede llevar a toxicidad en médula ósea especialmente en pacientes geriátricos o pacientes con insuficiencia renal.

- **AINEs:** Mayor riesgo de sangrado, ulceración gastrointestinal, función renal disminuida, entre otras complicaciones.
  No hay evidencia consistente de que dosis bajas de ácido acetil salicílico mitiguen el mayor riesgo de eventos cardiovasculares serios con AINEs.
  Antagonismo (ibuprofeno, naproxeno) del efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria irreversible del ácido acetil salicílico.; puede limitar los efectos cardioprotectores del ácido acetilsalicílico.

Efecto disminuido

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):** ácido acetilsalicílico reduce la respuesta de la presión arterial a los IECA, reducido efecto hiponatrémico de los IECA y posible atenuación de las acciones hemodinámicas de los IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- **Agentes alcalinizantes:** Fármacos que aumentan el pH de la orina pueden incrementar la excreción de salicilato.
- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos:** ácido acetilsalicílico reduce la respuesta de la presión arterial a los agentes bloqueadores beta adrenérgicos. Potencial para retención de sales y fluidos.
- **Corticosteroides:** Disminución de las concentraciones de salicilato en plasma.
- **Diuréticos:** Posible reducción del efecto natriurético.
- **Tetraciclina:** Disminución de la absorción oral de tetraciclinas cuando es administrado con preparaciones de ácido acetilsalicílico conteniendo cationes divalentes o trivalentes.

— **Otros:**

- **Anticonvulsivantes:**
  - **Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede desplazar la fenitoína de los sitios de unión, posible disminución de las concentraciones de fenitoína, con incremento de la fracción libre.
  - **Ácido valproico:** el ácido acetilsalicílico puede desplazar el ácido valproico de los sitios de unión; posible incremento de las concentraciones de ácido valproico libre, posible incremento de riesgo de sangrado.
  - **Pirazinamida:** Posible prevención o reducción de la hiperuricemia asociada con pirazinamida.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico.
- Historia de asma, urticaria u otra reacción de hipersensibilidad precipitada por otros AINEs.
- Síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales.
- Niños y adolescentes con infecciones virales (con o sin fiebre) debido a la posibilidad de que la infección pueda estar asociada con un incremento en el Síndrome de Reye.

Estreptoquinasa

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-11-3792. Estreptoquinasa 1.500.000 UI Inyectable. Frasco ampolla. Polvo para inyección con o sin diluente, liofilizado. Contiene albúmina como estabilizador, no contiene preservantes. El diluente no contiene preservantes.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Infusión Intravenosa, Intraarterial.

— **Reconstitución:**
- Durante la reconstitución del medicamento, añada 5 mL de NaCl 0.9% o dextrosa 5%. Dirija la corriente de diluente contra el costado del vial. No agite el frasco con la estreptoquinasa; rodar suavemente el vial para mezclar el polvo seco y el diluyente. Intente reducir la espuma.
- Inspeccione el producto reconstituido por partículas o decoloración previo a la administración.

— **Administración:**

- **Administración intravenosa:**
  - **Infusión intravenosa:**
    - Retire todo el contenido de el frasco reconstituido.
    - **Para IM agudo (frasco con 1.5 millones U):** Diluya a un volumen total de 45 mL. Infusión intravenosa utilizando una bomba de infusión en un periodo de 60 minutos.

    - **Para trombosis o embolismo:** Diluya la solución 1.5 millones U reconstituida a un volumen total de 90 mL. Utilizando una bomba de infusión, infundir la dosis de carga en 30 minutos a una velocidad de 30 mL/hora. La dosis de mantenimiento debe ser infundida a una velocidad de 6 mL/hora.

— **Indicaciones y dosificación:**
A nivel institucional, en cumplimiento de lineamientos establecidos en circulares CCF-5280-11-13 y CCF-6021-12-13.
En todo caso, se debe iniciar el tratamiento en un periodo de tiempo que no supere las 8 horas de evolución.

ADULTOS

- **Administración sistémica:**
  - Infarto al miocardio transmural o con elevación del segmento ST.
  - Tromboembolismo pulmonar asociado con hipotensión (PAS $\leq$ 90 mm de Hg) pero sin riesgo de sangrado.
  - Trombosis venosa profunda iliofemoral con contraindicación a la trombólisis dirigida por catéter.
  - Oclusión o trombosis de vasos retinianos.

- **Administración local o trombólisis dirigida por catéter (para vascular periférico)**
  - Oclusión arterial aguda por trombosis.
  - Oclusión de cánula arteriovenosa.
  - Trombosis venosa profunda iliofemoral (flegmasía dolens) y axilosubclavia
  - Trombosis de Stents e injertos vasculares.
  - Embolia pulmonar masiva con hipotensión (PAS $\leq$ 90 mm de Hg) con contraindicación a la trombólisis sistémica.

- **En el contexto de terapia intensiva es permisible utilizar la estreptoquinasa, desde la perspectiva de uso compasional (fuera de indicaciones oficiales) en pacientes con trombosis de válvula mecánica, como primera línea en:**
  - Trombosis valvular protésica en lado derecho (tricúspide y pulmonar)
  - Trombosis valvular protésica lado izquierdo NYHA I y II
  - Los pacientes críticos con pocas probabilidades de sobrevivir la cirugía debido a comorbilidades o deterioro grave de función cardiaca importante antes de la trombosis válvula.
  - Situaciones en las que la cirugía no está disponible inmediatamente en el paciente no puede ser transferido.
  - Trombos pequeños con o sin ACV
  - Trombosis de menos de 0.8 cm^2 (medida de área) / 10 mm (medida lineal).

  La dosis que debe ser utilizada poniendo una infusión de estreptoquinasa 1.500.000 U en 60 minutos.

Esquemas de dosificación recomendados:

ADULTOS:

- **Tratamiento de infarto de miocardio con elevación ST (STEMI) debido a trombosis arteria coronaria:** 1.500.000 U por infusión intravenosa en 60 minutos.

- **Tratamiento de embolismo pulmonar agudo (EP), trombosis venosa profunda (TVP), o tromboembolismo arterial agudo:** Dosis de carga: 250.000 U, seguido por una infusión intravenosa de 100.000 U/hora. La infusión debe ser continuada por:
    - **TVP:** 72 horas.
    - **EP:** 24 horas.
    - **Tromboembolismo arterial:** 24 – 72 horas.

- **Trombosis retinal central:** Dosis de carga: 250.000 U, seguido por una infusión intravenosa de 100.000 U/hora. La infusión debe ser continuada por 12 horas

- **Para limpiar una cánula arteriovenosa total o parcialmente ocluida como alternativa a la revisión quirúrgica cuando no se puede lograr un flujo aceptable:**
    - **Dosis para cánula AV ocluida:** Instilación lenta 250.000 U de estreptoquinasa en 2 mL de solución cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5% en cada extremo ocluido de la cánula. Sujetar cada extremo por 2 horas. Observe al paciente por posibles reacciones adversas. Después de 2 horas, aspire cada extremo de la cánula y enjuague con solución cloruro de sodio 0.9%. Antes de iniciar el tratamiento con estreptoquinasa, debe hacerse un intento para despejar la cánula utilizando solución salina heparinizada. Si esto falla, permite que los efectos de cualquier anticoagulante previo al tratamiento disminuyan antes de comenzar la estreptoquinasa.

— **Farmacocinética**

- ***Inició de acción:*** Activación del plasminógeno ocurre casi inmediatamente; la actividad fibrinolítica pico en la sangre se presenta en ~ 20 minutos.
- ***Metabolismo*****:** Hepática, vía proteólisis.
- ***Vida media de eliminación*****:** 80 minutos.
- ***Excreción*****:** Orina (como péptidos); respuesta inmune (por anticuerpos circulantes y el sistema reticuloendotelial.)

— **Precauciones**

- Anafilaxia: reacciones anafilácticas pueden ocurrir. Suspenda inmediatamente la estreptoquinasa y aplique medidas de soporte.
- Arritmias: La trombólisis coronaria puede resultar en arritmias por reperfusión.
- Sangrado: Riesgo de sangrado está aumentado con el uso; ha sido reportada hemorragia fatal. Suspenda en caso de sangrado grave. El uso concomitante con anticoagulantes orales (INR > 1.3) está contraindicado.

- Hipotensión: con la infusión inicial puede presentarse hipotensión, taquicardia y/o bradicardia.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones disponibles en la literatura para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones disponibles en la literatura para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Contraindicado su uso en el embarazo.

— **Lactancia:** Contraindicado su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bradicardia, hipotensión
- ***Dermatológico*:** Prurito, urticaria
- ***Gastrointestinal*:** Sangrado gastrointestinal
- ***Hematológico*:** Sangrado, hematoma
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Shock anafiláctico, reacciones anafilactoides, angioedema, formación de anticuerpos
- ***Respiratorio*:** Broncoespasmo
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea
- ***Misceláneo*:** Fiebre, Síndrome de Guillain-Barre

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Abciximab:** incrementa el riesgo de sangrado.
- **Antitrombina III:** Mayor riesgo de sangrado se ha visto en pacientes que reciben agentes trombolíticos y anticoagulantes.
- **Globulina antitimocítica:** mayor riesgo de sangrado puede ocurrir cuando agentes trombolíticos son utilizados después estos agentes.
- **Apixaban:** Incrementa riesgo de sangrado.
- **Argatroban:** incrementa riesgo de sangrado.
- **Ácido acetil salicílico:** incrementa riesgo de sangrado.
- **Subsalicilato de bismuto, salicilato de magnesio, salicilatos:** uso concomitante de agentes trombolíticos y salicilatos puede además incrementar el riesgo de sangrado grave.
- **Clorambucilo:** incrementa riesgo de sangrado.

- **Clopidogrel:** Concomitante administración de inhibidores plaquetarios y agentes trombolíticos podrían teóricamente resultar en un incremento de riesgo de sangrado debido a los efectos farmacodinámicos aditivos.
- **Danazol:** puede disminuir la síntesis hepática de los factores procoagulantes, incrementando la posibilidad de sangrado cuando es utilizado con agentes trombolíticos.
- **Desvenlafaxina:** La agregación plaquetaria puede ser dañada por los inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina debido a la depleción de serotonina en las plaquetas, posiblemente incrementando el riesgo de las complicaciones por sangrado (Ej. Sangrado gastrointestinal, equimosis, epistaxis, hematomas, petequias, hemorragia) en pacientes recibiendo agentes trombolíticos.
- **Enoxaparina:** incrementa riesgo de sangrado.
- **Análogos de folato:** debido a los efectos trombocitopénicos de los análogos de folato, cuando son utilizados como agentes antineoplásicos, puede ser visto un riesgo aditivo de sangrado en pacientes que reciben agentes trombolíticos.
- **Heparina:** incrementa riesgo de sangrado.
- **AINEs:** Los AINEs pueden causar sangrado gastrointestinal, inhibición de la agregación plaquetaria, prolongación del tiempo de sangrado, esos efectos farmacodinámicos pueden ser incrementados cuando son administrados a pacientes que reciben agentes trombolíticos.
- **Inhibidores de trombina:** efecto aditivo de sangrado.
- **Tinzaparina:** efecto aditivo de sangrado.
- **Warfarina:** basado en la farmacología de la warfarina, otros agentes trombolíticos podrían causar un riesgo aditivo de sangrado cuando se administran concomitante con warfarina.

— **Contraindicaciones**

- Accidente cerebrovascular
- Aneurisma.
- Arritmias cardiacas
- Embarazo.
- Endocarditis
- Enfermedad cardiaca
- Enfermedad cerebrovascular
- Fibrilación atrial
- Flutter atrial
- Hipersensibilidad a estreptoquinasa
- Infección
- Inyecciones intramusculares
- Lactancia
- Malformación anteriovenosa
- Retinopatía diabética
- Sangrado
- Sangrado gastrointestinal

- Sangrado intracraneal
- Terapia anticoagulante
- Tromboflebitis
- Tumor cerebral
- Úlcera péptica

Warfarina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-11-1758. Warfarina sódica 1 mg. Tableta.
- 1-10-11-1760. Warfarina sódica 5 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- Administre como una dosis única diaria.
- Administre a la misma hora cada día, con alimentos o con el estómago vacío.
- Cuando la warfarina está indicada para el tratamiento de seguimiento después del tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral (por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular [HBPM]), terapia superpuesta con anticoagulante parenteral y warfarina hasta que se obtenga una anticoagulación oral adecuada según lo indicado por el monitoreo con el INR. Los fabricantes recomiendan que la heparina y la warfarina se utilicen simultáneamente durante 4-5 días hasta que se haya logrado el INR deseado.
- **Alimentos:** disminuyen la velocidad, pero no la extensión, de la absorción, en la presencia de alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
- **Recomendaciones generales:**
  - La warfarina se encuentra disponible como warfarina sódica y las dosis son expresadas en términos de la warfarina sódica.
  - Individualice cuidadosamente la dosis basándose en los hallazgos de laboratorio (Ejemplo: INR). Determine la dosis óptima y la duración del tratamiento de acuerdo con la condición clínica a ser tratada.
  - Ajuste la dosis en pequeños incrementos y cuidadosamente monitoree la respuesta del paciente.
  - La administración de dosis de carga (Ejemplo $>$ 10 mg) no son recomendadas, posible incremento en el riesgo de hemorragia y necrosis.
  - Factores tales como terapia concomitante con otros fármacos o dieta o suplementos naturales o hierbas, cambios en la dieta, medio ambiente (clima caliente prolongado), estado físico, variaciones genéticas en el metabolismo de la warfarina y/o sensibilidad puede alterar la respuesta individual a la terapia con warfarina.

- **Monitoreo de la terapia mediante laboratorio:**
  - Determine el INR regularmente en todos los pacientes que usan warfarina. Monitoree INR diariamente después de iniciar el tratamiento hasta que se

estabilice en el rango terapéutico. La frecuencia de las determinaciones subsecuentes de INR están basados en criterio médico y respuesta del paciente. Generalmente 1 – 4 semanas.

- En pacientes con INR consistentemente estable, ACCP ha sugerido realizar prueba de INR a intervalos de hasta 12 semanas.

Adultos (vía oral):

- **Trombosis venosa profunda (TVP) y PE:** Ajusta la dosis hasta alcanzar y mantener un INR de 2.5 (rango 2 – 3).
  - **Pacientes con TVP y PE provocado por cirugía u otro factor de riesgo transitorio:** ACCP establece que 3 meses de anticoagulación usualmente es suficiente.
  - **Pacientes con evento tromboembólico (idiopático) no provocado:** Continúe terapia anticoagulante por ≥ 3 meses, evalúe riesgo vs beneficio de extender la terapia. En general, la terapia anticoagulante extendida es recomendada en pacientes con bajo riesgo de sangrado.
  - **Pacientes con TVP aguda de extremidad superior involucrando axila o venas proximales:** Continúe el tratamiento por ≥ 3 meses. Si TVP en extremidad superior está asociada con catéter venoso proximal, continua la anticoagulación siempre que el catéter permanezca colocado; si el catéter es removido, 3 meses de anticoagulación son suficientes.

- **Prevención de TVP y PE:**
  - **Reemplazo de cadera, reemplazo de rodilla, cirugía por fractura de cadera:** Ajuste INR a un rango 2 – 3
    - ACCP recomienda continuar tromboprofilaxis por al menos 10 – 14 días, y posiblemente hasta por 35 días post cirugía.

  - **Embolismo asociado con enfermedad cardiaca valvular:** Pacientes con enfermedad reumática de la válvula mitral y fibrilación atrial concurrente, trombo atrial izquierdo, o historia de embolismo sistémico: Mantener un INR de 2.5 (rango 2 – 3).

- **Tromboembolismo asociado con válvulas cardiacas protésicas:**
  - **Profilaxis:** En general el punto de INR sugerido es de 2.5 (rango 2-3) en pacientes con una válvula aórtica mecánica; INR de 3 (rango 2.5 – 3.5) recomendando en aquellos con una válvula mitral mecánica. Mayor intensidad de anticoagulación también se puede considerar en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas en posiciones aórticas y mitrales.
    - **Pacientes con válvula cardiaca mecánica en cualquier posición:** Se requiere anticoagulación oral a largo plazo. ACCP recomienda añadir un agente antiplaquetario tal como ácido acetilsalicílico a bajas dosis (Ejemplo 50 – 100 mg diarios) a la terapia con warfarina en pacientes con bajo riesgo de sangrado.

- **Pacientes con válvulas mitrales bioprotésicas:** Se sugiere terapia con warfarina ≥ 3 meses después de la inserción de la válvula; después de 3 meses, puede ser cambiado a terapia con ácido acetilsalicílico, siempre que el paciente esté en el ritmo sinusal normal.
- **Pacientes con válvulas cardíacas bioprotésicas y factores de riesgo adicionales de tromboembolismo (p. ej., fibrilación auricular, tromboembolismo previo, disfunción ventricular izquierda, estados hipercoagulables):** El tratamiento con warfarina a largo plazo puede estar justificado; puede considerar agregar terapia con ácido acetilsalicílico.

- **Infarto de miocardio sin elevación ST (STEMI):**
  - **Prevención secundaria:** Pacientes con alto riesgo de embolismo pulmonar o sistémico (Ejemplo: antecedentes STEMI anterior, historia de tromboembolismo previo, trombo intracardiaco, fibrilación auricular, o insuficiencia cardiaca sustancial): Warfarina largo plazo (≥ 3 meses) (INR 2 – 3) y terapia con ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg diarios) recomendado seguido de STEMI agudo.

- **Tromboembolismo cerebral:**
  - **Prevención secundaria:** Pacientes con ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular simultanea: Mantener el INR objetivo de 2,5 (rango 2–3) a largo plazo, siempre que no existan contraindicaciones para el tratamiento.
    - **Pacientes con riesgo recurrente de accidente cerebrovascular de otros orígenes cardiacos (Ejemplo: infarto de miocardio anterior y trombo ventricular izquierdo):** ACCP recomienda anticoagulación con warfarina para mantener INR 2 – 3 juntamente con bajas dosis de ácido acetilsalicílico; el adicionar clopidogrel es recomendado en pacientes seleccionados.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Warfarina es completamente absorbido después de su administración oral.
- ***Inicio:*** La síntesis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K es afectada poco después de la absorción (Ejemplo: dentro de 24 horas). La depleción de los factores de la coagulación circulante funcional debe ocurrir antes de que los efectos terapéuticos del fármaco lleguen a ser aparentes.
- ***Duración:*** 2 – 5 días después de la primera dosis.
- ***Distribución*:** Volumen aparente de distribución es cerca de 0.14 L/kg. Cruza la barrera placentaria; sin embargo, el fármaco no ha sido detectado en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** Aproximadamente 99%.
- ***TCmax*:** 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Casi completamente en hígado. Principalmente por CYP2C9, CYP2C19, 2C8, 2C18, 1 A2, y 3 A4 involucrado en una menor extensión.

- ***Vida media*:** Rangos efectivos de vida media 40 horas (rango 20 – 60 horas)
- ***Excreción*:** Excretado principalmente en orina como metabolitos y en menor extensión en la bilis.

— **Precauciones**
- **Hemorragia:**
  - Posible hemorragia masiva del tracto gastrointestinal, médula espinal, genitourinario, cerebral, pericardio, pulmonar, adrenal o hepático.
  - Riesgo aumentado de hemorragia postoperatoria asociada con un PTT_a >50 segundos aun si PT/INR están en un rango considerado.
- **Necrosis titular:** Raramente, posible necrosis potencialmente fatal o gangrena en piel u otros tejidos. Aparece de inicio temprano (Ejemplo 1-10 días) después de iniciar el tratamiento principalmente en sitio de tejido graso (Ejemplo: abdomen, mama, nalgas, muslos. Riesgo aumentado en pacientes con deficiencias clínicas, familiares, hereditarias de proteína C o su cofactor proteína S.
- **Síndrome de dedos morados y micro embolización por colesterol:** Síndrome de dedos púrpuras puede ser resultado de un posible aumento en la liberación de fragmentos de placa ateromatosa desde micro embolias sistémicas de colesterol.
- **Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:** Posible teratogenicidad, hemorragia fetal o neonatal y muerte intrauterina. Detectable en plasma fetal en concentraciones aproximada a las maternas.
- **Factores que influyen en la respuesta:** Posible respuesta anticoagulante aumentada (incremento PT/INR y riesgo de hemorragia) debido a deficiencia de vitamina K, escorbuto, malnutrición, caquexia, tamaño corporal pequeño, disfunción hepática, daño renal de moderado a severo, fiebre, hipertiroidismo, enfermedad infecciosa, carcinoma, enfermedad del colágeno, insuficiencia cardiaca, diarrea, obstrucción biliar, vejez, debilidad, trastornos menstruales, menstruación, terapia de radiación, hipoprotrombinemia inicial, aclaramiento disminuido de Warfarina como un resultado de las variaciones en genes responsables del metabolismo de Warfarina.
- **Posible respuesta disminuida (PT/INR disminuido) debido a:** un incremento en la ingesta o absorción gastrointestinal de vitamina K, diabetes mellitus, edema, hiperlipidemia, hipotiroidismo y carcinoma visceral.

— **Insuficiencia renal:** Respuesta aumentada al anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Sopesar riesgo vs beneficio de la terapia anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa.

— **Insuficiencia hepática:** Respuesta aumentada al anticoagulante debido a síntesis disminuida de factores de la coagulación y metabolismo disminuido de Warfarina. Sopesar riesgo vs benefició de terapia anticoagulante en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Datos limitados refieren que la warfarina no se distribuye en leche materna o es detectable en plasma de mujeres lactando; en algunos infantes han sido reportados PT/INR prolongados, pero anormalidades sustanciales en la coagulación no han sido observados. Sin embargo, los fabricantes establecen tener cuidado.
De acuerdo con la American College of Chest Physicians (ACCP), la Warfarina puede ser utilizado en mujeres que desean amamantar a sus infantes.
Los neonatos son particularmente sensitivos a los efectos de la Warfarina como un resultado de la deficiencia de vitamina K. Monitorear a los infantes en riesgo de sangrado con pruebas de coagulación y evaluar el estado de vitamina K antes de la lactancia.

— **Reacciones adversas**
El sangrado es el principal efecto adverso de la Warfarina. Hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. Riesgo es dependiente de múltiples variables, incluyendo la intensidad de la anticoagulación y la susceptibilidad del paciente.

- ***Cardiovascular*:** Síndrome de dedo morado, vasculitis, micro embolia sistémica de colesterol.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, dermatitis, prurito, necrosis en piel, urticaria, erupción ampollosa.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, diarrea, disgeusia, náusea, vómito, distensión.
- ***Hematológico*:** Hemorragia mayor (≤ 5%, INR 2.5 a 4.0 generalmente asociado con más sangrado), hemorragia menor.
- ***Hepático*:** Hepatitis.
- ***Sistema nervioso central*:** Escalofríos.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Fármacos que incrementan el riesgo de sangrado:**
  - Posible aumento de riesgo de sangrado con uso conjunto de agentes antiplaquetarios, AINEs, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), y anticoagulantes diferentes a warfarina:

CLASE	FÁRMACO ESPECÍFICO
Anticoagulantes	Argatroban,dabigatran, bivalirudina, heparina
Antiplaquetarios	Ácido acetilsalicílico, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina
AINEs	Celecoxib, diclofenaco, fenoprofeno, diflunisal, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, Ketorolaco, naproxeno, piroxicam, sulindaco
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Desvenlafaxina, venlafaxina, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

- **Fármacos que podrían incrementar la respuesta a los derivados de cumarina (Ejemplo: Warfarina):**

Acetaminofén	Fluoxetina	Propiltiouracilo
Alcohol (Intoxicación Aguda) [Evitar Uso Conjunto)	Fluoroquinolonas	Quinidina
Alopurinol	Flutamida	Quinina
Ácido Aminosalicílico	Fluvastatina	Rabeprazol (Evitar Uso Conjunto)
Esteroides Anabólicos	Fluvoxamina	Salicilatos
Argatroban	Gefitinib	Sertralina
Ácido Acetil Salicílico	Gemfibrozilo	Estreptoquinasa
Atenolol	Glucagón	Sulfinpirazona
Atorvastatina	Ibuprofeno	Sulfonamidas
Azitromicina	Indometacina	Sulindaco
Capecitabina	Vacuna Virus Influenza	Tamoxifeno
Cefixima	Isoniazida	Tetraciclina Tiazidas
Celecoxib	Ketoprofeno	Fármacos P/ Tiroides
Hidrato De Cloral	Lansoprazol	Tramadol
Cloranfenicol	Lovastatina	Antidepresivos Tricíclicos
Cimetidina	Meclofenamato	Uroquinasa (evitar uso conjunto)
Cisaprida	Ácido Mefenámico	Valdecoxib
Trimetorprim + Sulfametoxazol	Metiltiouracilo	Vitamina E
Danazol	Miconazol	Zafirlukast
Diazóxido	Metronidazol (Evitar Uso Conjunto)	Zileuton
Diflunisal	Ácido Nalidíxico	Alopurinol
Eritromicina	Neomicina (Oral)	Pravastatina
Esomeprazol	Pantoprazol	Propafenona
Ácido Etacrínico	Pentoxifilina	Fenofibrato
Ezetimiba	Fenilbutazona	Fenoprofeno sódico

Efecto disminuido

- **Fármacos que podrían disminuir la respuesta a derivados de cumarina (Ejemplo: Warfarina):**

Alcohol (Alcoholismo Crónico) [Evitar Uso Conjunto]	Glutetimida	Espironolactona
Atorvastatina	Griseofulvina	Sucralfato
Barbitúricos (Evitar uso conjunto)	Mercaptopurina	Trazodona
Carbamazepina	Nafcilina Anticonceptivos orales conteniendo estrógeno	Vitamina K
Clozapina	Pravastatina	Raloxifeno
Corticosteroides	Corticotropina	Rifampicina

Otros:

- **Fármacos que afectan las enzimas microsomales hepáticas:**

Interacción farmacocinética potencial con inhibidores o inductores de CYP2C9, 1 A2 o 3 A4 (aumentada la exposición a Warfarina con uso concomitante con inhibidores; disminuida exposición a warfarina con uso concomitante con inductores). Monitorear de cerca INR en pacientes quienes inician, descontinúan o cambios de dosis de esos fármacos concomitantes.

Interacciones CYP con warfarina, entre las más importantes (lista no exhaustiva)**:**

ENZIMA	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP2C9	Amiodarona	Aprepitant
	Capecitabina	Bosentan
	Trimetorprim + sulfametoxazol	Carbamazepina
	Etravirina	Fenobarbital
	Fluconazol	Rifampicina
	Fluvastatina	
	Fluvoxamina	
	Metronidazol	
	Miconazol	
	Oxandrolona	
	Sulfinpirazona	
	Tigeciclina	
	Voriconazol	
	Zafirlukast	

ENZIMA	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP3A4	Alprazolam	Amprenavir
	Amiodarona	Aprepitant
	Amlodipina	Bosentan
	Amprenavir	Carbamazepina
	Aprepitant	Efavirenz
	Atorvastatina	Modafinil
	Atazanavir	Nafcilina
	Bicalutamida	Fenitoína
	Cilostazol	Pioglitazona
	Cimetidina	Prednisolona
	Ciprofloxacino	Rifampicina
	Claritromicina	
	Darunavir/ritonavir	
	Diltiazem	
	Eritromicina	
	Fluconazol	
	Fluoxetina	
	Fluvoxamina	
	Fosamprenavir	
	Imatinib	
	Indinavir	
	Isoniazida	
	Itraconazol	
	Ketoconazol	
	Lopinavir/ritonavir	
	Nelfinavir	
	Nilotinib	
	Anticonceptivos orales	
	Ranitidina	
	Ritonavir	
	Saquinavir	
	Voriconazol	

ENZIMA	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP1A2	Aciclovir	Montelukast
	Alopurinol	Omeprazol
	Cafeína	Fenobarbital
	Cimetidina	Fenitoína
	Ciprofloxacino	
	Disulfiram	
	Enoxaparina	
	Famotidina	
	Fluvoxamina	
	Metoxaleno	
	Norfloxacino	
	Anticonceptivos orales	
	Propafenona	
	Propranolol	
	Terbinafina	
	Tiabendazol	
	Ticlopidina	
	Verapamilo	
	Zileuton	

Contraindicaciones

- Embarazo
- Discrasias sanguíneas o tendencias hemorrágicas.
- Cirugía reciente o contemplada de ojo, cerebro, medula espinal
- Cirugía traumática resultado de heridas quirúrgicas abiertas recientes o contempladas.
- Ulceración activa o sangrado gastrointestinal, respiratoria o del tracto genitourinario.
- Hemorragia cerebrovascular
- Aneurisma (Cerebral, aorta)
- Pericarditis
- Endocarditis bacteriana
- Eclampsia, preeclampsia, o amenaza de aborto
- Punción lumbar u otro procedimiento diagnóstico o terapéutico con potencial para sangrado no controlado.
- Anestesia con bloqueo lumbar o regional mayor.
- Hipertensión severa, no controlada o maligna.
- Pacientes no supervisados con alcoholismo, senilidad o psicosis u otro con falta de cooperación.
- Inadecuado acceso a laboratorio para monitoreo de anticoagulación.
- Hipersensibilidad conocida a Warfarina u otro ingrediente en la formulación.

HEMOSTÁTICOS

Fitomenadiona (Vitamina K_1)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-12-3880. Fitomenadiona 10 mg/mL. Ampolla con 1 mL.
- 1-10-12-3870. Fitomenadiona 1 mg. Inyectable. Ampolla con 0.5 mL o 1 mL o Fitomenadiona 2 mg/0.2 mL. Inyectable. Ampolla con 0.2 mL.
- Sinónimos: Fitonadiona, Vitamina K_1

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- **1-10-12-3880:** Intramuscular, intravenosa (Se puede aceptar en forma adicional la vía subcutánea).
- **1-10-12-3870.** Intramuscular (se puede aceptar en forma adicional además la intravenosa y/o subcutánea).

— **Administración:**

- La ruta de administración depende de la severidad de la deficiencia de protrombina y el riesgo asociado con la administración de cada ruta.
- Los fabricantes establecen que la administración subcutánea es preferida debido al riesgo de administración intravenosa o intramuscular. Sin embargo, efectos impredecibles y/o retardado han sido reportados con la vía de administración subcutánea.
- American College of Chest Physicians (ACCP) y otros clínicos recomiendan la administración de fitonadiona vía intravenosa para el sangrado relacionado con anticoagulantes en situaciones de emergencia debido a su aparición más rápida de efecto; estos médicos recomiendan evitar la administración subcutánea.
- En el caso de pacientes pediátricos, verificar la presentación de fitomenadiona con la concentración apropiada a utilizar.
- **Subcutánea**: administrar sin diluir.
- **Intramuscular**: administrar sin diluir.
- **Intravenosa:**
  - **Dilución**:
    - Diluya la fitomenadiona inyección con NaCl 0.9%, dextrosa 5% o dextrosa 5% en NaCl 0.9% antes de la infusión intravenosa; NO USE otros diluentes que pudieran contener alcohol bencílico.
    - Las fitonadiona diluida debe ser protegida inmediatamente de la luz.
    - Administre intravenoso inmediatamente después de la dilución y descarte cualquier porción no utilizada.
  - **Velocidad de administración:** Inyecte intravenoso muy lentamente en un tiempo no menor 15 a 30 minuto, a una velocidad ≤ 1 mg/minuto. (Velocidad máxima de infusión: 1 mg/minuto).

— **Indicaciones y dosificación:**

La dosis frecuencia de administración y duración del tratamiento depende de la severidad de la deficiencia de protrombina y la respuesta del paciente; utilizar la dosis más baja efectiva.

El efecto coagulante no es inmediato después de la administración parenteral; la mejoría medible en INR generalmente ocurre después de un mínimo de 1-2 horas.

Pediatría

- **Enfermedad hemorrágica neonatal (hemorragia por deficiencia de vitamina K):**
  - **Profilaxis:** 0.5 – 1 mg intramuscular x 1 dosis dentro de la hora siguiente al parto. Para recién nacidos prematuros < 1 kg de peso al nacer, usar 0.3 -0.5/kg x 1 dosis.
  - **Tratamiento:** 1 – 2 mg/24 horas intramuscular/subcutáneo/intravenoso.

Adultos

- **Hipoprotrombinemia causada por anticoagulantes antagonistas de vitamina K:**
  - **Intravenosa, intramuscular o subcutánea:** Dosis inicial usual: 2.5 - 10 mg. Dosis iniciales de hasta 25 mg han sido utilizadas; en raras ocasiones, puede requerir 50 mg.
    - La frecuencia de administración de dosis subsecuentes debe ser determinada por la respuesta INR y/o condición clínica.
    - Administrar la dosis efectiva más baja para que la refractariedad a la terapia anticoagulante adicional se minimice y el INR no se reduzca por debajo del nivel de anticoagulante efectivo.

- **Hipoprotrombinemia debido a condiciones que limitan la absorción o síntesis de vitamina K.**
  - **Intravenosa, intramuscular o subcutánea:** Dosis inicial usual: 2.5 – 25 mg dependiendo de la severidad de la deficiencia y respuesta. En raras ocasiones, dosis mayores (Ejemplo, hasta 50 mg como dosis única) han sido requeridos.
    - La frecuencia de administración de dosis subsecuentes debe ser determinada por la respuesta INR y/o condición clínica.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción:***
  - **Subcutánea**: variable.
  - **Intramuscular:** rápida.

- ***Inicio de la acción:*** Administración parenteral: los factores de la coagulación incrementan en 1 – 2 horas.
- ***Efecto pico:*** Valores de INR retornan a la normalidad: IV: 12 – 14 horas.
- ***Distribución*****:** Extensa. Puede estar concentrada en el hígado por un corto tiempo después de la absorción; solo pequeñas cantidades son almacenadas en tejido corporal. Parece que cruza la placenta en una extensión limitada y se distribuye en leche materna.
- ***Metabolismo*****:** Hepático
- ***Excreción*****:** La ruta de excreción de la vitamina K es desconocida. Altas concentraciones fecales de vitamina K probablemente son resultado de la síntesis bacteriana en el intestino.

— **Precauciones**
- **Relacionadas con los efectos adversos:**
  - **Toxicidad dermatológica:** Reacciones cutáneas ha ocurrido después de la administración parenteral, incluyendo reacción de hipersensibilidad del tipo retardado, reacciones eczematosas, parches que semejan escleroderma y urticaria; el inicio se puede presentar dentro 1 día a un año. Si las reacciones en piel se presentan, suspenda la terapia y trata apropiadamente.
  - **Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides:** Reacciones de hipersensibilidad fatales incluyendo anafilaxia, se han reportado con el uso parenteral; inicio puede ocurrir durante o inmediatamente después de la administración intravenosa o intramuscular. Las reacciones han ocurrido a pesar de la dilución para evitar una rápida infusión intravenosa y con la primera dosis. Evitar la administración intravenosa e intramuscular al menos que la administración subcutánea no sea posible y el beneficio/riesgo esté justificado.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis de fitomenadiona en insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** En enfermedad hepática no está recomendado la repetición de dosis altas si la respuesta al tratamiento inicial con fitomenadiona no es favorable. La falta de respuesta puede indicar la condición es inherentemente insensible a la fitomenadiona.
No hay recomendaciones de ajuste de dosis de fitomenadiona en insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** No hay una clara asociación con fitomenadiona y el desarrollo de eventos adversos. La deficiencia de vitamina K durante el embarazo ha sido asociada con riesgo materno y fetal. No hay estudios de reproducción conducido en animales.
En general, los medicamentos utilizados como antídotos deben tener en cuenta la salud y el pronóstico de la madre.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna, pero la cantidad es muy baja para proteger contra el sangrado debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.
De acuerdo con los fabricantes, la decisión de continuar o suspender la lactancia durante la terapia debe tener en cuenta el riesgo de exposición infantil y los beneficios del tratamiento a la madre. Se prefiere utilizar soluciones libres de preservante cuando es necesaria la inyección en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Dolor de pecho, enrojecimiento, hipotensión, taquicardia, pulso débil.
- ***Dermatológico*:** Brote eczematoso, eritema, brote eritematoso, urticaria, prurito.
- ***Gastrointestinal*:** Disgeusia
- ***Hepático*:** Hiperbilirrubinemia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:**
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción anafilactoide, anafilaxia, reacción hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*:** Cianosis, disnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareos.
- ***Misceláneo*:** Lesión (tipo escleroderma).

— **Interacciones**

- **Anticoagulantes orales (tipo cumarinas y indandiones):** Vitamina K es un antagonista farmacológico.
- **Orlistat:** Posible disminución de la absorción gastrointestinal de vitaminas liposolubles, incluyendo fitomenadiona (Vitamina K1).

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a la fitomenadiona.

ANTIANÉMICOS

Ácido fólico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-13-0080. Ácido fólico 1 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral, preferiblemente antes de las comidas.

— **Indicaciones y dosificación:**
A pesar de que la literatura recomienda dosis menores, la presentación disponible en la Institución es de 1 mg ácido fólico por tableta. La tableta no debe fraccionarse.

Pediatría: (vía oral):
- **Anemia:** Hasta 1 mg ácido fólico diario; algunos pacientes pueden requerir dosis mayores.

Adultos (vía oral):
- **Anemia megaloblástica y macrocítica debido a deficiencias de folato:** 1 a 5 mg una vez al día; dosis de hasta 15 mg una vez al día han sido recomendadas.

- **Mujer embarazada y en periodo de lactancia:** Dosis de mantenimiento: 0.8 mg/día.

- **Profilaxis de defectos de tubo neural:** 0.4 mg/24 horas en casos de bajo riesgo y 4 mg/24h en casos de alto riesgo (antecedentes de estos defectos en embarazos anteriores). Se recomienda empezar 4 semanas antes de la concepción y continuar durante el primer trimestre de la gestación.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:**
  - ***Suplemento ácido fólico:*** ~100%
  - ***En presencia de alimento:*** 85%.

- ***Folato de la dieta:*** 50%.

- ***Distribución*:** Extensa. Distribuido en todos los tejidos corporales incluyendo sistema nervioso central; almacenado principalmente en hígado.
- ***TCmax*:** ~ 1 hora.
- ***Metabolismo*:** Hepático
- ***Excreción*:** Hasta un 90% de una dosis en orina; pequeñas cantidades en heces.

— **Precauciones**

- **Relacionados con la enfermedad:**
  - **Anemia:** Monoterapia. No apropiado para monoterapia con anemia aplásica o anemia normocítica cuando la anemia está presenta con deficiencia de vitamina B-12.
  - **Anemia perniciosa:** Dosis > 0.1 mg/día puede enmascarar la anemia perniciosa con progresión continua e irreversible de daño al nervio.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis de ácido fólico en insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis de ácido fólico en insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A.
Los requerimientos de folato aumentan durante el embarazo. El suplemento de folato durante el periodo previo a la concepción disminuye el riesgo de defectos de tubo neural. Todas las mujeres que planean un embarazo o quienes potencialmente vayan a quedar embarazada deben iniciar suplemento de ácido fólico previo a la concepción. Altas dosis pueden ser requeridas en mujeres con alto riesgo de defecto de tubo neural. El ácido fólico también está indicado para el tratamiento de anemias debido a la deficiencia de ácido fólico en mujeres embarazadas.

Generalmente no se recomienda tomarlo como parte de complejos multivitamínicos debido el riesgo de acumulación de vitaminas liposolubles en el feto.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.
El folato está presente en leche materna en concentraciones que no afectan la ingesta diaria al menos que la madre tenga una deficiencia severa. Los requerimientos de folato aumentan en mujeres en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Enrojecimiento (leve).
- ***Dermatológico*:** Eritema, prurito, brote en piel.

- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*****:** Broncoespasmo.
- ***Sistema nervioso central*****:** Malestar (general)

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Fenitoína, primidona, barbitúricos, metotrexato, nitrofurantoína, alcohol, o pirimetamina:** Puede resultar en deficiencia de folato.
- **Cloranfenicol:** Posible retraso en la respuesta al tratamiento con ácido fólico.

— ***Efecto disminuido:***

- **Fenitoína:** Puede disminuir las concentraciones de fenitoína. Posible incremento en la frecuencia de convulsiones.
- **Fosfenitoína:** Ácido fólico puede disminuir las concentraciones séricas de fosfenitoína.
- **Fenobarbital:** Puede disminuir las concentraciones de fenobarbital.
- **Primidona:** Puede disminuir las concentraciones de primidona. Adicionalmente, el ácido fólico puede disminuir las concentraciones de metabolitos activos de primidona (Ejemplo: fenobarbital).
- **Pirimetamina:** El ácido fólico puede disminuir el efecto terapéutico de la pirimetamina.
- **Raltitrexed**: El ácido fólico puede disminuir el efecto terapéutico del raltitrexed.
- **Sulfasalazina:** Puede disminuir las concentraciones séricas de ácido fólico.
- **Fluorouracilo:** Ácido fólico puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de productos con fluorouracilo.
- ***Metotrexato:*** el ácido fólico interfiere el mecanismo de acción del metotrexato y disminuye su eficacia, aunque en otras ocasiones se administra de forma concomitante para disminuir los efectos adversos del metotrexato.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ácido fólico.
- Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 (enmascara sus síntomas neurológicos).

Cianocobalamina (Vitamina B_{12})

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **1-10-13-4860.** Cianocobalamina (Vitamina $B_{12)}$ 1000 ug/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 10 mL o ampolla con 1 mL. Una solución estéril de cianocobalamina en agua para inyección o en agua para inyección hecha isotónica por adición de cloruro de sodio.
- **Sinónimo**: Vitamina B-12

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Intramuscular.

— **Administración:** Intramuscular.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (intramuscular):
- **Estados de deficiencia comprobada de vitamina B-12:** Datos limitados disponibles; regímenes de dosificación variables:
  - **Deficiencia dietética:** Lactantes (amamantados con madres deficientes de vitamina B12): Intramuscular: 250 a 1.000 mcg una vez al día durante 1 a 2 semanas, seguido de la dosificación semanal hasta que el paciente se recupere; pacientes con síntomas neurológicos han sido tratados con dosis de 1.000 mcg.
  - **Malabsorción: Infantes, Niños y Adolescentes**: Intramuscular: 250 a 1,000 mcg diarios o día por medio durante 1 semana, luego semanalmente durante 4 a 8 semanas, y luego mensualmente de por vida; los niños más pequeños deben recibir dosis mensuales de 100 mcg. Para infantes y niños pequeños, algunos expertos han recomendado dosis tan bajas como 50 a 100 mcg.

ALTERNATIVAMENTE, se recomienda:
- **Dosis usual:** 1000 mcg intramuscular por día por 2 a 7 días, luego 100 mcg intramuscular por semana por 4 semanas, luego mensualmente hasta recuperación. La dosis de adultos (1000 mcg intramuscular por día o día por medio por una semana, luego semanalmente por 4 a 8 semanas, luego mensualmente) también ha sido utilizada en niños.

Adultos (intramuscular):
- **Estados de deficiencia comprobada de vitamina B-12:**

  - **Inicial:** 100 mcg día por 6 – 7 días. Si hay mejoría en las manifestaciones clínicas y se observa la respuesta a los reticulocitos, administrar 100 mcg día por medio por 7 dosis y luego 100 mcg cada 3 – 4 días por 2 – 3 semanas.
  - **Mantenimiento:** 100 mcg cada mes.

Nota: Altas dosis pueden ser preferidas especialmente en casos de deficiencia severa; considerar alternar regímenes de dosis con dosis iniciales en un rango de 100 a 1000 mcg cada día o día por medio por 1 a 2 semanas y dosis de mantenimiento de 100 a 1000 mcg cada 1 a 3 meses o 1000 mcg una vez a la semana por 8 semanas seguido por 1000 mcg una vez al mes.

- **ALTERNATIVAMENTE, se recomienda:**
  - **Dosis usual:** 1000 mcg intramuscular por día o día por medio por 1 semana, luego semanalmente por 4 a 8 semanas, luego mensualmente hasta recuperación.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de acción:***
  - **Anemia megaloblástica: Intramuscular:** Conversión de hiperplasia eritroide megaloblástica a normoblástica dentro de la médula ósea: 8 horas.
  - **Aumento de los reticulocitos:** 2 a 5 días.
  - **Complicada deficiencia de vitamina B_{12}: intramuscular: Resolución de:**
    - **Secuelas psiquiátricas:** 24 horas.
    - **Trombocitopenia:** 10 días.
    - **Granulocitopenia:** 2 semanas.
- ***Distribución*:** Extensa. Se distribuye en hígado, médula ósea, también es almacenada en riñones y adrenales. Cruza la placenta y se distribuye en lecha materna.
- ***Unión* a proteínas:** Transcobalaminas.
- ***TCmax*:** Intramuscular: 30 minutos.
- ***Metabolismo*:** Convertido en tejidos a coenzimas activas, metilcobalamina y deoxiadenosincobalamina; sufre algo de ciclo enterohepático.
- ***Vida media de eliminación*:** x
- ***Excreción*:** 50 – 98% es excretada en orina.

— **Precauciones**

- **Hipokalemia**: Hipokalemia fatal ha sido reportada en paciente intensivamente tratados con anemia megaloblástica. Monitorear concentraciones séricas de potasio durante el inicio del tratamiento con vitamina B_{12} y administrar potasio en caso necesario.
- **Policitemia vera:** La deficiencia de vitamina B_{12} puede suprimir signos de policitemia vera; tratamiento puede enmascarar esta condición.
- **Efectos oculares:** Evite el uso en pacientes con Enfermedad de Leber (atrofia de nervio óptico hereditaria), ha sido reportado atrofia severa de nervio óptico.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A/C.
La categoría de riesgo de utilización en el embarazo cambia a "C" cuando se utiliza a dosis superiores a la dosis diaria recomendada (DDR).

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Prurito, brote en piel (transitorio).
- ***Endocrino* y metabólico:** Hipokalemia.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, diarrea.
- ***Hematológico*:** Policitemia vera, trombocitopenia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Astenia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Shock anafiláctico.
- ***Respiratorio*:** Rinitis, edema pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, parestesia.
- ***Misceláneo*:** hinchazón

— **Interacciones**

- **Ácido ascórbico:** Puede destruir cantidades sustanciales de vitamina B_{12} de la dieta.

Efecto disminuido

- **Cloranfenicol:** Puede antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina B_{12} en pacientes con deficiencia de esa vitamina.
- **Colchicina:** Puede disminuir la concentración sérica de cianocobalamina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la vitamina B-12.

Hierro (preparaciones orales)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- **1-10-13-7080**. Hidróxido férrico polimaltosato (50 mg de hierro elemental/mL). Solución oral. Frasco gotero con 30 mL o Complejo de hierro polisacárido (50 mg de hierro elemental/mL). Elixir (contiene sorbitol y no más del 10% de alcohol, no contiene colorantes, contiene preservantes) o Solución oral (contiene sorbitol y no contiene alcohol, no contiene colorantes, contiene preservantes). Frasco gotero con 30 mL.
- **1-10-13-0910**. Hierro fumarato 200 mg. Tabletas. (contiene un 33% de hierro elemental equivalente a aproximadamente 66 mg de hierro elemental)

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**

- Administrar vía oral entre los alimentos (Ejemplo: 1 hora antes o 2 horas después de un alimento).
- Los alimentos disminuyen la absorción de hierro inorgánico.
- En pacientes que dificultad de tolerar los suplementos orales con hierro, tomar con o después de los alimentos o a la hora de acostarse.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Las dosis son expresadas en términos de hierro elemental; por tanto, las presentaciones LOM contienen:

CONTENIDO DE HIERRO ELEMENTAL DE LAS SALES DE HIERRO	
DESCRIPCIÓN	**CONTENIDO DE HIERRO ELEMENTAL**
Hidróxido férrico polimaltosato- Solución oral	50 mg hierro elemental/mL
Complejo de hierro polisacárido- Elixir	50 mg hierro elemental/mL
Complejo de hierro polisacárido- Solución oral	50 mg hierro elemental/mL
Hierro fumarato 200 mg. Tableta	Aproximadamente 66 mg de hierro elemental/tableta.

Pediatría (vía oral):

Esquemas de dosificación recomendados en el Lineamiento Técnico para la detección, prevención y el manejo de la anemia por deficiencia en los niños (as) en el primer nivel de atención. DDSS-0904-13

- **Suplementación con hierro de forma profiláctica:**

  a. En los **recién nacidos pretérminos (>1500 g) y recién nacido a término con factores de riesgo, al cumplir el primer mes de vida** se debe iniciar la profilaxis con hierro vía oral a una dosis de 2 mg de hierro/ Kg. /día hasta los 12 meses.

  b. En los **recién nacidos pretérminos de muy bajo peso (750-1500 g) al cumplir dos semanas de vida y alcanzar una buena tolerancia a la alimentación** (>100 ml/kg/día), se debe iniciar la profilaxis con hierro vía oral de forma gradual a una dosis de 2-4 mg de hierro/ Kg. /día hasta los 12 meses.

  c. En los **recién nacidos pretérminos de peso extremadamente bajo (<750 g) al cumplir el primer mes de vida y alcanzar una buena tolerancia a la alimentación** (100 ml/kg/día) se debe iniciar la profilaxis con hierro oral a una dosis de 5-6 mg de hierro/ Kg. /día hasta los 12 meses.

  d. En los **recién nacidos a término alimentados con lactancia materna exclusiva** se debe iniciar la profilaxis con hierro al cuarto mes de vida con una dosis diaria de 1 mg/ Kg. /día hasta los 12 meses.

  e. En los **recién nacidos a término alimentados con fórmula o lactancia mixta (leche materna y fórmula)** se debe iniciar la profilaxis con hierro desde el cuarto mes de vida con una dosis diaria de 1 mg/ Kg. /día hasta los 12 meses de edad.

  Al sexto mes de vida a todos los niños(as) se le debe realizar un hemograma para valorar los niveles de hemoglobina.

  a. En caso de tener niveles normales de hemoglobina continuar la profilaxis indicada hasta los 12 meses.

  b. En caso de tener anemia se debe cambiar la dosis de hierro profiláctica a la dosis terapéutica y brindarle el tratamiento de la anemia ferropénica recomendado.

  c. Brindar educación sobre alimentación saludable, introducción de alimentos que sean buena fuente de hierro, vitaminas y calcio.

A los 12 meses de edad realizar hemograma de control. Si el niño(a) tiene niveles normales y recibe alimentación balanceada la profilaxis se suspende.

En el análisis del hemograma completo siempre se debe revisar también la información sobre leucocitos y plaquetas, para descartar otras patologías.

- **Tratamiento de la anemia ferropénica**
  - Se debe dar el hierro a 4-6mg /Kg/día, divido en 2 dosis, VO. por cuatro meses

Adultos: (vía oral):

- **Anemia por deficiencia de hierro**
  - **Tratamiento: Dosis usual terapéutica:** 50 – 100 mg (hierro elemental) 3 veces al día. Dosis menores (Ejemplo 60 – 120 mg diarios de hierro elemental) han sido recomendadas para pacientes que son intolerantes al hierro oral, pero que posiblemente los depósitos de hierro se reponen a un ritmo más lento de lo considerado.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción depende de la forma de hierro administrada (Ejemplo forma ferrosa es más rápidamente absorbida), la dosis, el grado de eritropoyesis, dieta y depósitos de hierro.
  El hierro se absorbe en el duodeno y el yeyuno superior; en personas con reservas normales de hierro sérico, se absorbe el 10% de una dosis oral, esto se incrementa al 20% a 30% en personas con reservas de hierro inadecuadas. Los alimentos y la aclorhidria disminuyen la absorción.
- ***Biodisponibilidad*:** La biodisponibilidad oral del hierro puede variar desde < 1% hasta > 50%, y el principal factor que controla la absorción gastrointestinal de hierro es la cantidad de hierro almacenado en el cuerpo.
- ***Inicio de acción:*** Los síntomas de anemia usualmente mejoran a los pocos días; los valores normales de hemoglobina usualmente son obtenidos en 2 meses a menos que la pérdida de sangre continúe.
- ***Efecto pico:*** Reticulocitosis: 5 a 10 días los valores de hemoglobina incrementan dentro 2 – 4 semanas.
- ***Distribución*:** Existe en los seres humanos casi exclusivamente complejos a proteínas o en la molécula hemo. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Metabolismo*:** Ocurre en un sistema cerrado virtualmente.
- ***Unión a proteínas:*** a transferrina sérica.
- ***Excreción*:** La mayoría del hierro liberado por la destrucción de la hemoglobina es conservado y reutilizado por el cuerpo. La pérdida de sangre incrementa la pérdida de hierro. Excreción en orina, sudor, desprendimiento de la mucosa intestinal y menstruación.

— **Precauciones**
  - **Ancianos:** La anemia en los ancianos a menudo es causada por "anemia de enfermedad crónica" o asociada con inflamación en lugar de pérdida de sangre. Las reservas de hierro suelen ser normales o aumentadas, con una ferritina sérica >50 ng/ml y una menor capacidad total de unión al hierro. Por lo tanto, la "anemia de la enfermedad crónica" no es secundaria a la deficiencia de hierro, sino la incapacidad del sistema reticuloendotelial para recuperar las reservas de hierro disponibles.

— **Insuficiencia renal:**
  - **Anemia por deficiencia de hierro.**
    - Anemia de pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal crónica que reciben epoetina alfa:
      - Niños: 2 – 3 mg/kg diario administrado en 2 – 3 dosis divididas
      - Adultos: ≥ 200 mg diarios en 2 o 3 dosis divididas.

— **Insuficiencia hepática:** En la literatura no refiere recomendaciones para ajuste de dosis.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
Se pueden mantener concentraciones adecuadas de hierro en el feto independientemente del estado del hierro materno, excepto en casos graves de anemia. La deficiencia de hierro no tratada y la anemia por deficiencia de hierro en una mujer embarazada pueden estar asociadas con acontecimientos adversos, como bajo peso al nacer, parto prematuro o aumento de la mortalidad perinatal.
En general, el tratamiento de la deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro en el embarazo es el mismo que en las mujeres no embarazadas. La mayoría de los estudios señalan que la terapia con hierro mejora los parámetros hematológicos maternos; sin embargo, la información relacionada con los resultados clínicos en la madre y el neonato es limitada.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. En las mujeres que amamantan, los requerimientos de hierro materno están incrementados.
Los niveles de hierro de la leche materna se mantienen en mujeres con anemia por deficiencia de hierro leve a moderada, pero las concentraciones disminuyen si la deficiencia de hierro es grave.
Se desconoce si el uso materno de fumarato ferroso cambia significativamente las concentraciones de leche materna. La Organización Mundial de la Salud considera compatibles con la lactancia materna las sales ferrosas utilizadas para la anemia. Todas las mujeres posparto con riesgo de anemia gestacional (independientemente del estado de lactancia materna) pueden recibir hierro oral con o sin ácido fólico durante 6 a 12 semanas después del parto para reducir el riesgo de anemia.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, oscurecimiento de heces, náusea, calambres a nivel gastrointestinal, vómito, decoloración dental, diarrea, pirosis.
- ***Genitourinario*:** Decoloración de orina.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Vitamina C:** Aumenta la absorción del hierro desde el tracto gastrointestinal (con > 200 mg de Vitamina C por 30 mg de hierro elemental).

Efecto disminuido

- **Agentes tiroideos:** Posible interacción farmacocinética (disminuye la absorción de tiroxina).
- **Antagonistas de receptor H_2:** Aumento del pH gástrico y posiblemente disminución en la absorción gastrointestinal de las preparaciones orales que contienen hierro que dependen de la acidez gástrica para su disolución y absorción.
- **Antiácidos:** pueden disminuir la absorción de hierro.
- **Cloranfenicol:** posible retraso en la respuesta al tratamiento con hierro.
- **Metildopa:** Interacciones farmacocinéticas (disminuye la absorción oral de metildopa) y farmacológica (disminuye el efecto hipotensor).
- **Penicilamina:** El hierro también disminuye el efecto cuprurético de la penicilamina, probablemente por una disminución de su absorción.
- **Quinolonas (antibiótico):** Interacción farmacocinética (el hierro interfiere con la absorción de quinolona).
- **Suplementos de calcio:** disminuyen la absorción de hierro.
- **Tetraciclinas:** Interacción farmacocinética (disminuye la absorción oral de ambos, hierro y tetraciclinas).

— **Contraindicaciones**

- Hemocromatosis primaria.
- Úlcera péptica, enteritis regional o colitis ulcerativa.

HIPOLIPEMIANTES

Colestiramina resina anhidra

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **1-10-13-6550.** Colestiramina resina anhidra 4 g. Polvo para suspensión oral. En sobre con 4.5 g a 9.0 gramos.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Se recomienda la administración a la hora de comer.
- Mezcle la colestiramina polvo para suspensión oral con una adecuada cantidad (60 – 180 mL para un paquete) de líquido (Ejemplo: agua, jugo de frutas, bebidas no carbonatadas) y agite hasta lograr una consistencia uniforme.
- No administre el polvo en forma seca; SIEMPRE mezcle con agua u otros líquidos antes de ser ingerido.
- La suspensión no debe tomarse ni mantenerse en la boca durante períodos prolongados (puede causar decoloración dental o caries de esmalte).
- En general, administrar otros medicamentos orales 1 hora antes o 4 a 6 horas después de la colestiramina; consultar la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información adicional.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como colestiramina resina; la dosis es expresada en términos de colestiramina resina anhidra (Ejemplo: es decir secado).

Es importante tomar en consideración que cada sobre (conteniendo 4.5 – 9 g de polvo) contiene 4 g de colestiramina resina anhidra.

El horario de dosificación recomendado es de dos veces al día; puede ser administrado en 1 – 6 dosis por día.

Disponible en centros donde se pueda realizar perfil lipídico

Adultos: (oral):
Dislipidemias o prurito asociado con colestasis parcial:

- **Inicial:** 4 gramos de colestiramina resina anhidra (1 sobre) una o dos veces al día a la hora de comer.
- Incremente la dosis gradualmente para minimizar los efectos a nivel gastrointestinal (Ejemplo: impactación fecal).

- **Mantenimiento**: 8 – 16 gramos diarios, administrado en dos dosis divididas. Rango de dosis usual recomendada por *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel [ATP] III)* es de 4 – 16 gramos diarios.

- **En pacientes con estreñimiento preexistente**: Iniciar, 4 gramos de colestiramina resina anhidra (1 sobre) una vez al día por 5 – 7 días; luego incremente la dosis a 4 gramos dos veces al día y monitoree estreñimiento y valores de lipoproteínas en suero, al menos dos veces, con 4 -6 semanas de diferencia. Después, aumente la dosis según sea necesario en 1 dosis (Ejemplo: 4 gramos) por día (en intervalos mensuales) con monitoreo periódico de valores séricos de lipoproteínas.

- Si el estreñimiento empeora o el efecto deseado no se logra con aceptables efectos adversos con la dosis usual de 1 – 6 dosis (Ejemplo: 4 – 24 g) por día, considere terapia combinada o tratamiento alternativo.

- **Dosis máxima:** 24 gramos (6 sobres) diarios.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** No es absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Inicio de la acción:*** Respuesta antilipémica usualmente se presenta en 1 mes. En pacientes con prurito asociado con colestasis parcial, el alivio del prurito se presenta dentro de 1 – 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento.
- ***Excreción*:** Se une a los ácidos biliares en el intestino y forma un complejo no absorbible que es excretado en heces.

— **Precauciones**

Hipertrigliceridemia:

- Usar con precaución en pacientes con concentraciones basales de triglicéridos de 250-299 mg/dL; discontinuar cuando las concentraciones de triglicéridos $>$ 400 mg/dL.
- No utilizar en pacientes con concentraciones basales de triglicéridos en ayunas de 300 mg/dL o en aquellos con disbetalipoproteinemia primaria (Frederickson tipo III).

Deficiencia de vitaminas liposolubles:

- Puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles (Ejemplo: vitaminas A, D, E, K). Han sido reportados tendencia a sangrado debido a hipoprotrombinemia secundaria a deficiencia de vitamina K, ceguera nocturna secundaria a deficiencia de vitamina A, y deficiencia de vitamina D.

Acidosis hiperclorémica:

- Debido a que la colestiramina es la forma de cloruro de una resina de intercambio de aniones, existe la posibilidad de que el uso prolongado pueda conducir al desarrollo de acidosis hiperclorémica. En niños, ha sido reportado acidosis hiperclorémica.

- Precaución durante el tratamiento a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal o depleción del volumen y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con espironolactona.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, utilizar con precaución en insuficiencia renal; puede causar acidosis hiperclorémica.

— **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar ajuste de dosis; no es absorbido desde el tracto gastrointestinal.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:**

- Debido a la falta de absorción sistémica, no se espera que la colestiramina esté presente en leche materna.
- Use con precaución, posible inadecuada absorción de vitaminas asociada con terapia con colestiramina puede tener efecto en los lactantes.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema, síncope.
- ***Dermatológico*:** Irritación en piel perianal, irritación de piel, brote cutáneo, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Incremento lívido, ganancia de peso, pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, anorexia, cólico biliar, estreñimiento, sangrado dental, caries dentales, decoloración dental, diarrea, diverticulitis, úlcera duodenal con hemorragia, disgeusia, disfagia, eructo, flatulencia, calcificación de la vesícula biliar, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado de hemorroides, hipo, obstrucción intestinal (raro), melena, náusea, pancreatitis, dolor rectal, esteatorrea, irritación de lengua, daño del esmalte dental (erosión dental), vómitos.
- ***Genitourinario*:** Diuresis, disuria, hematuria.
- ***Hematológico*:** Adenopatía, anemia, moretones, hemorragia, hipoprotrombinemia, tiempo de protrombina prolongado, hemorragia rectal.
- ***Hepático*:** Pruebas de función hepáticas anormales.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, artritis, dolor de espalda, mialgia, osteoporosis.

- ***Oftálmico:*** Ambliopía nocturna (raro), uveítis.
- ***Ótico:*** Tinitus.
- ***Respiratorio*****:** Asma, disnea, sibilancias.
- ***Sistema nervioso central*****:** Ansiedad, mareo, somnolencia, fatiga, cefalea, neuralgia, parestesia, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- **Propranolol:** Puede disminuir la absorción gastrointestinal de propranolol.
- **Diuréticos del grupo tiazidas (Ejemplo: clorotiazida, hidroclorotiazida):** Puede disminuir la absorción gastrointestinal del diurético.
- **Amiodarona:** Vida media de eliminación es disminuida y las concentraciones de amiodarona.
- **Derivados de estrógenos (anticonceptivos):** Los secuestradores de ácido biliar pueden disminuir las concentraciones séricas de los derivados de estrógenos (anticonceptivos).
- **Vitaminas liposolubles (Ejemplo: vitaminas A, D, E, K):** Absorción disminuida de vitaminas liposolubles.
- **Suplementos de fosfato oral:** Se ha reportado que otras resinas que se unen a ácidos biliares interfieren con la absorción de los suplementos de fosfato oral.
- **Fluvastatina:** Colestiramina resina puede disminuir las concentraciones séricas de fluvastatina.
- **Leflunomida:** Secuestradores de ácido biliar pueden disminuir las concentraciones séricas de los metabolitos activos de la leflunomida.

— **Contraindicaciones**

- Obstrucción biliar completa en la que ningún producto biliar llega al intestino. Hipersensibilidad conocida a la colestiramina o a cualquier ingrediente de la formulación.

Gemfibrozilo

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-13-0795. Gemfibrozilo 600 mg. Tableta recubierta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**

- Administrar vía oral dos veces al día 30 minutos antes de las comidas de la mañana y la noche.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos: (vía oral):
- **Dislipidemias:** 600 mg dos veces al día.
  Monitorear las concentraciones de lipoproteínas en forma periódica. Suspenda la terapia en pacientes que fallan en alcanzar una adecuada respuesta después de 3 meses de tratamiento.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal. La velocidad y extensión de la absorción es aumentada cuando es administrado 30 minutos antes de los alimentos.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta. Se desconoce si se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 95%.
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas. Las concentraciones plasmáticas no parecen estar correlacionadas con la respuesta terapéutica.
- ***Metabolismo*:** Parece ser metabolizado en el hígado a 4 metabolitos producidos por 3 vías metabólicas. Un derivado de fenol (Metabolito I) es farmacológicamente activo.
- ***Vida media*:** 1.3 – 1.5 horas.
- ***Excreción*:** Orina (70%) en la forma de metabolitos y en heces (aproximadamente 6%).

— **Precauciones**
- **Colelitiasis**: Puede incrementar la excreción de colesterol en la bilis, resultando en colelitiasis.
- **Efectos a nivel musculoesqueléticos:** Uso puede ser asociado con miositis. Han sido reportados mialgia, miopatía, miastenia, dolor en extremidades, artralgia, sinovitis y rabdomiólisis. La miopatía y la rabdomiólisis, y otras complicaciones

también son reportadas en pacientes que reciben tratamiento junto con otros agentes antilipémicos.

- **Monitorear concentraciones de creatina quinasa, fosfoquinasa:** en pacientes que reportan eventos adversos musculoesquelético. Suspenda el tratamiento si se sospecha o diagnostica miositis.
- **Cataratas:** Posible cataratas unilateral y subcapsular bilateral.

— **Insuficiencia renal:** Posible exacerbación de insuficiencia renal en pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dL. Considera utilizar terapia hipolipemiante alternativa sopesando beneficio/riesgo de disminuir la dosis de gemfibrozilo.

Alternativamente, se ha recomendado:

- **Tasa de filtración glomerular >50 mL/minuto:** No es necesario realizar ajuste de dosis.
- **Tasa de filtración glomerular 10 a 50 mL/minuto:** Administrar 75% de la dosis.
- **Tasa de filtración glomerular <10 mL/minuto:** Administrar 50% de la dosis.
- **Hemodiálisis intermitente:** No es necesario dosis suplementarias.
- **Diálisis peritoneal:** Administrar 50% de la dosis como suplemento para diálisis.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se desconoce si el gemfibrozilo se distribuye en leche materna. Suspenda la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Fibrilación atrial (1%).
- ***Dermatológico*:** Eczema, brote en piel.
- ***Gastrointestinal*:** Dispepsia (20%), dolor abdominal, náusea y vómito, estreñimiento, trastornos del gusto.
- ***Genitourinario*:** Impotencia, disminución del lívido.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa.
- ***Sistema nervioso central*:** Fatiga, vértigo, cefalea, parestesias, mareo, somnolencia, neuritis periférica, depresión.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores de reductasa HMG-CoA (estatinas):** Riesgo aumentado de efectos musculoesquelético (Ejemplo: miopatía, rabdomiólisis).
- **Repaglinida:** Aumento de las concentraciones y vida media de la repaglinida, resultando en una mejora y efectos prolongados de la disminución de glucosa en sangre, potencial riesgo de hipoglicemia severa.

Efecto disminuido

- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos:** Posible incremento de los triglicéridos séricos y disminución de las concentraciones séricas de HDL.
- **Diuréticos tiazida:** Posible incremento en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos.
- **Estrógenos:** Potencial incremento en los triglicéridos séricos.

Otros

- Metildopa: posible disminución de las concentraciones HDL y LDL-colesterol.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a gemfibrozilo.
- Insuficiencia hepática, incluyendo cirrosis biliar primaria, daño renal severo o enfermedad en vesícula biliar preexistente.

Lovastatina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-13-1105. Lovastatina 20 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar la dosis de lovastatina con la cena.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría: (Vía oral):
- **Dislipidemias:**
  - **10 – 17 años, que requieren reducciones del LDL-colesterol de ≥ 20%:** Inicialmente, 20 mg una vez al día.
    - **10 – 17 años, que requieren pequeñas reducciones del LDL-colesterol:** Considerar dosis inicial de 10 mg al día.
    - **Ajuste la dosis a intervalos ≥ 4 semanas hasta que sea observado el efecto deseado sobre las concentraciones de lipoproteínas. Rango de dosis recomendado**: 10 – 40 mg diarios.

Adultos (Vía oral):
- **Dislipidemias:**

- **Dosis inicial usual:** 20 mg una vez al día.
  Ajuste la dosis a intervalos ≥ 4 semanas, hasta que el efecto deseado sobre las concentraciones de lipoproteínas sea observado.
  Dosis máxima: 80 mg día, administrado en 1 o 2 dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbido después de la administración oral; sufre extenso metabolismo de primer paso en el hígado.
- ***Biodisponibilidad*:** 30% es absorbido, pero < 5% alcanza la circulación sistémica debido a extenso metabolismo de primer paso.
- ***Inicio de la acción:*** Respuesta terapéutica usualmente es aparente dentro de 2 semanas; respuesta máxima ocurre dentro 4 – 6 semanas.
- ***Distribución*:** Distribuido principalmente en hígado, cruza la barrera hematoencefálica. Cruza placenta. Se desconoce si se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** > 95%.
- ***TCmax*:** 2 – 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado por CYP3A4. Lovastatina tiene metabolitos activos.

- ***Vida media*:** 0.5 – 3 horas.
- ***Excreción*:** Orina (10%) y heces (83%).

— **Precauciones**

- **Efectos a nivel musculoesquelético**: La miopatía (manifestada como dolor muscular, sensibilidad o debilidad y las concentraciones séricas de creatina quinasa incrementan en > 10 veces el límite normal superior, ocasionalmente. Riesgo de miopatía es mayor en pacientes que reciben dosis altas y es aumentado en pacientes geriátricos.
- **Uso pediátrico**: La seguridad y eficacia de las tabletas convencionales no ha sido establecida en niños < 10 años o en edad prepuberal. Advertir a mujeres adolescentes de utilizar métodos anticonceptivos efectivos y apropiados durante el tratamiento con lovastatina para reducir la probabilidad de un embarazo involuntario.

— **Insuficiencia renal:** Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{cr} < 30 mL/min). Considerar cuidadosamente aumentos de dosis >20 mg al día en tales pacientes; si se considera necesario, aplicar con extrema precaución

— **Insuficiencia hepática:** Utilizar con precaución en pacientes que consumen sustanciales cantidades de alcohol y/o tienen historia de enfermedad hepática.
Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, aumentos inexplicables y persistentes en las concentraciones séricas de aminotransferasas.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

- Suspender inmediatamente si el embarazo es conocido o sospechado.

— **Lactancia:** Se desconoce si la lovastatina se distribuye en leche materna; sin embargo, se conoce que otras estatinas si son distribuidas en leche materna.
El uso está contraindicado en mujer en periodo de lactancia, si la mujer requiere terapia con lovastatina, debe suspender la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Brote cutáneo.
- ***Gastrointestinal*:** Flatulencia, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, náusea, dispepsia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Aumento de la creatina fosfoquinasa (> 2 veces lo normal), mialgia, debilidad, calambres musculares.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Amiodarona:** Incrementa el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Antifúngicos, azoles (itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol):** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas y área bajo la curva de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Bloqueadores de los canales de calcio (Ejemplo: amlopidipina, diltiazem, verapamilo):** Aumento en las concentraciones plasmáticas de lovastatina y posible riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis, particularmente con altas dosis de lovastatina.
- **Preparaciones conteniendo cobicistat:** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas y área bajo la curva de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Colchicina:** Ha sido reportado miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
- **Conivaptan:** Ha sido reportado rabdomiólisis.
- **Danazol:** Aumenta el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis, particularmente con altas dosis de lovastatina.
- **Dronedarona:** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Derivados de ácido fíbrico (Ejemplo, Gemfibrozilo):** Aumenta el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
  - **Gemfibrozilo:** Incremento en el área bajo la curva de lovastatina.
- **Jugo de toronja (grapefruit):** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas y área bajo la curva de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Inhibidores de proteasa:** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Agentes inmunosupresores (Ejemplo:** ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus):
  - **Ciclosporina:** Incrementa el área bajo la curva de lovastatina y el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
  - **Everolimus, sirolimus, tacrolimus:** Los datos son más limitados, pero se espera que la interacción potencial sea parecida a la ciclosporina debido al similar metabolismo.
- **Macrólidos (Ejemplo: claritromicina, eritromicina): La claritromicina o eritromicina:** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.

- **Telitromicina:** Inhibición del metabolismo de la lovastatina dependiente de CYP3A4, resultando en un incremento de las concentraciones séricas de lovastatina y aumento en el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
- **Ticagrelor:** Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina.
- **Warfarina:** Sangrado y/o aumento del tiempo de protrombina.

— **Contraindicaciones**

- Uso junto con inhibidores potentes de CYP3A4 (Ejemplo: claritromicina, preparaciones conteniendo cobicistat), eritromicina, inhibidores proteasa (VIH), itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina, voriconazol).
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes y no explicable de las aminotransferasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad conocida a la lovastatina.

Rosuvastatina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-13-0003. Rosuvastatina 10 mg (como rosuvastatina cálcica). Tabletas recubiertas

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**
- Administrar con o sin alimentos. Se puede tomar en cualquier momento del día.

— **Indicaciones y dosificación:**
A nivel Institucional, la rosuvastatina está autorizada para ser utilizada en cumplimiento de los siguientes lineamientos GM-CCF-3949-2021, para el manejo de pacientes con **hipercolesterolemia pura o dislipidemia mixta**:

1. **Prevención primaria:**

   a. **Terapia de baja a moderada intensidad:**
      i. Pacientes con intolerancia o reacciones adversas documentadas a lovastatina LOM (requiere reporte sospecha de reacción adversa o falla terapéutica enviada al Centro Nacional de Farmacovigilancia (Ministerio de Salud).

   b. **Terapia de alta intensidad:**
      i. Pacientes con diabetes mellitus y bajo riesgo cardiovascular con LDL-C > 115 mg/dL.
      ii. Pacientes con diabetes mellitus y riesgo cardiovascular moderado y alto con LDLC > 100 mg/dL.
      iii. Personas con LDL-C ≥ 190 mg/dL, por definición son de alto riesgo cardiovascular, por lo que no es necesario hacer el cálculo de riesgo.
      iv. Personas con alto riesgo (mayor o igual a 20 %) para eventos cardiovasculares, según calculador de riesgo de OMS, vigente en la institución “Tabla de predicción de riesgo AMR B de la OMS/ISH”

2. **Prevención secundaria**
   a. Pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

3. **Otros:**
   a. Pacientes VIH positivos que reciben tratamiento con terapia antirretrovirales que contienen:
      i. Cobicistat.
      ii. Lopinavir o ritonavir (no se debe exceder dosis de rosuvastatina de 10 mg/día).

Dosis:

Pediatría:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota:
  - **Niños de 10 a 17 años de edad**: 5 a 10 mg/día, vía oral. Dosis máxima: 20 mg/día.

Adultos:

- **Baja-Moderada intensidad:** 10 mg/día en 1 toma diaria vía oral, (para casos de intolerancia a lovastatina y equivale al uso de 40-80 mg/d de lovastatina).

- **Alta-intensidad:** 20 - 40 mg/día, vía oral.

Nota: No se recomienda combinar con fibratos.
Si se tiene **alto riesgo cardiovascular** y de forma excepcional es necesario el uso concomitante con fibratos por nivel de triglicéridos > 500 mg/dL, se combina con fenofibrato y la dosis máxima de rosuvastatina a utilizar será de **20 mg/d**; valorar relación riesgo/beneficio individualizado antes de combinar porque se ha demostrado limitado beneficio en reducción de eventos cardiovasculares y más riesgo de efectos adversos.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad:*** 20% (alta extracción de primer paso por el hígado)
- ***Inicio de la acción*****:** Dentro de 1 semana; máximo a las 4 semanas.
- ***Distribución*****:** Vd: 134 L.
- ***Unión* a proteínas:** 88%
- ***TCmax*****:** 3 a 5 horas.
- ***Metabolismo*****:** Hepático (10%), vía CYP2C9 (1 metabolito activo identificado: N-desmetil rosuvastatina, entre un sexto y la mitad de la actividad HMG-CoA reductasa del compuesto original).
- ***Vida media de eliminación*****:** 19 horas.
- ***Excreción*****:** Heces (90%), principalmente como fármaco sin cambio.

— **Precauciones**

- Se informó miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.Puede ocurrir con cualquier dosis, pero el riesgo aumenta con la dosis más alta (40 mg diarios).

- Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes para la miopatía (Ejemplo, edad ≥65 años, insuficiencia renal, hipotiroidismo tratado inadecuadamente).

— **Insuficiencia renal:**
  - **Aclaramiento de creatinina ≥30 mL/minute/1.73 m^2:** No es necesario ajustar la dosis.
  - **Aclaramiento de creatinina <30 mL/minute/1.73 m^2**: en pacientes que no están en hemodiálisis, debe iniciarse a la dosis de 5 mg/día y no exceder los to 10 mg/día.

— **Insuficiencia hepática:** x

— **Factor de riesgo en embarazo:** Contraindicado en mujeres embarazadas.

— **Lactancia:** Rosuvastatina está presente en la leche materna (datos limitados). Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé amamantado, el fabricante contraindica su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Endocrino* y metabólico:** Diabetes mellitus (nuevo inicio 3%).
- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento (3% a 5%), náusea (4% a 6%).
- ***Genitourinario*:** Cistitis
- ***Hepático*:** Aumento de la alanina aminotransferasa sérica (2%; > 3 veces límite superior del valor normal)., aumento transaminasas sérica (incluyendo fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgias (2% a 13%), artralgia (4% a 10%), astenia (5%), umento de la creatina fosfoquinasa en la muestra de sangre (3%).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Antifúngicos, azoles:** Fluconazol e intraconazol: aumento de las concentraciones de rosuvastatina.
- **Antivirales virus hepatitis C**
  Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Sustancial aumento en las concentraciones pico en plasma y área bajo la curva de rosuvastatina; aumento del riesgo de miopatía.
  Simepravir o combinaciones de dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir/ ritonavir/ elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir: Puede aumentar la exposición a rosuvastatina e incrementar el riesgo de miopatía.
- **Colchicina:** Miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

- **Darulotamida:** Aumento del riesgo de miopatía.
- **Derivados de ácido fíbrico (fenofibrato, gemfibrozilo):** Aumento del riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis.
  Fenofibrato: modesto aumento de la concentración pico en plasma de rosuvastatina, el área bajo la curva no se ve afectada; no se considera clínicamente importante.
- **Digoxina:** Ligero aumento de la concentración pico en plasma y área bajo la curva de digoxina.
- **Eltrombopag:** Aumento de la concentración pico en plama y del área bajo la curva de rosuvastatina.
- **Ezetimiba:** Aumento de las concentrciones pico en plasma y área bajo la curva de rosuvastatina.
- **Inhibidores de proteasa VIH:** Aumenta el riesgo de miopatía.
  Atazanavir potenciado con ritonavir o lopinavir/ritonavir: Aumento en las concentraciones plasmáticas pico y área bajo la curva de rosuvastatina.
  Darunavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado con ritonavir, o tipranavir potenciado con ritonavir: mínimo o ningún cambio en la exposición a la rosuvastatina.
- **Niacina:** puede potenciar el efecto miopático (rabdomiólisis) de la rosuvastatina.

Efecto disminuido

- **Eritromicina:** Disminución de las concentraciones de rosuvastatina

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la rosuvastatina o a cualquier componente de la formulación.
- Enfermedad hepática activa.
- Elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo.
- Lactancia.

ANTIINFLAMATRORIOS NO ESTEROIDEOS, ANTIRREUMÁTICOS Y AGENTES MINERALIZANTES

Diclofenaco

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-14-3650. Diclofenaco sódico 75 mg. Solución inyectable. Ampolla con 3 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Intramuscular.

— **Administración:** vía intramuscular por inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo.

— **Indicaciones y dosificación:**
Según los lineamientos institucionales enlistados en CCF-4558-09-18:

Mayores de 14 años y adultos (intramuscular):

- **Pacientes con patología aguda que cursa con componente inflamatorio:** 75 mg vía
- **Pacientes que cursan con una exacerbación de un proceso inflamatorio crónico (Ejemplo: artropatías):**
- Pacientes con patología **aguda** que cursan con un componente *inflamatorio,* cuando la vía oral NO está disponible. Dosis: para >14 años y adultos 75 mg vía IM profunda y dosis **única**. Prescripción por Medicina General o Especializada y por Cirugía Maxilo-facial (incluye especialistas en Odontología General Avanzada que realizan procedimientos).

- Pacientes que cursan con una *exacerbación de un proceso inflamatorio crónico* (ej. artropatías); para >14 años y adultos 75 mg vía IM profunda y dosis **única,** prescripción de Medicina General o Especializada.

- Pacientes que cursan con una *exacerbación de un proceso inflamatorio crónico* y no tienen la vía oral disponible, por Reumatología se puede extender la prescripción de 75 mg vía IM a intervalos de 12 horas hasta por **72 horas**, mientras se reestablece la vía oral.

- En Anestesiología, como parte del manejo de procesos inflamatorios asociados con el postoperatorio, máximo **72 horas**.

- Pacientes atendidos en Clínicas del Dolor y Cuidados Paliativos y Medicina Paliativa (incluye la atención domiciliar): máximo **72 horas,** mientras se reestablece la vía oral.

- **Prescripción máxima** para *uso ambulatorio*: **1 dosis**.

- **Prescripción para *uso hospitalario***, incluye la estancia en Servicios de Urgencias: **1 dosis**. La atención en Clínicas del Dolor y Cuidados Paliativos y Medicina Paliativa (incluye atención domiciliar), el uso postoperatorio por Anestesiología: máximo 72 horas.

- La prescripción por Reumatología por máximo 72 horas puede ser hospitalaria o para pacientes ambulatorios; sin embargo, la administración vía IM debe ser atendida por el funcionario Institucional del centro de adscripción del paciente según la Red de Servicios de Salud. **No se autoriza el despacho para pacientes ambulatorios**.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorción rápida después de la administración intramuscular.
- ***Distribución*:** Se distribuye en líquido sinovial donde las concentraciones persisten aun cuando las concentraciones plasmáticas disminuyen; pequeñas cantidades son distribuidas en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** > 90% (a concentraciones terapéuticas)
- ***Metabolismo*:** Metabolizado a 4´hidroxidiclofenaco, 5-hidroxidiclofenaco, 3´-hidroxidiclofenato y 4´-,5 dihidroxidiclofenaco.
- ***Vida media de eliminación*:** 1-2 horas.
- ***Excreción*:** Excretado en forma de glucurónido y conjugado sulfato, principalmente en orina (cerca 60%), pero también en bilis (cerca del 35%); pero menos 1% es excretado como diclofenaco sin cambio.

— **Precauciones**

- **Paciente geriátrico**: precaución debido a sus condiciones médicas, en especial en paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis más baja efectiva.
- Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones adversas alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya tenido exposición previa al medicamento.
- Al igual que los AINEs, el diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.
- **Riesgos gastrointestinales:** durante el tratamiento con AINEs, entre lo que se encuentra el diclofenaco, se han reportado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o

sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos; siendo el riesgo mayor en ancianos.

- **Efectos hematológicos:** Como otros AINEs, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria.
- **Efectos respiratorios (asma preexistente):** Pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de quincke o urticaria.

— **Insuficiencia renal:** Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia renal leva a moderada.

— **Insuficiencia hepática:** Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
Evite su uso en el tercer trimestre debido a posible cierre prematuro del conducto arterioso.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspenda el medicamento o la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Aumento de la presión sanguínea
- ***Dermatológico*:** Fotosensibilidad, brote,
- ***Gastrointestinal*:** Colitis (inducción o exacerbación), Enfermedad de Crohn (inducción o exacerbación), diarrea, sangrado gastrointestinal, trastornos gastrointestinales, ulcera gastrointestinal, náusea, vómito, dispepsia, flatulencia, disminución del apetito.
- ***Genitourinario*:** Hematuria.
- ***Hematológico*:** Trastornos sanguíneos.
- ***Hepático:*** Aumento de las transaminasas séricas.
- ***Neuromuscular y esquelético*:**
- ***Ótico:*** Trastornos de la audición, tinitus, vértigo.
- ***Renal*:** Falla renal (especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente
- ***Respiratorio*:** Broncoespasmo
- ***Sistema nervioso central*:** Depresión, mareo, somnolencia, cefalea, insomnio, vértigo, nerviosismo.
- ***Misceláneo*:** Angioedema, retención de fluidos

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:** La administración concomitante con diclofenaco podría aumentar el riesgo de hemorragia.
- **Ciclosporina:** Diclofenaco puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales
- **Digoxina:** Uso concomitante con diclofenaco, puede aumentar la concentración plasmática de digoxina.
- **Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:** El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- **Inhibidores de CYP2C9:** inhibidores de CYP2C9 (voriconazol) incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- **Litio:** Uso concomitante con diclofenaco, puede aumentar la concentración plasmática de litio.
- **Metotrexato:** Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumento los niveles de metotrexato.
- **Otros AINEs y corticosteroides:** La administración de diclofenaco con otros AINEs o corticosteroides pueden aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

Efecto disminuido

- **Antagonistas del calcio (verapamilo):** Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.
- **Fármacos antihipertensivos (Ejemplo: beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos):** Puede disminuir la acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Inductores de CYP2C9:** Los inductores CYP2C9 (como rifampicina), pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

— **Contraindicaciones**

- Cardiopatía isquémica.
- Insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad arterial periférica.
- Hepatopatía grave.
- Insuficiencia renal.

- III trimestre de embarazo.
- Con sumo cuidado tras analizar de forma individual la relación beneficio/riesgo en pacientes con antecedente de insuficiencia cardiaca o con edemas/retención de líquidos, disfunción de ventrículo izquierdo, hipertensión y factores de riesgo para eventos cardiovasculares, disfunción hepática, riesgo aumentado para sangrado gastrointestinal y deterioro de la función renal y periodo de lactancia (BNF 68).

Ibuprofeno

— **Presentación (es) institucional(es)**
- **1-10-14-0930.** Ibuprofeno 400 mg. Tableta recubierta.
- **1-10-16-7085.** Ibuprofeno 100 mg / 5 mL. Suspensión oral. Envase con 50 mL o 60 mL. El envase tendrá una medida dosificadora para uso oral Nota: medicamento con nivel 2C y clave RE, presentación pediátrica o para pacientes en general que presentan trastorno deglutorio que le impidan ingerir la presentación en tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral. En pacientes que presentan trastornos a nivel gastrointestinal, se recomienda administrar con alimentos o con leche.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría: (oral): la dosis en niños debe estar basada en el peso corporal: Utilizar la dosis más baja efectiva.

- **Artritis reumatoide juvenil (6 meses – 12 años):**
  - 30 – 50 mg/kg/día administrado cada 6 horas.
  - **Dosis máxima:** 2400 mg/24 horas

- **Analgésico/antipirético (vía oral):**
  - **Lactantes y niños (≥ 6 meses):** 5 – 10 mg/kg/dosis cada 6 – 8 horas. **Dosis máxima:** 40 mg/kg/24 horas.

Adultos: vía oral:

- **Analgesia (dolor leve a moderado):** 200 mg a 800 mg 3 a 4 veces al día.
  - **Dosis usual:** 400 mg 3 o 4 veces al día.
  - **Dosis usual diaria:**1.2 g a 2.4 g/día.
  - **Dosis máxima:** 3.2 g/día.

- **Dismenorrea:** 200 mg a 800 mg 3 a 4 veces al día.
  - **Dosis usual diaria:**1.2 g a 2.4 g/día. La mayoría de las recomendaciones en la literatura no exceden una dosis de 2.4 g/día y un máximo de duración de 3 – 5 días.

- **Dosis máxima:** 3.2 g/día.

- **Osteoartritis:** 400 a 800 mg 3 a 4 veces al día (máximo: 3.2 g/día).

- **Artritis reumatoide:** 400 a 800 mg 3 a 4 veces al día (máximo: 3.2 g/día).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral (85%). Los alimentos reducen la concentración pico en plasma alrededor del 30 – 50% y retarda el tiempo en alcanzar la concentración pico por aproximadamente 30 – 60 minutos, pero no afecta la extensión de la absorción.
- ***Inicio de la acción (oral): alivio del dolor o actividad antipirética:*** alcanzada dentro de 1 hora.
- ***Biodisponibilidad*:** 80%
- ***Unión* a proteínas:** 99%.
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Extensamente metabolizado.
- ***Vida media eliminación*:** 1.8 – 2.4 horas. La vida media es 10 veces más larga en neonatos que en adultos.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina [como metabolitos (45% a 80%); ~ 1% como fármaco sin cambio y 14% como conjugado].; algo en heces.

— **Precauciones**

Relacionados a efectos adversos

- **Eventos cardiovasculares:** los AINEs incrementan el riesgo de eventos adversos (potencialmente fatales) trombóticos cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio fatal y accidente cerebrovascular. El riesgo puede ocurrir al inicio del tratamiento y puede incrementar con la duración del tratamiento.
- **Efectos gastrointestinales:** Toxicidad gastrointestinal grave (Ejemplo: sangredo, ulceración, perforación) puede ocurrir con o sin síntomas previos. Riesgo aumentado en los pacientes con historia de sangrado gastrointestinal o ulcera, pacientes geriátricos, fumadores o con dependencia de alcohol.
- **Hipertensión**: Hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente; uno u otro evento puede contribuir a aumentar incidencia de eventos cardiovasculares. Utilizar con precaución en pacientes con hipertensión y monitorear presión arterial.
- **Daño renal:** Daño renal directo, incluyendo necrosis papilar renal, ha sido reportado en pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo con AINEs.
- **Efectos sobre sistema nervioso central:** Puede agravar la depresión u otros trastornos psiquiátricos, epilepsia o parkinsonismo; utilice con precaución en pacientes con esas condiciones.
- **Otros:** Puede enmascarar ciertos signos de infección.

— **Insuficiencia renal:** La literatura no reporta recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; utilice con precaución y evite uso en pacientes con enfermedad renal avanzada. Algunas guías emiten las siguientes recomendaciones para AINEs:
  - **Tasa de filtración glomerular estimada:**
    - **30 a < 60 mL/minuto/1.73 m^2**: evite uso en pacientes con enfermedad intercurrente, eso aumenta el riesgo de lesión renal aguda.
    - **< 30 mL/minuto/1.73 m^2:** Evite el uso.
  - **Hemodiálisis:** No dializable.

— **Insuficiencia hepática:** La literatura no reporta recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Use con precaución y suspenda si la función hepática empeora.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C. Evitar uso en el tercer trimestre del embarazo debido a posible cierre del conducto arterioso.

— **Lactancia:** No detectado en leche materna, pero los estudios son limitados: Su uso no está recomendado.

— **Reacciones adversas**

  - ***Cardiovascular*:** Edema.
  - ***Dermatológico*:** Brote en piel, brote maculopapular, prurito.
  - ***Endocrino* y metabólico:** Retención de fluidos.
  - ***Gastrointestinal*:** Dolor epigástrico, pirosis, náusea, calambres abdominales, distrés abdominal, dolor abdominal, flatulencia, constipación, disminución del apetito, diarrea, dispepsia, náusea y vómito.
  - ***Hematológico*:** Disminución de hemoglobina, anemia, tiempo de sangrado prolongado.
  - ***Hepático*:** Aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa.
  - ***Neuromuscular y esquelético*:**
  - ***Ótico:*** Tinitus
  - ***Renal*:** Anormalidad de la función renal.
  - ***Sistema nervioso central*:** Mareo, cefalea, nerviosismo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol:** Incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- **Warfarina:** Reportes de sangrado.

Efecto disminuido

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II:** Respuesta reducida de la presión arterial a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de receptor de angiotensina II. Posible deterioro de la función renal en individuos con insuficiencia renal.
- **Ácido acetilsalicílico:**
  - Antagonismo del efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria irreversible del ácido acetilsalicílico; puede limitar los efectos cardioprotectores del ácido acetilsalicílico.
  - Incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y otras complicaciones.
- **Diurético [furosemida, tiazida, antagonistas de receptor de histamina H_2 (cimetidina, ranitidina)]:** reduce los efectos natriuréticos.

Otros

- **Metotrexato:** la farmacocinética de metotrexato se ve alterada.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ibuprofeno.
- Historia de asma, urticaria u otra reacción de sensibilidad precipitada por el ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

Indometacina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-14-2640. Indometacina 100 mg. Supositorios para adultos.
- 14-0960. **[Autorizado su uso en nivel 2C, clave E].** Indometacina 25 mg. Cápsulas

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- Indometacina 100 mg. Supositorios para adultos: Vía rectal

— **Administración:**

Rectal:
- Administrar vía rectal. Retener el supositorio en el recto por ≥ 1 hora para garantizar una absorción completa.

Oral:
- Administrar las cápsulas en 2 – 4 dosis divididas/día.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Las dosis para los supositorios son expresadas en términos de indometacina.
- Las dosis de las cápsulas son expresadas en términos de indometacina.
- Para minimizar el riesgo potencial de eventos adversos cardiovasculares / gastrointestinales, utilizar la dosis más baja efectiva y con la duración del tratamiento por el menor tiempo consistente con las metas del tratamiento del paciente. Titular a la dosis más baja efectiva.

Adultos:
- **Vía rectal:**
  - **Dolor e inflamación de moderada a severa en enfermedad reumática u otros trastornos neuromusculares, dismenorrea, gota aguda:** 100 mg dos veces al día vía rectal; si es requerido la dosis puede ser administrada en la noche y en la mañana, combinado tratamiento oral y rectal.
  - **Dosis diaria máxima vía rectal: total:** 100 – 200 mg.

- **Vía oral:**
  - **Osteoartritis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante: Inicialmente:** 25 mg 2 o 3 veces al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada por 25 mg o 50 mg diarios a intervalos semanales hasta la obtención de la respuesta.

- **Dosis máxima vía oral:** 150 mg – 200 mg diarios.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Es bien absorbido desde el tracto gastrointestinal. Casi completamente absorbido después de la administración de cápsulas convencionales.
- ***Biodisponibilidad*:** Rectal: 80 -90% (de la cápsula convencional)
- ***Distribución*:** Cruza placenta y barrera hematoencefálica. Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 99% (adultos).
- ***Metabolismo*:** Hepático
- ***Vida media de eliminación*: Adultos:** 4.5 horas.
- ***Excreción*:** Sufre apreciable circulación enterohepática. Indometacina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina (66%) y en menor medida en las heces (33%).

— **Precauciones**

- **Eventos cardiovasculares:** los AINEs incrementan el riesgo de eventos adversos trombóticos cardiovasculares (Ejemplo: infarto de miocardio fatal y accidente cerebrovascular) en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- **Efectos gastrointestinales:** Toxicidad gastrointestinal grave (Ejemplo: sangrado, ulceración, perforación) puede ocurrir con o sin síntomas previos. Riesgo aumentado en los pacientes con historia de sangrado gastrointestinal o ulcera, pacientes geriátricos, fumadores o con dependencia de alcohol.
- **Hipertensión**: Hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente; uno u otro evento puede contribuir a aumentar incidencia de eventos cardiovasculares. Utilizar con precaución en pacientes con hipertensión y monitorear presión arterial.
- Han sido reportados retención de fluidos y edema.
- **Efectos renales:** Daño renal directo, incluyendo necrosis papilar renal, ha sido reportado en pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo con AINEs.
- **Efectos sobre sistema nervioso central:** Puede agravar la depresión u otros trastornos psiquiátricos, epilepsia o parkinsonismo; utilice con precaución en pacientes con esas condiciones.
- **Otros:** Puede enmascarar ciertos signos de infección.

— **Insuficiencia renal:** No se localizaron recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No se localizaron recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

Evite su uso en el tercer trimestre del embarazo por posible cierre prematuro del conducto arterioso.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Uso no recomendado.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Pre-síncope, síncope, depresión, somnolencia, fatiga, malestar, vértigo.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel
- ***Endocrino* y metabólico:** Enrojecimiento.
- ***Gastrointestinal*:** Vómito, náusea, pirosis, dolor abdominal, diarrea, disminución del apetito.
- ***Hematológico*:** Hemorragia postcirugía.
- ***Hepático*:** Aumento de alanina aminotransferasa sérica, aumento aspartato aminotransferasa.
- ***Ótico:*** Tinitus.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **AINEs:** AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico: potencial para aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal con poco o ningún incremento en la eficacia.
- **Alcohol:** prolonga el tiempo de sangrado.
- **Anticoagulantes, agentes trombolíticos:** Posible complicaciones por sangrado.
- **Ciclosporina:** Posible incremento a la toxicidad a ciclosporina.
- **Digoxina:** Aumento en la concentración sérica de digoxina y vida media.
- **Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio:** Aumentan las concentraciones séricas de potasio.
- **Litio:** Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio.
- **Prednisolona:** Aumento de las concentraciones plasmáticas libre de prednisolona. Sin cambio, las concentraciones de prednisolona total en plasma.

Efecto disminuido

- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos:** Reduce la respuesta de la presión arterial a los agentes bloqueadores beta adrenérgicos.
- **Antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA II):** Reduce la respuesta de la presión arterial al ARA II. Posible deterioro de la función renal en individuos con insuficiencia renal.
- **Antiácidos (conteniendo aluminio o magnesio):** Ligera reducción o retraso de la concentración pico en plasma de la indometacina.

- **Diuréticos (furosemida, tiazidas):** Reducción de los efectos natriuréticos.
- **Hidralazina**: Respuesta reducida de la presión arterial a la hidralazina.
- **Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA):** Reduce la respuesta de la presión arterial al IECA.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a indometacina.
- Historia de asma, urticaria u otras reacciones de sensibilidad precipitadas por ácido acetilsalicílico y otros AINEs.
- Cuando es administrado rectalmente, historia de proctitis o reciente sangrado rectal.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el caso de revascularización coronaria con injerto (CABG).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)

Sulindaco

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-14-1612. Sulindaco 200 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral dos veces al día con comidas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos: (vía oral):
- **Osteoartritis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante:** 200 mg dos veces al día. Ajustar la dosis basados en la respuesta.

- **Dolor agudo en hombro:** 200 mg dos vece al día; reducir la dosis basados en la respuesta. Usualmente por 7 – 14 días.

- **Gota**: 200 mg dos vece al día; reducir la dosis basados en la respuesta. Usualmente por 7 días.

Dosis máxima en adultos: 400 mg día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Prodroga con poca actividad farmacológica hasta que es reducido a su metabolito sulfuro activo
- ***Inicio de la acción:* respuesta terapéutica:** dentro de 1 semana.
- ***Distribución*:** Cruza la barrera hematoencefálica (concentraciones en cerebro < 4%).
- ***Unión* a proteínas:**
  - ***Sulindaco:*** 93%
  - ***Metabolito sulfuro:*** 98%.
- ***TCmax*:**
  - **Sulindaco**: ~3 a 4 horas. siendo mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica que en individuos sanos.
  - **Metabolitos sulfuro y sulfona:** ~5 a 6 horas
- ***Metabolismo*:** Reducido a un metabolito activo sulfuro (reacción reversible) y oxidado a un metabolito inactivo sulfona (reacción irreversible). Tanto el sulindaco como su metabolito sulfona, sufren extensa recirculación enterohepática.
- ***Vida media de eliminación*:**

- ***Sulindaco:*** 7.8 horas.
- ***Metabolito sulfuro:*** 16.4 horas.

- ***Excreción*:** Orina (50%) principalmente como sulindaco y sus metabolitos conjugados con sulfona. En heces (25%) como sus metabolitos sulfona y sulfuro. El sulindaco y sus metabolitos no son removidos por hemodiálisis.

— **Precauciones**

- **Eventos cardiovasculares trombóticos:** los AINEs (inhibidores selectivos de COX-2, AINEs) incrementan el riesgo de eventos adversos trombóticos cardiovasculares (Ejemplo: infarto de miocardio fatal y accidente cerebrovascular) en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- **Efectos gastrointestinales:** Toxicidad gastrointestinal grave (Ejemplo: sangrado, ulceración, perforación) puede ocurrir con o sin síntomas previos. Riesgo aumentado en los pacientes con historia de sangrado gastrointestinal o ulcera, pacientes geriátricos, fumadores o con dependencia de alcohol.
- **Hipertensión**: Hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente; uno u otro evento puede contribuir a aumentar incidencia de eventos cardiovasculares. Utilizar con precaución en pacientes con hipertensión y monitorear presión arterial.
- Han sido reportados retención de fluidos y edema.
- **Efectos renales:** Daño renal directo, incluyendo necrosis papilar renal, ha sido reportado en pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo con AINEs.
- **Otros:** Puede enmascarar ciertos signos de infección.

— **Insuficiencia renal:** Puede ser requerida la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Puede ser requerida la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido al extenso metabolismo hepático del sulindaco.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C. Evite su uso en el tercer trimestre del embarazo debido a posible cierre del conducto arterioso.

— **Lactancia:** Se desconoce si se distribuye en leche materna. Suspenda la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel, prurito.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náusea, calambres abdominales, anorexia, flatulencia, vómito.
- ***Ótico:*** Tinitus.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, cefalea, nerviosismo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes trombolíticos**: Posible complicaciones por sangrado.
- **AINEs:** AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico: potencial para aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal con poco o ningún incremento en la eficacia.
- **Ciclosporina**: Posible incremento de la toxicidad inducida por ciclosporina.
- **Metotrexato**: Posible incremento de las concentraciones séricas de metotrexato.

Efecto disminuido

- **Dimetilsulfóxido:** Disminuye las concentraciones plasmáticas del metabolito sulfuro de sulindaco.
- **Diurético [furosemida, tiazida]:** reduce los efectos natriuréticos.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II:** Respuesta reducida de la presión arterial a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de receptor de angiotensina II. Posible deterioro de la función renal en individuos con insuficiencia renal.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al sulindaco.
- Historia de asma, urticaria, u otra reacción de sensibilidad precipitada por ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el caso de revascularización coronaria con injerto (CABG).

URICOSÚRICOS, ANTIGOTOSOS

Alopurinol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-15-0130. Alopurinol 300 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Usualmente el alopurinol se administra una vez al día. Si la dosis es mayor a 300 mg, administrar en dosis divididas.
- La administración después de las comidas puede minimizar los efectos adversos a nivel gastrointestinal.
- Mantener la ingesta de líquidos para producir 2 litros diarios de orina. Mantener la orina neutral o preferiblemente alcalina.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos: (vía oral):
- **Gota:** Dosis usual: 300 mg diarios en pacientes con gota moderada y hasta 600 mg en pacientes con gota tofácea severa.

  Utilizar la dosis más baja inicial para reducir la posibilidad de reducir un brote temprano de ataque de gota aguda y porque algunos datos sugieren que dosis iniciales mayores puede estar asociadas con in aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Gradualmente aumente la dosis hasta alcanzar las concentraciones objetivo de urato en suero (< 6 mg/dL) o hasta que la dosis máxima recomendada sea alcanzada.

- **Calculo renal recurrente (oxalato de calcio):** Inicialmente, 300 mg diarios.
  Titular la dosis basado en las determinaciones de urato urinario en 24 horas.

  Dosis máxima: 900 mg diarios.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:** 80 – 90% es absorbido después de la administración oral.
- ***Inicio de la acción:*** En pacientes con gota, las concentraciones séricas de urato comienzan a disminuir lentamente dentro 24 – 48 horas; concentraciones mínimas no serán alcanzadas sino hasta 1 – 3 semanas. Debido a la movilización continua

de los depósitos de urato, la reducción sustancial de ácido úrico puede ser retardadas 6 – 12 meses y podría no ocurrir en algunos pacientes.

- ***Duración:*** Después de suspender el tratamiento, las concentraciones séricas de urato retornan a niveles pretratamiento dentro 1 – 2 semanas.
- ***Distribución*****:** Uniformemente distribuido en el agua corporal total, excepto en cerebro donde las concentraciones son aproximadamente el 50% de los otros tejidos. Alopurinol y oxipurinol son distribuidos en leche materna.
- ***TCmax*****:** Alopurinol y oxipurinol son alcanzadas en 1.5 y 4.5 horas, respectivamente.
- ***Metabolismo*****:** Rápidamente metabolizado a xantina oxidasa; metabolizado principalmente a un metabolito activo, oxipurinol.
- ***Vida media de eliminación*****:** 1 – 3 y 18 – 30 horas para alopurinol y oxipurinol, respectivamente.
- ***Excreción*****:** Orina como oxipurinol (aproximadamente 70%) y en heces como fármaco sin cambio (aproximadamente 20%) dentro de 48 – 72 horas
  Alopurinol y oxipurinol son dializables.

— **Precauciones**

- **Efectos hepáticos:** Han sido reportados reacciones hepatotóxicas y elevaciones de las concentraciones séricas de transaminasa y fosfatasa alcalina.
- Si se desarrolla anorexia, pérdida de peso o prurito, evalúe la función hepática.
- El alopurinol no tiene ningún valor en el tratamiento de los ataques agudos de gota; prolongará y exacerbará la inflamación durante la fase aguda.
- Alopurinol puede aumentar la frecuencia de los ataques agudos de gota durante los primeros 6 – 12 meses de tratamiento; sin embargo, se recomienda administrar dosis profilácticas de colchicina juntamente durante los primeros 3 – 6 meses de tratamiento.
- Mantener una suficiente ingesta de líquidos y la orina de neutral a ligeramente alcalina para evitar posible formación de cálculos de xantina y prevenir la precipitación renal de uratos en pacientes que reciben concomitantes agentes uricosúricos.
- **Insuficiencia renal:** Incrementa la vida media. Reduzca la dosis. Vigile de cerca, si ocurre deterioro en la función renal y este persiste, reduzca la dosis y suspenda el tratamiento. Posible aumento de riesgo de brote.
- Uso concomitante con diuréticos del grupo de tiazida en pacientes con insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad inducidas por alopurinol; utilice con precaución y observe de cerca a estos pacientes.

— **Insuficiencia renal:** Varias estrategias han sido recomendadas para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Dosis iniciales bajas son recomendadas para reducir este riesgo; la relación de mantenimiento de la dosis en insuficiencia renal es controversial y no hay consenso en las recomendaciones.
Los fabricantes recomiendan:

Dosis de mantenimiento con alopurinol en pacientes con insuficiencia renal recomendadas por los fabricantes	
Cl_{cr} (mL/minuto)	**Dosis de mantenimiento**
10 – 20	200 mg diarios
< 10	≤ 100 mg diarios
< 3	Incremente el intervalo de dosis (Ejemplo: 300 mg dos veces por semana).

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Alopurinol y oxipurinol se distribuyen en leche materna; use con precaución en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Brote maculopapular, prurito, brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** gota.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, diarrea.
- ***Hepático*:** Aumento de alanina aminotransferasa sérica, aumento de fosfatasa alcalina, aumento aspartato aminotransferasa sérica.
- ***Renal*:** Síndrome falla renal (≤1%), insuficiencia renal (≤1%).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ampicilina, amoxicilina**: Aumenta la incidencia de brote en pacientes con hiperuricemia.
- **Azatioprina**: Inhibición del metabolismo de azatioprina; posible incremento de los efectos tóxicos (incluyendo depresión de médula ósea).
- **Ciclofosfamida**: Potencial para depresión de médula ósea; mecanismo no conocido.
- **Ciclosporina**: Aumento de las concentraciones de ciclosporina.
- **Clorpropamida**: Potencial para reacciones adversas hepatorrenales; competencia con clorpropamida para secreción tubular renal.
- **Didanosina**: Aumento de las concentraciones pico en plasma de didanosina y área bajo la curva, particularmente en pacientes con insuficiencia renal; posible aumento de toxicidad por didanosina.
- **Diuréticos (Ejemplo: tiazidas, furosemida, ácido etacrínico):** Potencial para aumento de las concentraciones séricas de urato; oxipurinol sérico y riesgo de

toxicidad por alopurinol, incluyendo reacciones de hipersensibilidad especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

- **Mercaptopurina:** Inhibición del metabolismo de Mercaptopurina; posible incremento en los efectos tóxicos (incluyendo depresión de médula ósea).
- **Uricosúricos:** Aumento en la excreción de ácido úrico posible reducción de la inhibición de xantina oxidasa por oxipurinol; posible precipitación renal de oxipurinas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al alopurinol o reacciones graves previas.
- Uso concomitante de alopurinol y didanosina.

Colchicina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-15-0420. Colchicina 0.5 mg o 0.6 mg. Tabletas

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**
- Administrar con agua y mantener una ingesta adecuada de líquidos. Puede ser administrado con o sin alimentos.
- Iniciar tratamiento para brote agudo de gota al primer signo de un ataque.
- La administración de alimentos no afecta la velocidad de absorción, pero disminuye la extensión de la absorción en un 15%.

— **Indicaciones y dosificación:**

La dosis depende de la edad del paciente, función renal y hepática, uso reciente (dentro de 14 días) o concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 o inhibidores del sistema de transporte glicoproteína-P.

Pediatría: (vía oral):
- **Tratamiento profiláctico de brote recurrente de gota:** Adolescentes ≥ 16 años, pueden recibir las dosis de adultos.

Adultos: (vía oral):

- **Tratamiento de brote de gota:**
  - Uso del tratamiento de colchicina para el tratamiento de brote de gota no está recomendado en pacientes con terapia con fármacos para la prevención de brote de gota y también que reciben inhibidores de CYP3A4.
  - No repetir ciclos de terapia de colchicina hasta que hayan transcurrido 3 días.

Dosis de colchicina recomendadas en adultos para tratamiento de brote de gota	
Terapia concomitante o reciente (dentro de 14 días)	**Dosis recomendada de colchicina**
Sin terapia reciente o concomitante con inhibidor moderado o potente de CYP3A4 o inhibidor de glicoproteína-P	1.2 mg al primer signo del brote seguido por 0.6 mg una hora después; espere 12 horas antes de reanudad las dosis profilácticas de colchicina.
Potente inhibidor de CYP3A4 (Ejemplo: atazanavir, boceprevir, claritromicina, darunavir con dosis bajas de ritonavir (darunavir potenciado ritonavir) fosamprenavir potenciado por ritonavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir potenciado por ritonavir, combinación fija de lopinavir y ritonavir, combinación fija de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir)	0.6 mg al primer signo del brote seguido por 0.3 mg una hora después
Inhibidor moderado CYP3A4 (Ejemplo: Aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir [sin ritonavir], jugo de toronja [grapefruit], verapamilo)	1.2 mg al primer signo del brote
Inhibidor de glicoproteína-P (Ejemplo: ciclosporina, ranolazina).	0.6 mg al primer signo del brote

- **Tratamiento profiláctico de brote recurrente de gota**

Dosis de colchicina recomendadas en adultos para tratamiento profiláctico de brote recurrente de gota	
Terapia concomitante o reciente (dentro de 14 días)	**Dosis recomendada de colchicina**
Sin terapia reciente o concomitante con inhibidor moderado o potente de CYP3A4 o inhibidor de glicoproteína-P.	0.6 mg una o dos veces al día (máximo 1.2 mg diarios)
Inhibidor potente de CYP3A4 (Ejemplo atazanavir boceprevir, claritromicina, darunavir potenciado por ritonavir, fosamprenavir potenciado ritonavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir potenciado por ritonavir, lopinavir/ritonavir, combinación fija de elvitegravir, cobicistat, entricitabina, y tenofovir).	0.3 mg dos veces al día, 0.6 mg una vez al día o 0.3 una vez al día.
Inhibidor de glicoproteína-P (Ejemplo: ciclosporina, ranolazina).	0.3 mg una vez al día o día por medio.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:**
  - Rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral.
  - El fármaco y los metabolitos vuelven a entrar a tracto de la vía biliar y secreciones intestinales después del metabolismo parcial en el hígado.
  - El fármaco sin cambio puede ser reabsorbido desde el intestino.
- ***Biodisponibilidad*:** 45%.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta y es distribuida en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 30% (principalmente albúmina)
- ***TCmax*:** 0.5 – 2 horas. La circulación enterohepática puede ocurrir; el pico secundario se presenta en algunos individuos 3 – 36 horas después.
- ***Metabolismo*:** Desmetilado en el hígado por CYP3A4.
- ***Vida media de eliminación*:** 26.6 – 31.2 horas.
- ***Excreción*:** 40 – 65% recuperado sin cambio en orina. Puede ocurrir circulación enterohepática y excreción biliar. No removido por hemodiálisis.

— **Precauciones**

La colchicina tiene un índice terapéutico estrecho; la acumulación de este medicamento está asociado con consecuencias graves, incluyendo fatales. Durante el uso, vigile de cerca por signos/síntomas de toxicidad por colchicina y factores que contribuyan a la acumulación de colchicina, tales con función hepática/renal o interacciones con medicamentos, es esencial, particularmente cuando se ajusta la dosis hacia arriba y con ciclos prolongados o repetidos.

Relacionados a los efectos adversos:

- **Discrasias sanguíneas:** Se han reportado en pacientes que han recibido dosis terapéuticas: mielosupresión (Ejemplo: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia) y anemia aplásica.
- **Síntomas gastrointestinales:** Se recomienda reducción de la dosis en pacientes quienes desarrollaron síntomas gastrointestinales (anorexia, diarrea, náusea, vómito) relacionado al tratamiento con colchicina.
- **Toxicidad neuromuscular:** Se han reportado en pacientes que han recibido dosis terapéuticas: Miotoxicidad (incluyendo rabdomiólisis); pacientes con disfunción renal o fármacos conocidos que causan este efecto (tales como diltiazem, verapamilo, fibratos y estatinas) puede incrementar el riesgo de miopatía. Los síntomas típicamente resuelven dentro de 1 semana a varios meses después de suspender la colchicina.

— **Insuficiencia renal:**

Insuficiencia renal. **Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática quienes están recibiendo o han recibido recientemente tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o un inhibidor de sistema de transporte de glicoproteína-P.**
▪ Tratamiento de brote de gota: • **El uso de colchicina para el tratamiento de brote de gota no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal quienes han recibido el fármaco para prevención de brotes de gota.** ∗ Insuficiencia renal de leve a moderada (Cl_{cr} 50 – 80 o 30 – 50 mL/minuto, respectivamente): **No es necesario ajuste de dosis, pero vigile efectos adversos.** ∗ Insuficiencia renal severa (Cl_{cr}: < 30 mL/minuto): **No es necesario ajuste de dosis, pero no repita ciclos de colchicina hasta pasadas 2 semanas. Considere terapia alternativa para pacientes que requieren repetición de ciclos de tratamiento.** ∗ Diálisis: **0.6 mg al primer signo de brote de gota. No repita ciclos de colchicina hasta pasadas 3 semanas.**
▪ Tratamiento profiláctico de brote recurrente de gota: ∗ Insuficiencia renal de leve a moderada (Cl_{cr} 50 – 80 o 30 – 50 mL/minuto, respectivamente): **Vigile por efectos adversos; puede ser necesario ajuste de dosis.** ∗ Insuficiencia renal severa (Cl_{cr}: < 30 mL/minuto) o diálisis: **Dosis inicial es de 0.3 mg diario; la dosis puede ser aumentada con cuidadosa vigilancia.**

— **Insuficiencia hepática:**

Insuficiencia hepática. **Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática quienes están recibiendo o han recibido recientemente tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o un inhibidor de sistema de transporte de glicoproteína-P.**
▪ Tratamiento de brote de gota: • Insuficiencia hepática de leve a moderada: **No requiere ajuste de dosis, pero vigile por efectos adversos.** • Insuficiencia hepática severa: **No es necesario ajuste de dosis, pero no repita ciclos de colchicina hasta pasadas 2 semanas. Considere utilizar tratamiento alternativo para pacientes que requieren la repetición del tratamiento.**
▪ Tratamiento profiláctico de brote recurrente de gota: • Insuficiencia hepática de leve a moderada: **No requiere ajuste de dosis, pero vigile por efectos adversos.** • Insuficiencia hepática severa: **Considere reducción de dosis.**

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
Efecto sobre el efecto sobre el trabajo de parto y el parto, no es conocido

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Sin embargo, AAP establece que la colchicina usualmente es compatible con lactancia materna. Utilice con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico:*** Alopecia.
- ***Endocrino* y metabólico:** Gota.
- ***Gastrointestinal*:** Enfermedad gastrointestinal, diarrea, vómito, náusea, calambres abdominales, dolor abdominal, disgeusia.
- ***Hematológicos:*** Pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, coagulación intravascular diseminada. Mielosupresión generalmente es un estado tardío de toxicidad a colchicina que se presenta después de desarrollar los efectos gastrointestinales y juntamente con daño multiorgánico.
- ***Hepático:*** Hepatotoxicidad, aumento alanina aminotransferasa sérica, aumento aspartato aminotransferasa sérica.
- ***Musculo*esquelético:** Mialgia, miastenia, miopatía, neuropatía.
- ***Respiratorio*:** Dolor faringo-laringeo.
- ***Sistema nervioso central*:** Fatiga cefalea.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antifúngicos, azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol):** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Aprepitant:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Boceprevir:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Ciclosporina:** Posible efectos nefrotóxicos aditivos, aumento de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se ha reportado aumento de concentraciones de colchicina; toxicidad fatal por colchicina.
- **Digoxina:** Se ha reportado rabdomiólisis.
- **Diltiazem:** Concentraciones plasmáticas aumentadas de colchicina; se ha reportado toxicidad neuromuscular.
- **Combinación fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.

- **Derivados de ácido fíbrico (Gemfibrozilo, fenofibrato):** Adición de un fibrato a terapia a largo plazo o adición de colchicina a terapia a largo plazo con fibrato ha producido miopatía y rabdomiólisis.
- **Inhibidores de proteasa VIH (PI_s):** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Inhibidores de reductasa HMG-CoA (estatinas):** Adición de una estatina a terapia a largo plazo de colchicina o adición de colchicina a terapia de estatina a largo plazo ha resultado en miopatía y rabdomiólisis.
- **Macrólidos (Azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina):** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Nefazodona:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Ranolazina:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Telaprevir:** Es esperado un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina.
- **Verapamilo:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina; se ha reportado toxicidad neuromuscular.

— **Contraindicaciones**

- Individuos con insuficiencia renal o hepática que reciben fármacos inhibidores de sistema de transporte de glicoproteína P (Ejemplo: ciclosporina, ranolazina) o un potente inhibidor de CYP3A4 (Ejemplo: atazanavir, boceprevir, claritromicina, darunavir potencia ritonavir

ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS

Fenazopiridina clorhidrato

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-16-0700. Fenazopiridina clorhidrato 100 mg. Tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral con alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Adultos (vía oral):
- **Analgésico urinario en cuadros de irritación de la mucosa: Dosis usual:** 200 mg tres veces al día, por un máximo de 3 días.

Es importante recordar que el rol de la fenazopiridina es de analgesia temporal en cuadros infecciosos e irritativos durante los primeros tres días, pero **en ninguna circunstancia este fármaco sustituye la necesidad de contar con tratamiento antibiótico en casos de sepsis.**

— **Farmacocinética**
Las propiedades farmacocinéticas no han sido determinadas.

- ***Distribución*:** Cantidades traza pueden entrar a líquido cefalorraquídeo y cruzar la placenta. Se desconoce si se distribuye en leche materna.
- ***Metabolismo*:** En el hígado y en otros tejidos; metabolitos no identificados
- ***Excreción*:** Orina (66% como fármaco sin cambio). Pequeñas cantidades son excretadas en heces.

— **Precauciones**
- Paciente geriátrico: Utilice con precaución en pacientes adultos mayores debido a la acumulación en pacientes con insuficiencia renal.
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD): Utilice con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD; puede ocurrir anemia hemolítica en el entorno de la utilización de sobredosis en forma crónica.
- Los lentes de contacto pueden mancharse si son manipulados después de tocar los comprimidos y sin lavado de manos.
- Limitaciones de uso: la fenazopiridina no debe ser utilizado para tratamiento de infección urinaria ya que su acción es solamente analgésica.

— **Insuficiencia renal:** Posible acumulación de fenazopiridina; su uso está contraindicado.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en insuficiencia hepática severa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.

— **Lactancia:** Se desconoce si la fenazopiridina o metabolitos son distribuido en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Calambres en el estómago.
- ***Renal*:** <1%: Insuficiencia renal aguda (post comercialización y reporte de casos), insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica, hepatitis, metahemoglobinemia, pigmentación de la piel, brote cutáneo, vértigo.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, marea.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Dapsona (tópica), óxido nítrico:** Puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los agentes asociados con metahemoglobinemia.
- **Anestésicos locales:** Agentes asociados con metahemoglobinemia pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de los anestésicos locales. Específicamente el riesgo de metahemoglobinemia puede ser aumentado.
- **Prilocaína, nitrito de sodio:** Agentes asociados con metahemoglobinemia pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de prilocaína. Combinaciones de esos agentes pueden incrementar la probabilidad de metahemoglobinemia significativa.

— **Contraindicaciones**

- Insuficiencia renal
- Glomerulonefritis
- Uremia
- Pielonefritis durante el embarazo
- Hepatitis severa
- Hipersensibilidad conocida a la fenazopiridina.

Paracetamol (acetaminofén)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-16-2400. Paracetamol 300 mg. Supositorio de 1 gramo.
- 1-10-16-0010. Paracetamol 500 mg. Tableta.
- 1-10-16-6015. Paracetamol 100 mg/mL. Solución oral con sabor agradable libre de alcohol. Cuenta gotas graduado a un mL. Frasco gotero con 30 mL o Paracetamol 100 mg/mL. Solución oral con sabor agradable libre de alcohol. Cuenta gota graduado a un mL. Frasco gotero con 15 mL o Paracetamol 80 mg/0.8 mL. Solución oral con sabor agradable libre de alcohol. Cuenta gotas graduado. Frasco gotero con 15 mL [***Presentación disponible para niños de 2 a 12 meses de edad].***
- 1-10-16-6020. Paracetamol 120 mg / 5 mL. Solución oral con sabor agradable. Envase con 60 mL a 120 mL o Paracetamol 150 mg/5 mL. Jarabe con sabor agradable. Envase con 60 mL. ***[Presentación disponible para niños mayores de 1 año].***

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- Paracetamol, presentación en supositorio: vía rectal.
- Paracetamol, presentación solución oral y tableta: vía oral.

— **Sinónimo de Paracetamol:** Acetaminofén.

— **Administración:**

- **Vía oral:** Puede ser administrado con o sin alimentos.
- * **Vía rectal.** En el caso de los supositorios, la división de los mismos en un intento para administrar dosis menores no provee una dosis predecible a cada fracción.

— **Indicaciones y dosificación:**

- **Primera línea para el alivio sintomático del dolor leve y antipirético**, así como en aquellos casos de pacientes en que los salicilatos y otros AINEs se encuentran contraindicados.

  Tiempo de tratamiento:
  - **Analgésico**: Máximo 5 días.
  - **Antipirético**: Máximo 3 días.
    En caso de que la sintomatología persista más allá del periodo de tratamiento recomendado anteriormente, el paciente debe ser revalorado en el centro de atención para analizar la causa de la persistencia de la misma.

- **Crónico**: El uso del acetaminofén para el alivio del dolor (leve a moderado) en forma crónica, debe responder a una excepción y no a la norma, puesto que está indicado para condiciones reumáticas o artríticas que cursan con dolor músculo esquelético de leve a moderado.

Nota: Para el acetaminofén en la presentación solución oral en frasco-gotero, las dosis deben ser prescritas en miligramos y NO en gotas.

Pediatría

- **Vía oral:**
  - **Infantes y niños (vía oral):** 10 – 15 mg/kg/dosis cada 6 horas, vía oral.

EDAD	PESO	DOSIS, VÍA ORAL
2 - 3 meses	2.7 – 5 kg	40 mg cada 6 horas
4 – 11 meses	5 – 8 kg	80 mg cada 6 horas
12 – 23 meses	8 – 11 kg	120 mg cada 6 horas
2 – 3 años	11 – 16 kg	160 mg cada 6 horas
4 – 5 años	16 – 21 kg	240 mg cada 6 horas
6 – 8 años	22 – 27 kg	320 mg cada 6 horas
9 – 10 años	27 – 32 kg	400 mg cada 6 horas
11 años	33 – 43 kg	480 mg cada 6 horas
≥ 12 años		500 mg cada 6 horas; en caso de síntomas severos, puede ser aumentado a 1 g cada 6 horas. Dosis máxima: 4 g/día.

- **Vía rectal *:**
  - **Niños:** 10-15 mg/kg/dosis vía rectal cada 6 h; dosis máxima: 90 mg/kg/24 horas.

Adultos

- **Vía oral:** 0.5 g – 1 g cada 4 – 6 horas; máximo 4 g por día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:**
  - ***Oral:*** Bien absorbido después de la administración oral.
  - ***Rectal:*** Absorción pobre o variable después de la administración oral,

- ***Distribución*:** Rápidamente distribuido en la mayoría de los tejidos corporales excepto grasa. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna en pequeñas cantidades.
- ***Unión* a proteínas:** 10 – 25%.
- ***TCmax*:**
  - ***Oral***: 10 – 60 minutos.
  - ***Rectal*:** Variación en las concentraciones pico en plasma, el tiempo en alcanzar la concentración pico en plasma es sustancialmente mayor que con la administración oral.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado principalmente por conjugación con sulfato y glucurónido, pequeñas cantidades (5 – 10% son oxidadas por vías dependientes de CYP (principalmente CYP2E1) a un metabolito tóxico; N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). NAPQI se desintoxica por medio de glutatión y se elimina; cualquier metabolito tóxico restante puede unirse a los hepatocitos y causar necrosis celular.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Adultos:*** 2.4 horas.
  - ***Niños y adolescentes:*** 2.9 – 3 horas.
  - ***Infantes:*** 4. 2 horas
  - ***Neonatos:*** 7 horas.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina como conjugados

— **Precauciones**
- Use con precaución en pacientes con deficiencia a glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Efectos hepáticos:
  - La ingestión de una dosis tóxica única o múltiple puede resultar en hepatotoxicidad. Cerca del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos son resultado de sobredosis inadvertidas. En caso de la ingestión de una sobredosis, el paciente se debe valorar sobre la necesidad de recibir antídoto (acetilcisteína).
  - En un estudio se reportó el aumento de las concentraciones séricas de ALT en individuos sanos que recibieron acetaminofén oral 4 gramos diarios por 14 días.
  - Utilice con precaución los pacientes con insuficiencia hepática, enfermedad hepática activa, alcoholismo, malnutrición crónica, hipovolemia severa (Ejemplo, como resultado de deshidratación o pérdida de sangre), o insuficiencia renal (Cl_{cr} ≤ 30 mL/minuto).

— **Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en dosis estándar. Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl_{cr} ≤ 30 mL/minuto); la reducción de la dosis debe ser garantizado.

— **Insuficiencia hepática:** Use con precaución y considere ajuste de dosis o evite su uso, dependiente del grado de insuficiencia renal y otros factores específicos del paciente.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Datos epidemiológicos respecto al uso de paracetamol oral en mujeres embarazadas no ha mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores en infantes expuestos en útero.
Comúnmente utilizado en todos los estados del embarazo para analgesia y como antipirético. Sin embargo, las recomendaciones de los expertos establecen al igual que para todos los fármacos, debe evitarse el uso rutinario del paracetamol.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche en pequeñas cantidades después de la administración oral, los datos sugieren que aproximadamente 1 – 2% de la dosis diaria materna es ingerida por el lactante.
La AAP y otros expertos establecen que el uso de paracetamol es una escogencia aceptable para su uso en mujeres en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas (oral y rectal):**

- ***Dermatológico*:** Brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Disminución de las concentraciones séricas de: bicarbonato, calcio y sodio, hipercloremia, hiperuricemia, incremento en las concentraciones séricas de glucosa.
- ***Genitourinario*:** Nefrotoxicidad (con sobredosis crónica).
- ***Hematológico*:** Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.
- ***Hepático*:** Aumento de las concentraciones séricas de: fosfatasa alcalina y bilirrubina.
- ***Renal*:** Hiperamonemia, enfermedad renal (analgésico).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol:** Aumenta el riesgo de toxicidad inducida por acetaminofén.
- **Anticoagulantes:** Posible tiempo de protrombina aumentado.
- **Anticonvulsivantes (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína):** Incremento en la conversión de acetaminofén a metabolitos hepatotóxicos, aumentando el riesgo de hepatotoxicidad.
- **Fenotiazinas:** Posible aumento en el riesgo de hipotermia severa.
- **Isoniazida:** Posible incremento en el riesgo de hepatotoxicidad.

— **Contraindicaciones**

- Pacientes con insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.
- Hipersensibilidad al acetaminofén.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS Y ANTAGONISTAS

Codeína con paracetamol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-17-0410. Codeína fosfato hemihidratada 30 mg con Paracetamol 500 mg. Tabletas ranuradas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral
— **Sinónimo de paracetamol:** Acetaminofén.

— **Administración:**

- Administrar con un vaso lleno de agua. Puede ser tomado con alimentos o lecha para minimizar la irritación gástrica
- La presentación de codeína con paracetamol debe valorarse la dosis necesaria para aliviar el dolor del paciente teniendo en cuenta la dosis máxima diaria de paracetamol. Se requiere una valoración cuidadosa en pacientes no tratados con opioides hasta que se desarrolle tolerancia a algunos de los efectos secundarios (es decir, somnolencia, depresión respiratoria).
- En niños mayores de 12 años, la administración de acetaminofén/codeína, no debe realizarse a intervalos menores de 6 horas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (vía oral):

El uso de acetaminofén con codeína está contraindicado en niños < 12 años.

- **Tratamiento del dolor agudo a moderado (Autorizado únicamente en niños de 12 años y mayores.):**

  Cada tableta contiene 500 mg de acetaminofén/codeína 30 mg:
  - **12 – 15 años:** 1 tableta cada 6 horas. **Dosis máxima:** 4 tabletas en 24 horas (2 g paracetamol/120 mg de codeína).
  - **16 – 17 años:** 1 – 2 tabletas cada 6 horas. **Dosis máxima:** 8 tabletas en 24 horas (4 g paracetamol/240 mg codeína).

Se recomienda utilizar la menor dosis eficaz y el menor tiempo posible. La duración del tratamiento recomendado es de 3 días.

Adultos (vía oral):

Las dosis para adultos ≥60 mg de codeína no logran un alivio proporcional del dolor, sino que simplemente prolongan la analgesia y se asocian con una incidencia apreciablemente mayor de efectos secundarios.

- **Tratamiento del dolor agudo a moderado:**

  Cada tableta contiene 500 mg de acetaminofén/codeína 30 mg.

- **Dosis usual recomendada:** 1 – 2 tabletas cada 4 – 6 horas.
- **Dosis máxima en 24 horas**: 4 g paracetamol/240 mg codeína.

— **Farmacocinética (Refiérase a cada fármaco):**

PARACETAMOL	CODEÍNA
▪ ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral. ▪ ***Distribución*:** Rápidamente distribuido en la mayoría de los tejidos corporales excepto grasa. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna en pequeñas cantidades. ▪ ***Unión* a proteínas:** 10 – 25%. ▪ ***TCmax*: *Oral***: 10 – 60 minutos. ▪ ***Metabolismo*:** Metabolizado principalmente por conjugación con sulfato y glucurónido, pequeñas cantidades (5 – 10% son oxidadas por vías dependientes de CYP (principalmente CYP2E1) a un metabolito tóxico; N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). NAPQI se desintoxica por medio de glutatión y se elimina; cualquier metabolito tóxico restante puede unirse a los hepatocitos y causar necrosis celular. ▪ ***Vida media de eliminación*:** • ***Adultos:*** 2.4 horas. • ***Niños y adolescentes:*** 2.9 – 3 horas. • ***Infantes:*** 4. 2 horas • ***Neonatos:*** 7 horas. ▪ ***Excreción*:** Principalmente en orina como conjugados	▪ ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral. ▪ ***Inicio de la acción*:** 15 – 30 minutos. ▪ ***Pico analgésico:*** Dentro de 2 horas. ▪ ***Duración de la acción:*** Efecto analgésico persiste 4 – 6 horas. ▪ ***Distribución*:** Rápidamente distribuido en varios tejidos corporales, con recaptación preferencia por hígado, bazo, riñón. Se distribuye en lecha materna y cruza la placenta. ▪ ***Unión* a proteínas:** No se une a proteínas del plasma ▪ ***Metabolismo*:** Principalmente hepático por CYP3A4 y en menor extensión (10%) por CYP2D6 a O-desmetil morfina, como metabolito activo. El metabolismo de la codeína es influenciado por polimorfismo CYP2D6, diferencias genéticas en el metabolismo de este fármaco afectan la respuesta. Los individuos pueden ser descritos como metabolizadores del sustrato CYP2D6 pobre, extenso o ultrarrápido. ▪ ***Vida media de eliminación*:** 2.5 – 3 horas.

PARACETAMOL	CODEÍNA
	▪ ***Excreción*:** Principalmente en orina con cantidades despreciables de codeína y sus metabolitos en heces.

— **Precauciones**

- **Estreñimiento:** Puede causar o empeorar el estreñimiento. El uso crónico puede producir obstrucción intestinal, particularmente en aquellos pacientes con trastornos en la motilidad intestinal. También puede ser problemático en pacientes con angina inestable y post infarto de miocardio.
- **Depresión de sistema nervioso central:** Puede causar depresión del sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad mental o física.
- **Hepatotoxicidad:** El acetaminofén ha sido asociado con casos de falla hepática aguda, a veces resultando en trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático son asociado con el uso de acetaminofén a dosis mayores a 4 g/día, y frecuentemente involucran más de un producto conteniendo acetaminofén.
- **Hipotensión:** Puede causar hipotensión severa (incluyendo hipotensión ortostática y síncope); utilizar con precaución en pacientes con hipovolemia, enfermedad cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio),o fármacos que pueden exagerar los efectos hipotensores (incluyendo fenotiazinas o anestésicos generales).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

- **Codeína:** El aclaramiento de la codeína y su metabolito activo se ve disminuido en presencia de insuficiencia renal.
- **Acetaminofén:** Una disminución en la función renal conlleva a una disminución de la excreción del acetaminofén y sus metabolitos.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Codeína:** La disfunción hepática puede disminuir la analgesia debido a una disminución en el metabolismo de codeína a morfina.
- **Acetaminofén:** La disminución de la función hepática puede producir hepatotoxicidad inducida por acetaminofén.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Contraindicado su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** Contraindicado durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Prurito, brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Insuficiencia adrenocortical, hipogonadismo (< 1%).

- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, estreñimiento, náusea, vómito.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*:** Disnea, depresión respiratoria (< 1%).
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, somnolencia, disforia, euforia, sedación, síndrome serotonina.
- ***Otro:*** Hipogonadismo

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Acetato de abiraterona:** Puede aumentar las concentraciones séricas de los sustratos CYP2D6 (alto riesgo con inhibidores).
- **Alizaprida:** Puede incrementar el efecto depresor sobre sistema nervioso central de los depresores de sistema nervioso central.
- **Amfetaminas:** Puede aumentar el efecto analgésico de los agonistas opioides.
- **Agentes anticolinérgicos:** Puede incrementarlos efectos adversos/tóxicos de los agonistas de opioides. Específicamente, el riesgo de estreñimiento y retención urinaria con esta combinación.
- **Bromperidol:** Puede incrementar el efecto depresor sobre sistema nervioso central.
- **Busulfano:** El acetaminofén puede incrementar las concentraciones séricas de busulfano.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: benzodiazepinas):** Puede aumentar el efecto depresor de los agonistas opioides sobre sistema nervioso central.
- **Cobicistat:** Puede aumentar las concentraciones séricas de los sustratos de CYP2D6 (Riesgo alto con inhibidores).
- **Inhibidores CYP3A4 (Moderado):** Puede incrementar las concentraciones del metabolito activo codeína.
- **Dapsona (tópica):** Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de agentes asociados con metahemoglobinemia.
- **Darunavir:** Puede incrementar las concentraciones séricas de los sustratos de CYP2D6 (alto riesgo con inhibidores).
- **Dasatinib:** El acetaminofén puede aumentar el efecto hepatotóxico de dasatinib. Dasatinib puede aumentar las concentraciones séricas del acetaminofén.
- **Desmopresina:** agonistas opioides pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de la desmopresina.
- **Diuréticos:** Agonistas opioides pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los diuréticos.
- **Droperidol:** Puede aumentar el efecto depresor de sistema nervioso central de los fármacos del grupo de depresores de sistema nervioso central (considerar la reducción de dosis de droperidol o de los otros agentes depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: opioides, barbitúricos) con uso concomitante.
- **Imatinib:** El acetaminofén puede aumentar el efecto hepatotóxico del imatinib.

- **Isoniazida:** Puede aumentar el efecto hepatotóxico del acetaminofén. Isoniazida puede aumentar el metabolismo del acetaminofén. Específicamente, un aumento de la formación del metabolito hepatotóxico NAPQI.
- **Anestésicos locales:** Agentes asociados a metahemoglobinemia pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los anestésicos locales. Específicamente, puede ser incrementado el riesgo de metahemoglobinemia.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa:** Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de la codeína.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** Los depresores de sistema nervioso central pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Específicamente, el daño sicomotor puede ser aumentado.
- **Agentes serotoninérgicos:** Los opioides agonistas pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los agentes serotoninérgicos. Esto podría resultar en síndrome serotoninérgico.
- **Sorafenib:** El acetaminofén puede aumentar el efecto hepatotóxico de sorafenib. Sorafenib puede aumentar la concentración sérica de acetaminofén.
- **Succinilcolina:** Puede aumentar el efecto bradicárdico de los agonistas opioides.
- **Talidomida:** Los depresores de sistema nervioso central pueden aumentar los efectos depresores de la talidomida sobre sistema nervioso central.
- **Antagonistas de vitamina K (Ejemplo: warfarina):** Acetaminofén puede aumentar el efecto anticoagulante de los antagonistas de vitamina K. Lo anterior, parece ser más común con dosis de acetaminofén que exceden los 1.3 a 2 g/día por múltiples días consecutivos.
- **Zolpidem:** Los depresores de sistema nervioso central pueden aumentar los efectos depresores del zolpidem sobre sistema nervioso central.

Efecto disminuido

- **Análogos de somatostatina:** Puede disminuir el metabolismo de codeína. La formación de los dos metabolitos principales de la codeína (morfina y norcodeína) puede ser deteriorado por los análogos de somatostatina.
- **Carbamazepina:** Puede incrementar el metabolismo del acetaminofén. Esto puede disminuir el efecto del acetaminofén e incrementar riesgo de daño hepático.
- **Inhibidores CYP2D6:** Puede disminuir el efecto terapéutico de la codeína. Esos inhibidores de CYP2D6 pueden prevenir la conversión metabólica de codeína al metabolito activo morfina.
- **Inductores CYP3A4 (Fuerte):** Puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo morfina.
- **Agonistas opioides:** Pueden disminuir el efecto terapéutico de los diuréticos.
- **Fosfenitoína- fenitoína:** Puede disminuir las concentraciones séricas de acetaminofén.
- **Agentes gastrointestinales (procinéticos):** Los agonistas opioides pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentas gastrointestinales (procinéticos)

— **Contraindicaciones**

- Menores de 12 años.
- Niños mayores de 12 años en los que pueda existir compromiso de la respiración, incluyendo los portadores de trastornos neuromusculares, condiciones respiratorias o cardiacas graves, infecciones respiratorias, trauma múltiple o sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- Depresión respiratoria.
- Pacientes menores de 18 años que se sometieron a tonsilectomía y/o adenoidectomía.
- Asma bronquial aguda o severa
- Obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico (conocido o sospechado).
- Uso concomitante con o dentro de 14 días después de terapia con inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO).
- Depresión de sistema nervioso central.
- Embarazo
- Lactancia.
- Pacientes de cualquier edad conocidos metabolizadores ultra rápidos de codeína (metabolizadores ultra rápidos CYP2D6).

Morfina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-17-1194: Morfina sulfato 20 mg Acción inmediata. Tabletas ranuradas o tabletas ranuradas recubiertas con film.
- 1-10-17-1191: Morfina sulfato 30 mg. Tabletas de acción prolongada o Morfina sulfato 30 mg. Cápsulas de liberación prolongada.
- 1-10-17-4320:
  - Morfina sulfato pentahidrato 15 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina sulfato anhidra 15 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina hidrocloruro anhidra 15 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina hidrocloruro trihidrato 15 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina sulfato pentahidrato 10 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina sulfato anhidra 10 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina hidrocloruro anhidra 10 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes" o
  - Morfina hidrocloruro trihidrato 10 mg. Solución estéril en agua para inyección. Ampolla con 1 mL. "libre de preservantes".
- 17-7215 [Presentación autorizada su uso en nivel 2D): Morfina sulfato 20 mg/mL. Solución oral. Frasco gotero con 20 mL o Morfina sulfato 2 mg/mL. Solución oral. Frasco gotero o Envase con 100 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- **1-10-17-1191:** Oral
- **1-10-17-1194**: Oral
- **1-10-17-4320:** Intravenosa, Intramuscular, Subcutánea. Además, en caso de incluir las vías de administración Intratecal y Epidural, que sean aplicadas únicamente con un aparato de micro infusión continúa.

— **Administración:**

- Al iniciar la terapia mediante la vía oral, comience con una preparación de liberación inmediata y ajuste a la dosis analgésica adecuada y luego convierta al paciente en un producto de liberación prolongada, si corresponde
- **Preparaciones convencionales:** Puede ser administrada con o sin alimentos; puede ser dada con alimentos o leche para minimizar la irritación gastrointestinal. Los alimentos pueden incrementar la extensión de la absorción gastrointestinal.

- **Preparaciones de liberación prolongada:** Los alimentos pueden disminuir la velocidad de absorción, pero la extensión de la absorción no parece estar afectada. No triture, mastique ni disuelva las formulaciones de liberación prolongada; deben ser tragadas enteras. Cortar, romper, triturar, masticar o disolver las formulaciones de liberación prolongada, puede dar como resultado un suministro incontrolado de morfina, lo que lleva a una sobredosis y la muerte.

— **Indicaciones y dosificación:**

Dado que comercialmente la morfina se encuentra disponible en sus diferentes sales (ver lista anterior), la literatura al recomendar las ***dosificaciones aclara que las mismas son expresadas como su sal***: esto significa si tenemos ***morfina sulfato anhidra***, la ***dosis será explícita*** como morfina sulfato "x" mg morfina sulfato anhidra/dosis o si tenemos morfina hidrocloruro trihidrato, la dosis será recomendada sobre "x" mg de morfina hidrocloruro trihidrato; así, sucesivamente con cada presentación.

Pediatría

Morfina sulfato

- **Dolor moderado a severo (> 6 meses y niños):**
  - **Oral: infantes y niños:** 0.2 mg – 0.5 mg/kg cada 4 – 6 horas (tabletas convencionales y solución oral).

  - **Intramuscular, intravenoso y subcutáneo:**
    - **Infantes y niños:** 0.1 mg – 0.2 mg/kg cada 2 – 4 horas, si es necesario;
    - **Dosis máxima inicial: > 6 meses,** 2 mg/dosis**; 1 – 6 años,** 4 mg/dosis**, 7 – 12 años,** 8 mg/dosis y **adolescentes,** 10 mg/dosis**.**

Adultos

Morfina sulfato

- **Dolor:**
  - **Oral (solución oral o tabletas convencionales):** Usualmente, 10 – 30 mg cada 4 horas según sea necesario.
  - **Intravenosa:** 2.5 – 20 mg cada 2 – 6 horas, según sea necesario o vía infusión intravenosa a una velocidad de 0.8 – 10 mg/hora.
  - **Subcutáneo:** 2.5 – 20 mg cada 2 – 6 horas, según sea necesario.

- **Infarto miocardio con elevación ST:** Inicial 4 – 8 mg; puede administrar dosis adicionales de 2 – 8 mg cada 5 -15 minutos, según sea necesario.
  - **Infarto miocardio sin elevación ST:** pacientes que continúan experimentando dolor a pesar de la terapia anti-isquémica máximamente tolerada; una dosis de 1 – 5 mg intravenosa puede ser administrada durante la terapia con nitroglicerina IV puede repetir cada 5 – 30 minutos hasta aliviar síntomas.

- **Analgesia durante labor de parto:**
  - **Subcutáneo o intramuscular:** 10 mg.

- **Angina inestable (Sin respuesta a 3 dosis sublinguales de nitroglicerina):**
  - **Intravenosa:** 2 – 5 mg (repetido cada 5 – 30 minutos según sea necesario para el alivio de los síntomas).

- **Edema agudo de pulmón:**
  - **Inyección intravenosa lenta:**
    - **Adulto:** 5 – 10 mg, la dosis debe ser administrada a una velocidad de 2 mg/minuto.
    - **Ancianos:** 2.5 – 5 mg, la dosis debe ser administrada a una velocidad de 2 mg/minuto.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorción variable desde el tracto gastrointestinal.
  - El grado de absorción de las preparaciones orales convencionales (preparaciones de liberación inmediata) y las preparaciones orales de liberación prolongada es esencialmente el mismo, pero el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es mayor y las concentraciones plasmáticas máximas son más bajas con las preparaciones de liberación prolongada.
  - Administración intratecal: se absorbe lentamente en la circulación sistémica, lo que explica la duración prolongada de la acción por esta ruta.
  - Administración epidural: (inyección de sulfato de morfina): la absorción sistémica es rápida, con perfiles de concentración plasmática-tiempo que se parecen mucho a los alcanzados después de la administración IV o IM.
- ***Biodisponibilidad oral*:** ≤ 40% (efecto de primer paso limita la biodisponibilidad oral).
- ***Inicio de la acción:***
  - **Administración oral (preparaciones convencionales):** Pico analgesia dentro de 60 minutos.
  - **Subcutánea:** Pico de analgesia dentro 50 -90 minutos y depresión respiratoria máxima dentro 90 minutos.
  - **Intravenosa:** Pico de analgesia dentro de 20 minutos y depresión respiratoria máxima dentro 7 minutos.
  - **Intramuscular:** Pico de analgesia dentro 30 – 60 minutos y depresión respiratoria máxima dentro de 30 minutos.
- ***Duración de la acción (depende del paciente, la dosis debe ser individualizada) alivio del dolor:***
  - ***Formulaciones de liberación inmediata (tableta, inyección):*** 3 – 5 horas.

- ***Tablea de liberación prolongada:*** 8 – 24 horas (dependiendo de la formulación).
- ***Epidural o intratecal: dosis única:*** Hasta 24 horas.

- ***Distribución*****:** músculo, riñones, hígado, tracto gastrointestinal, pulmones, bazo y cerebro. Cruza la placenta. Pequeñas cantidades se distribuyen en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 20 – 36%.
- ***Unión a tejido muscular:*** 54%.
- ***TCmax* en plasma:**
  - ***Tabletas, solución oral epidural:*** 1 hora.
  - ***Tabletas de liberación prolongada:*** 3 – 4 horas.
  - ***Subcutánea:*** 50 – 90 minutos.
  - ***Intramuscular:*** 30 a 60 minutos.
  - ***Intravenosa:*** 20 minutos.
- ***Metabolismo*****:** Principalmente hepático y sufre conjugación con ácido glucurónido. También ocurre conjugación secundaria dando por resultado un metabolito farmacológicamente activo cuyas concentraciones plasmáticas exceden sustancialmente a las del fármaco sin cambio, contribuyendo a la actividad farmacológica de la morfina.
- ***Vida media de eliminación terminal*****:**
  - ***Intravenosa o intramuscular:*** 1.5 – 4.5 horas.
  - ***Epidural (inyección de sulfato de morfina):*** vida media plasmática terminal promedio es de 90 minutos y vida media terminal promedio en líquido cefalorraquídeo es de aproximadamente 6 horas.
  - ***Intratecal:*** Vida media terminal promedio en líquido cefalorraquídeo es de 90 minutos.
- ***Excreción*****:** Orina como metabolitos inactivos. De un 2 – 12% de una dosis es eliminado como fármaco sin cambio y de un 7 – 10% de una dosis es excretada en heces.

— **Precauciones**

Relacionados con los efectos adversos:

- **Estreñimiento:** Puede causar estreñimiento lo cual puede ser un problema en pacientes con angina inestable y post infarto de miocardio. Considere utilizar medidas preventivas (Ejemplo: aumento fibra en la dieta).
- **Depresión del sistema nervioso central**: Puede causar depresión del sistema nervioso central, lo cual puede deteriorar las capacidades físicas y mentales.
- **Hipotensión**: Puede causar hipotensión severa (incluyendo hipotensión ortostática y síncope). Use con precaución en pacientes con hipovolemia, enfermedad cardiovascular, fármacos que pueden exagerar efectos hipotensivos (incluyendo fenotiazinas o anestésicos generales).
- Interrupción brusca del tratamiento en pacientes con dependencia física puede precipitar un síndrome de abstinencia.

- Puede tener efecto aditivo cuando se usa en conjunto con el alcohol, otros opiáceos o drogas ilícitas que pueden causar depresión del sistema nervioso central porque se puede presentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
- Puede presentarse cierto grado de sedación y obnubilación con el uso de morfina.
- Puede afectar la capacidad física y psíquica de quienes lo utilizan, lo que puede afectar de forma adversa la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.
- **Dependencia y tolerancia:** La administración repetida de morfina puede producir dependencia y tolerancia que se caracteriza por la necesidad de aumentar progresivamente la dosis, con dependencia psíquica y física.

— **Insuficiencia renal:** Use con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal severa debido a que puede ocurrir acumulación (en varios días) de altas concentraciones sistémicas

— **Insuficiencia hepática:** Use con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática severa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** La morfina y su metabolito, se distribuyen en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema periférico (3-10%), dolor de pecho (oral: 2%), fibrilación atrial (oral < 2%), bradicardia (oral < 2%), edema, enrojecimiento facial, enrojecimiento, hipertensión, palpitaciones, síncope, taquicardia, vasodilatación.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel, diaforesis, prurito, palidez.
- ***Endocrino* y metabólico:** Amenorrea, disminución del lívido, ginecomastia, hiponatremia, efecto antidiurético (oral), aumento sed (oral), pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, náusea, vómito, dolor abdominal, anorexia, diarrea, xerostomía, cólico biliar, vaciamiento gástrico retardado, dispepsia, atonía gástrica, enfermedad reflujo gastroesofágico, hipo.
- ***Genitourinario*:** Retención urinaria.
- ***Hematológico*:** Trombocitopenia, leucopenia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de espalda, tremor, astenia artralgia.
- ***Oftálmico:*** Ambliopía, visión borrosa, conjuntivitis, nistagmo.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Respiratorio*:** Disnea, síntomas tipo resfriado, hipoventilación, asma, atelectasia, hipoxia, edema pulmonar (< 2%; incluye no cardiogénico), rinitis.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia, cefalea, depresión (oral: < 2 - 10%), mareo (6%) ansiedad, confusión, convulsiones, sueños anormales, agitación,

escalofríos, amnesia, apatía, ataxia, reflejo de la tos disminuido, hipoestesia, falta de concentración, malestar, mioclonía, problemas de dicción, letargia, síndrome de abstinencia, vértigo.

- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Anticoagulantes:** Se ha reportado que los agonistas opiáceos potencial la actividad anticoagulante de la anticoagulante cumarina.
- **Antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina** (Ejemplo citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)**:** Riesgo de síndrome serotoninérgico. Los opiáceos pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina, noradrenalina** (Ejemplo: desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina): Riesgo de síndrome serotoninérgico. Los opiáceos pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- **Antidepresivos tricíclicos, mirtazapina:** Riesgo de síndrome serotoninérgico. Los opiáceos pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- **Antieméticos antagonistas de receptor 5-HT_3 (Ejemplo: dolasentron, granisetron, ondasetron, palonosetrón):** riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Antipsicóticos (Ejemplo: aripripazol, clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, perfenazina, risperidona, tioridazina, trifluoperazina):** Riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, hipotensión, como a muerte.
- **Benzodiazepinas:** Riesgo de profunda sedación, depresión respiratoria, hipotensión, coma o muerte.
- **Buspirona:** Riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Cimetidina:** Apnea, confusión, depresión respiratoria.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: otros opiáceos, ansiolíticos, anestésicos generales, tranquilizantes, alcohol):** Puede potenciar los efectos de otros depresores de sistema nervioso central, incrementa riesgo de depresión profunda, hipotensión, coma o muerte. El alcohol, incrementa las concentraciones de morfina y riesgo de sobredosis.
- **Dextrometorfano:** Riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Agonistas de receptores 5 HT_1 (triptanos):** Riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Litio:** Riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Inhibidores monoamino oxidasa (IMAO):** Riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Sedantes/agentes hipnóticos (Ejemplo: pentobarbital, zolpidem):** Riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, hipotensión, coma o muerte.
- **Relajantes de músculo esquelético (Ejemplo: carisoprodol, ciclobenzaprina, metocarbamol, tizanidina):** Riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, hipotensión, coma o muerte. **Ciclobenzaprina**: riesgo de síndrome serotoninérgico.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad (Ejemplo: anafilaxia) a morfina
- Depresión respiratoria significativa.
- Asma bronquial aguda o severa en un entorno no supervisado o en ausencia de equipo de reanimación.
- Uso conjunto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o uso de IMAO dentro de 14 días.
- Obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico (conocido o sospechado).
- Epidural/intratecal: infección en el sitio de infusión, uso concomitante de terapia anticoagulante.
- Enfermedad hepática aguda
- Pancreatitis
- Feocromocitoma
- Aumento de presión intracraneal
- Arritmias cardiacas
- Hipotensión arterial hipovolémica
- Alcoholismo agudo
- Delirium tremens
- Estados convulsivos.

Tramadol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-17-4705: Tramadol hidrocloruro 50 mg/mL. Solución inyectable. Ampolla con 2 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-17-4705. Intramuscular, Intravenosa. Excepcionalmente, la vía subcutánea: solo se avala el uso s en pacientes de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Hematología, Oncología Médica y Ginecología Oncológica

— **Administración:**
- **Intravenosa directa:** se debe diluir previamente con 10 mL de agua estéril para inyección o solución NaCl 0.9% y administrar lentamente durante un período de 2 minutos.
- **Infusión intravenosa:** si se aplica vía infusión IV, se diluye los 100 mg en 100 mL de solución NaCl 0.9% y se administra durante un período de 25 a 30 minutos.
- El paciente debe permanecer en decúbito dorsal por lo menos diez minutos después de la administración.
- **Subcutánea**: solo se avala el uso subcutáneo en pacientes de clínica del dolor y cuidados paliativos, Hematología, Oncología Médica y Ginecología Oncológica.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como tramadol hidrocloruro, las dosis son expresadas en términos de la sal.
- Utilice la dosis más baja efectiva y por el menor tiempo posible.
- Individualice la dosis basado en la severidad del dolor, respuesta, uso previo de analgésicos y, factores de riesgo para adicción, abuso y mal uso.

Pediatría:
- **Niños 1 año a 12 años: intramuscular o intravenosa:** 1-2 mg/kg por dosis, a intervalos de 4-6 horas, según dolor, máximo 8 mg/kg/día.

Se debe usar la dosis efectiva más baja que proporcione alivio del dolor. No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloruro de tramadol (la opción que sea menor)

- **Niños mayores de 12 años:** Refiérase a las dosis de adultos.

Adultos:

- **Vía oral:** 50 mg-100 mg cada 4-6 horas. Dosis máxima: 400 mg/día.
- **Vía intramuscular o intravenosa:** 50 mg-100 mg cada 4-6 horas.
  - **Dolor postoperatorio:** dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 10-20 minutos si es necesario durante la primera hora hasta una dosis total máxima de 250 mg (incluyendo la dosis inicial) en la primera hora, luego 50 mg-100 mg cada 4-6 horas, hasta un máximo de 600 mg/día.
- **Adultos mayores:** Utilizar la dosis mínima eficaz (50-100 mg cada 6 horas) y en pacientes mayores de 75 años no se debe exceder la dosis de 300 mg/día.

- **Se prevé su uso bajo las siguientes modalidades:**

a. <u>Despacho domiciliar por medicina general y especializada:</u>

* Se permite el despacho para aplicación en el hogar del medicamento para atender la necesidad de los pacientes con un proceso doloroso <u>agudo</u> por un período máximo de 3 días (diez ampollas) por receta por paciente, no se avalan copias mensuales de la receta.
* La prescripción será por un período máximo de 3 días consecutivos en un mes por parte de médico general o especializado; en caso de requerir el uso del medicamento por períodos más prolongados, varios meses consecutivos o de manera crónica el paciente debe referirse a la Clínica de Control del Dolor y Cuidados Paliativos según su área de atracción, para el abordaje interdisciplinario integral.
* Se debe priorizar la vía oral (con otras alternativas LOM) en los pacientes que requieran manejo crónico.

b. <u>Servicios de emergencia, Servicios de Cirugía Oral y Maxilo Facial y Consulta Externa médico general y especializado:</u>

* Se avala el uso de una dosis inmediata (STAT) y para efecto analgésico.
* En aquellos pacientes que permanezcan en los servicios de observación de Emergencias, se avala el uso de varias dosis según sea necesario, el paciente debe ser revalorado cada día para analizar la pertinencia de mantener la continuidad de este medicamento; por tanto, cada servicio debe adecuar sus mecanismos de control a los procedimientos establecidos en la unidad.
* Para paciente ambulatorio, se puede avalar hasta 3 días por receta por paciente por mes, máximo 10 ampollas. En estos casos, no se debe superar los 3 días de tratamiento por mes y se debe valorar la pertinencia de referir al paciente a Clínica de Dolor en caso de un padecimiento crónico.

- En aquellos pacientes que consulten en los servicios de urgencias de la Institución y se detecte un problema de uso crónico o de sospecha de farmacodependencia, deben ser referidos según corresponda a las instancias encargadas de abordar cada asunto de manera integral.
- No se avala el uso crónico ni las continuaciones de tratamiento a pacientes que no son atendidos por Hematología, Oncología Médica, Ginecología Oncologica, Medicina Paliativa o en las Clínicas de Control del Dolor y Cuidados Paliativos debidamente acreditadas.

c. <u>Despacho domiciliar por Medicina Paliativa, Clínicas del Dolor y Cuidados Paliativos debidamente constituidas, Hematología, Oncología Médica, Ginecología Oncológica.</u>

- Se avala el despacho mensual del medicamento con receta mensual, acorde con las necesidades del paciente y a la normativa vigente referente a Clínicas del Dolor y Cuidados Paliativos.

d. <u>Nivel Hospitalario.</u>

- En aquellos pacientes que permanezcan hospitalizados, se avala el uso inicial del medicamento para 3 días de tratamiento; el paciente debe ser revalorado periódicamente si se propone el uso continuo de tramadol por períodos mayores de 3 días, para así determinar la pertinencia de mantener la continuidad del tratamiento; cada servicio debe adecuar sus mecanismos de control a los procedimientos establecidos en la misma unidad.
- No aplica para Hematología, Oncología Médica, Ginecología Oncológica, Medicina Paliativa o Clínicas de Control del Dolor y Cuidados Paliativos debidamente acreditadas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la administración intramuscular el tramadol se absorbe rápida y completamente.
- ***Biodisponibilidad*:** vía intramuscular: casi 100%
- ***Distribución*:** Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).
- ***TCmax*:** vía intramuscular: 45 minutos
- ***Metabolismo*:** principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo.

- ***Vida media de eliminación*:** Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación t1/2ß es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede prolongarse aproximadamente 1,4 veces.
- ***Excreción*:** Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal.

— **Precauciones**

- Riesgo de adicción, abuso y mal uso, lo cual también puede guiar a sobredosis y muerte. Vigilar todos los pacientes regularmente por desarrollo de esas conductas o condiciones.
- Vigilar por depresión respiratoria, especialmente durante el inicio del tratamiento e incremento de la dosificación.
- Uso concomitante de agonistas opiáceos con benzodiacepinas u otros depresores de sistema nervioso central, incluyendo alcohol, pueden resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

- **Observaciones para maximizar la seguridad de su uso clínico:** Se recomienda evitar el uso de tramadol en las siguientes condiciones:
  - Si la vía oral se encuentra disponible, se debe utilizar otros analgésicos LOM.
  - Hipersensibilidad a tramadol o alguno de los excipientes que forman parte de la formulación.
  - Antecedente de trastorno convulsivo, aún con tratamiento específico.
  - Pacientes con elevado riesgo para convulsionar por interacción con medicamentos: inhibidores de la MAO, fluoxetina y similares, antidepresivos cíclicos y neurolépticos.
  - Pacientes con elevado riesgo de convulsión por trauma craneoencefálico, trastornos metabólicos, infección del SNC, neoplasia intracraneal, síndrome de abstinencia de drogas o alcohol, antecedente de abuso de drogas.
  - Depresión respiratoria o intoxicación con depresores del SNC (excepto pacientes con ventilación mecánica asistida)
  - Inestabilidad hemodinámica establecida o potencial.
  - Necesidad de evaluación neuroquirúrgica postoperatoria o postrauma craneoencefálico.
  - Hiperplasia prostática benigna o antecedente de retención aguda de orina.
  - Proceso inflamatorio que requiere de la aplicación de un AINE oral o parenteral.
  - Postoperatorio inmediato con soporte inotrópico IV, incluye cirugía cardiaca.
  - Proceso inmediato a cirugía abdominal con íleo adinámico.
  - En Cirugía Ambulatoria, cuando se tiene contraindicación al uso de metoclopramida para control de emesis.

- **Consideraciones especiales:**
  - Durante el embarazo: atraviesa la placenta y se han descrito algunos casos de síndrome de discontinuación en neonatos tras su uso crónico en embarazadas (categoría C). Debe valorarse la relación riesgo/beneficio.
  - Período de lactancia: se distribuye a leche materna, no se recomienda el uso como tratamiento prolongado.
  - Se contraindica el uso del medicamento en pacientes dependientes a opioides o con antecedente de farmacodependencia al alcohol u otras drogas (conducta adictiva) debido al alto riesgo de reiniciar con dependencia al fármaco. Se debe valorar cada caso de manera exhaustiva e individual, de acuerdo con potencial riesgo/beneficio de uso del fármaco

- **Farmacodependencia**: El tramadol puede causar dependencia psíquica y física similar a la morfina. El riesgo de dependencia es mayor en las personas con antecedentes de abuso a opioides y se incrementa con el uso prolongado y continuo de este fármaco; por lo que los pacientes deben ser advertidos del riesgo de desarrollar farmacodependencia y de sufrir síndrome de abstinencia ante una suspensión abrupta de este fármaco.

— **Insuficiencia renal:**
- El intervalo de dosis debe ser incrementado a 12 horas en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/minuto.
- No debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal severa (Aclaramiento de creatinina menor a 10 mL/minuto).

— **Insuficiencia hepática:** Se recomienda incrementar los intervalos de dosificación a intervalos de 12 horas.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
- Tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas. Atraviesa la placenta y se han descrito algunos casos de *síndrome de abstinencia* en neonatos tras su uso crónico en embarazadas. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna
Como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol.
Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas

reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

- ***Dermatológico*:** Poco frecuentes: reacciones cutáneas (Por ejemplo: prurito, erupción cutánea, urticaria).
- ***Endocrino* y metabólico:** Frecuencia no conocida: hipoglicemia.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómitos, estreñimiento y sequedad bucal.
- ***Hepático*:** En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Raro: Debilidad motora.
- ***Oftálmicos:*** Visión borrosa.
- ***Psiquiátricos:*** Raros: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.
  Puede originar dependencia. Pueden presentarse síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la suspensión de opiáceos.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Renal*:** alteraciones de la micción (dificultad en la micción, disuria y retención urinaria).
- ***Respiratorio*:** Raro: disnea.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, cefalea, somnolencia.
- ***Misceláneo*:** Fatiga.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores de la monoamino oxidada:** Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización de la opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con tramadol.
- **Depresores del sistema nervioso central:** La administración simultánea de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Efecto disminuido

- **Carbamazepina:** administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.
- **Agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina):** No es aconsejable combinar la administración de tramadol con agonistas-antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina), ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en tales circunstancias.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina:** Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,
- **Antidepresivos tricíclicos:** Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los antidepresivos tricíclicos.
- **Antipsicóticos**: Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los antipsicóticos
- **Medicamentos que reducen el umbral convulsivo (Ejemplo: bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol: Tra**madol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones cuando se administran con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (Ejemplo: bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a tramadol.
- Intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidada que los hayan tomado en los últimos 14 días.
- Pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Pacientes en tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.
- Por vía intramuscular, en pacientes con coagulopatías o trombocitopenia.
- Por vía intramuscular en pacientes con coagulopatías o trombocitopenia.
- No debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal severa (Aclaramiento de creatinina menor de 10 mL/min).

ANTICOLINÉRGICOS Y ANTIESPASMÓDICOS

Butilbromuro de hioscina

Presentación (es) institucional(es)

- 1-10-21-0920. Butilbromuro de Hioscina 10 mg. Tabletas recubiertas.
- 1-10-21-4120. Butilbromuro de hioscina 20 mg. Solución Inyectable. Ampolla con 1 mL.

— **Sinónimo:** Bromuro de Hioscina de N-butil o Bromuro de Butilescopolamina.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- **1-10-21-0920:** Oral
- **1-10-21-4120:** Intramuscular, intravenosa.

— **Administración:**

- **Vía oral:** La tableta debe ser tragada completa y tomada con un vaso lleno de agua.
- **Vía intravenosa:** No es necesario diluir previo a la inyección; inyectar a una velocidad de 1 mL/minuto. Hioscina butilbromuro solución inyectable es compatible con cloruro de sodio 0.9%.

— **Indicaciones y dosificación:**
En la Institución, con base en el lineamiento institucional CCF 1714-06-2010, está autorizado para:

Adultos:
- Alivio del espasmo de tracto gastrointestinal.
- Espasmo y disquinesias del tracto biliar.
- Alivio del espasmo del tracto genitourinario.

- **Dosis (vía oral)**: 10 a 20 mg (1 o 2 tabletas), 3 a 4 veces al día.
  Dosis máxima: 60 mg/día.

  - **Tiempo de tratamiento:**
    - **Patología aguda**: para abordaje de patología aguda, la duración óptima del tratamiento sintomático depende de la indicación, siendo menor de 10 días. Prescripción máxima: 10 días (despacho máximo 30 tabletas por paciente).

    - **Tratamiento excepcional por más de 10 días**: En caso excepcional cuando la patología del paciente amerita el uso de este anticolinérgico oral por un tiempo mayor, el médico prescriptor deberá indicar al dorso de la receta la necesidad de dar tratamiento completo prolongado para que sea del conocimiento de la Farmacia Local.

- **Dosis (vía intramuscular o intravenosa lenta):** 20 – 40 mg (1 – 2 ampollas). La dosis puede ser repetida varias veces al día. Dosis máxima: 100 mg/día.

— **Farmacocinética**
- ***Absorción*:** Butilbromuro de hioscina, es altamente polar y en consecuencia solo se absorbe parcialmente por vía oral (8%)
- ***Distribución*:** distribuye principalmente a las células musculares de las áreas pélvica y abdominal, así como a los ganglios intramurales de los órganos abdominales
- ***Unión* a proteínas:** 4.4% (albúmina).
- ***Metabolismo*:** La principal vía metabólica es la rotura hidrolítica de las uniones tipo éster.
- ***Vida media de eliminación terminal*:** aproximadamente 5 horas.
- ***Excreción*:** Heces y orina.

— **Precauciones**
- Pacientes intolerantes a un alcaloide de belladona o derivados también pueden ser intolerantes a otros alcaloides de belladona o derivados tales como hioscina butilbromuro.
- Después de la administración parenteral de hioscina butilbromuro, han sido observaos casos de anafilaxia incluyendo episodios de shock.
- Administración parenteral de hioscina butilbromuro inyección puede causar reacciones adversas severas cardiacas consistiendo en taquicardia e hipotensión.

— **Insuficiencia renal:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Los datos sobre el uso de hioscina N-butilbromuro en mujeres embarazadas son limitados. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** No existen datos suficientes sobre la eliminación de la hioscina N-butilbromuro y sus metabolitos en leche materna. Se recomienda evitar su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Taquicardia, hipotensión, rubor, mareo.
- ***Dermatológico*:** Reacciones en piel (Ejemplo: urticaria, brote, eritema, prurito), hipohidrosis, sensación de calor/transpiración.

- ***Gastrointestinal*:** Xerostomía.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** shock anafiláctico (con posible desenlace letal), reacción anafiláctica, disnea.
- ***Oftálmicos:*** trastornos de la acomodación visual, midriasis, aumento de la presión intraocular.
- ***Renal*:** Retención urinaria

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos:** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Antihistamínicos:** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Quinidina:** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Disopiramida:** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Amantadina:** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Otros fármacos anticolinérgicos (Ejemplo: ipratropio, tiotropio):** puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- **Betaadrenérgicos:** Hioscina N-butilbromuro puede potenciar los efectos taquicárdicos de los beta adrenérgicos.
- **Digoxina:** Hioscina butilbromuro puede alterar los efectos de la digoxina.

Efecto disminuido

- **Metoclopramida:** concomitante con Hioscina N-butilbromuro, puede disminuir el efecto de ambos fármacos sobre el tracto gastrointestinal.
- **Antiácidos o antidiarreicos absorbentes:** Pueden reducir la absorción de los anticolinérgicos, resultando en una efectividad terapéutica disminuida.

— **Contraindicaciones**

- Administración de butilbromuro de hioscina vía intramuscular en pacientes tratados con medicamentos anticoagulantes.
- Estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal.
- Glaucoma de ángulo cerrado no tratado.
- Hipersensibilidad a Butilbromuro de Hioscina.
- Hipertrofia prostática con retención urinaria.
- Íleo paralítico u obstructivo y megacolon.
- Megacolon.
- Miastenia gravis.
- Retención urinaria por cualquier patología uretro-prostática
- Taquicardia.
- Angina.
- Vía intramuscular en pacientes que están siendo tratados con anticoagulantes

Neostigmina bromuro

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-22-1200. Neostigmina bromuro 15 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrada con alimentos o leche para minimizar la irritación gástrica.
- Considere administrar porciones más grandes de la dosis diaria alrededor de los tiempos propensos a la fatiga (p. Ej., Comidas, tardes).

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (vía oral):
- **Tratamiento de la miastenia gravis:**
  - **Inicial:** 15 mg 3 veces al día.
  - **Dosis usual:** 150 mg en dosis divididas, administrada en un periodo de 24 horas; El intervalo entre las dosis debe ajustarse por respuesta del paciente con dosis más grandes proporcionadas en los momentos de mayor fatiga.
  - **Rango de dosis:** 15 a 375 mg diarios, administrado en dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** (Pobre) Aproximadamente 1 – 2% de la neostigmina bromuro es absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Inicio de la acción:*** Actividad peristáltica: Oral: 2 – 4 horas.
- ***Unión* a proteínas:** 15 – 25% (Albúmina).
- ***TCmax*:** Oral: 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático.
- ***Vida media de eliminación*:** Adultos: 42 a 60 minutos.
- ***Excreción*:** Orina (50%, como fármaco sin cambio), resto como metabolitos).

— **Precauciones**
- Es importante diferenciar entre la crisis miasténica y la crisis colinérgica causada por una sobredosis de neostigmina. Ambas condiciones resultan en debilidad muscular extrema, pero requieren diferentes estrategias de tratamiento. La crisis miasténica requiere tratamiento con anti-colinesterasa. En contraste, la crisis colinérgica (indicativa de sobredosis de anti-colinesterasa) requiere la interrupción del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa.

- Utilizar con precaución en pacientes con:
  - Asma.
  - Enfermedad cardiovascular (pacientes con bradicardia, arritmias cardiacas o reciente síndrome coronario agudo).
  - Hipertiroidismo.
  - Megacolon o disfunción gastrointestinal.
  - Úlcera péptica.
  - Epilepsia.
  - Vagotonía.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones del fabricante para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en la literatura se han recomendado los siguientes ajustes:

ClCr >50 mL/minuto	No es necesario ajuste de la dosificación.
ClCr 10 a 50 mL/minuto	Administrar 50% de la dosis normal.
ClCr <10 mL/minuto	Administrar 25% de la dosis normal.
Hemodiálisis	No requiere ajuste de dosis.
Diálisis peritoneal	No requiere ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones del fabricante para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la neostigmina se distribuye en leche materna.
Considere los beneficios de la lactancia materna, el riesgo de exposición potencial a medicamentos para bebés y el riesgo de una afección no tratada o tratada inadecuadamente.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bloqueo atrio-ventricular, arritmia cardiaca (especialmente bradicardia), cambios en el electrocardiograma (no específico), enrojecimiento, hipotensión, síncope, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Diaforesis brote en piel, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, disfagia, flatulencia, aumento en la peristalsis, náusea, salivación, calambres en el estómago, vómito.
- ***Genitourinario*:** Urgencia urinaria.

- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, fasciculaciones, laringoespasmo, calambres musculares, debilidad.
- ***Oftálmico:*** Lagrimeo, miosis.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, reacción de hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*:** Broncoespasmo, disnea, exacerbación de asma, aumento en las secreciones bronquiales, depresión respiratoria, parálisis respiratoria.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agonistas colinérgicos:** Inhibidores de acetilcolinesterasa pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agonistas colinérgicos.
- **Beta bloqueadores:** Inhibidores de acetilcolinesterasa puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes colinérgicos.
- **Corticosteroides (sistémicos):** Pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Se puede presentar un aumento en la debilidad muscular.
- **Succinilcolina:** Inhibidores de acetilcolinesterasa pueden incrementar las concentraciones séricas de succinilcolina. Manejo: considere alternativas a esta combinación debido a un riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado.

Efecto disminuido

- **Agentes anticolinérgicos:** Pueden disminuir el efecto terapéutico de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden disminuir los efectos terapéuticos de los agentes anticolinérgicos.
- **Agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes):** Inhibidores de acetilcolinesterasa pueden disminuir el efecto de bloqueo neuromuscular de los agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes).

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a neostigmina.
- Peritonitis.
- Obstrucción mecánica del tracto intestinal o urinario.

ANTIASMÁTICOS Y BRONCODILATADORES

Beclometasona dipropionato

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-23-6310. Dipropionato de beclometasona 100 ug/dosis en solución para aerosol extrafino Para inhalación oral. Frasco presurizado con 200 dosis. No contiene CFC.
  La beclometasona dipropionato para inhalación oral disponible como una solución en aerosol extrafino conteniendo la droga en un vehículo de propelente HFA-134 a (norflurano) y alcohol. El tamaño de la partícula es de aproximadamente 1.1 um.
  Libera aproximadamente 100 ug (dosis) de beclometasona dipropionato por "spray" medido y libera aproximadamente 200 dosis (o "sprays" medidos) en forma total.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Inhalación oral.

— **Administración:**

- Antes del primer uso o cuando el aerosol no se usa por periodos prolongados (> 10 días), se debe realizar una prueba de aerosol (activando el dispositivo 2 veces).
- El producto está formulado en solución por lo que no requiere de agitar el envase antes de su uso.
- Para su aplicación (inhalación oral):
  - Exhale lenta y completamente y coloque la boquilla del inhalador bien dentro de la boca con los labios firmemente cerrados alrededor. Mantenga la lengua debajo de la boquilla.
  - Inhale lenta y profundamente por la boca mientras acciona el inhalador.
  - Contenga la respiración el mayor tiempo posible (alrededor de 5 a 10 segundos), retire la boquilla y exhale suavemente.
  - Si se requieren inhalaciones adicionales, repita el procedimiento.
  - Enjuague bien la boca con agua para eliminar el fármaco depositado en el área orofaríngea.
  - Limpie la boquilla semanalmente, con un paño o paño limpio y seco. No lave ni coloque ninguna parte del recipiente del inhalador en agua.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como beclometasona dipropionato; las dosis son expresadas en términos de la sal.

A nivel Institucional, su uso según los lineamientos emitidos en circular DFE-AMTC-2511-09-2015.

- **Menores de 5 años:** prescripción únicamente por Médico Especialista en Pediatría.
- **Mayores de 5 años y adultos:** prescripción por Médico General.

Pediatría:

- **Asma bronquial, terapia profiláctica y de mantenimiento.**

  - **Niños menores de 5 años (Prescripción UNICAMENTE por Especialista en Pediatría): Dosis inicial usual:** 100 – 200 ug/día inhalación oral; administrado en dos dosis divididas.
    Individualizar la intervención farmacológica y valorar de forma exhaustiva el beneficio/riesgo asociado con la utilización crónica de este medicamento.

  - **Niños mayores de 5 años: Dosis usual:** 100 a 200 ug/día, inhalación oral: administrado en dos dosis divididas.

  - **Pacientes pediátricos que requieran dosis mayores de 400 mcg/día:** Aunque guías consensuadas de manejo de asma en niños, detallan tratamientos específicos para el grupo de niños de 5 años y menores, siendo los glucocorticoides inhalados el tratamiento más documentado en este grupo etario, los organismos reguladores de medicamentos de referencia internacional no documentan la seguridad y eficacia de este producto en paciente menores de 5 años de edad. Por tanto, los pacientes pediátricos que requieran dosis mayores de 400 ug/día, deben ser referidos a los especialistas en Neumología Pediátrica para su valoración y control de su patología.

Adultos:

- **Asma bronquial, terapia profiláctica y de mantenimiento.**

  - **Dosis usual:** 200 – 400 ug/día, inhalación oral, administrado en dos dosis divididas. Dosis máxima: 800 mcg/día.

  - **Pacientes adultos que requieren de dosis mayores a 800 ug/día:** En el caso de los pacientes adultos de difícil control o con dosis altas de corticosteroides inhalados (mayores de 800 ug/día) deberán ser referidos para evaluación especializada en Neumología, para valorar la solicitud de corticosteroides sintéticos de mayor potencia y acción prolongada.

No está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo ni del status asmático.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Fácil y rápidamente hidrolizado por las esterasas pulmonares a un metabolito activo (beclometasona -17 monopropionato) durante la absorción.
- ***Biodisponibilidad:*** Después de la administración oral, 51 – 60% de la dosis es depositada en el tracto respiratorio.
- ***Inicio de la acción:*** Dentro de 1 a 2 días en algunos pacientes; usualmente dentro de 1 a 2 semanas.
- ***Efecto máximo:*** 3 a 4 semanas.
- ***Distribución*:** Los glucocorticoides cruzan la placenta y se distribuyen en leche materna. No hay evidencia que la prodroga o sus metabolitos se almacenen en tejido.
- ***Unión* a proteínas:** Beclometasona dipropionato: 87%; beclometasona 17-monopropionato: 94 – 96%.
- ***TCmax*:** 0.5 horas.
- ***Metabolismo*:** La beclometasona dipropionato es una prodroga (inactivo); sufre una rápida conversión durante la absorción a beclometasona 17- monopropionato, seguido adicionalmente por metabolismo vía CYP3A4 a otros metabolitos menos activos (Beclometasona 21 monopropionato y beclometasona).
- ***Vida media*:** 2.8 horas.
- ***Excreción*:** Heces (~60%, ruta primaria de excreción); <10% a 12% de la dosis oral, es excretada en orina como metabolitos.

— **Precauciones**

- *Supresión suprarrenal:* puede causar supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), particularmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante periodos prolongados. La supresión del eje HPA puede conducir a una crisis suprarrenal. La retirada y la interrupción de un corticosteroide se deben realizar lenta y cuidadosamente Se requiere especial atención cuando los pacientes son transferidos de corticosteroides sistémicos a productos inhalados debido a una posible insuficiencia suprarrenal o al retiro de los esteroides, incluido un aumento de los síntomas alérgicos

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. No utilizar durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Candidiasis oral, vómito, diarrea, náusea.
- ***Genitourinario*:** Dismenorrea, gastroenteritis viral.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de espalda, mialgia.
- ***Ótico:*** Otitis.
- ***Respiratorio*:** Faringitis, nasofaringitis, infección tracto respiratorio superior, tos, dolor orofaríngeo, sinusitis, rinitis alérgica.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, dolor, trastorno de la voz.
- ***Misceláneo*:** Fiebre (niños).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antidiabéticos:** Puede aumentar las concentraciones sanguíneas de glucosa en pacientes con diabetes mellitus.
- **AINES:** puede aumentar el riesgo de ulcera gastrointestinal.

Efecto disminuido

- **Vacunas y toxoides:** Puede causar una respuesta disminuida a toxoides y vacunas vivas o inactivadas. Puede potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas atenuadas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la beclometasona dipropionato.
- Broncoespasmo agudo o estatus asmático.

Bromuro de ipratropio (nebulización)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-23-7096. Bromuro de Ipratropio anhidro 250 mcg / mL (como bromuro de ipratropio monohidrato) en solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Solución para nebulización. Envase con 20 mL. La solución es estéril, clara, incolora.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Inhalación oral vía nebulización.

— **Administración:**

- Colocar la dosis a administrar dentro del depósito del nebulizador y adjunte el depósito a la boquilla o mascarilla y al compresor de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- Tenga cuidado cuando use una mascarilla facial y evitar fugas, ya que pueden presentarse efectos adversos tales como visión borrosa transitoria entre otros como resultado del ingreso del medicamento a los ojos. El uso de una boquilla puede evitar la entrada involuntaria del medicamento en el ojo.
- Colocar la boquilla del nebulizador en la boca o poner la mascarilla del nebulizador. Respirar lo más calmado, profundo y uniformemente posible, hasta que el nebulizador deje de producir niebla.

A nivel Institucional (CCF-1955-05-2018), se adquiere por separado ipratropio y el salbutamol (para nebulización); por tanto, no se apoya ni se recomienda la mezcla de ambos fármacos (ipratropio y salbutamol) en el mismo depósito del nebulizador para realizar una nebulización simultánea; por cuanto, no se cuenta con estudios de compatibilidad fisicoquímicos; tampoco con datos de comportamiento aerodinámico de esta mezcla; los cuales podrían influir en una respuesta terapéutica favorable.

Con base en la información científico-técnica, se apoya el uso secuencial de los medicamentos, para favorecer la sinergia del mecanismo de acción.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (nebulización):

- **Estatus asmático que no revierta al uso del salbutamol:** 0.5 mg (500 ug) cada 20 minutos por 3 dosis, luego según sea necesario.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** No se absorbe fácilmente en la circulación sistémica desde la superficie del pulmón o desde el tracto gastrointestinal.
- ***Inicio de la acción:*** Broncodilatación: Dentro 15 minutos.
- ***Efecto pico:*** 1 a 2 horas.
- ***Duración de la acción:*** Solución para nebulización: 4 – 5 horas, hasta 7 a 8 horas en algunos pacientes.
- ***Distribución*:** El 15% de la dosis alcanza las vías aéreas inferiores.
- ***Unión* a proteínas:** ≤9%,
- ***Metabolismo*:** Parcialmente metabolizado a productos de hidrólisis de éster inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** 2 horas.
- ***Excreción*:** Orina (50%).

— **Precauciones**

- Glaucoma: Use con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado; puede incrementar la presión intraocular.
- Hiperplasia prostática/obstrucción del cuello de la vejiga, puede causar retención urinaria.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Utilizar con precaución.
La exposición sistémica después de la inhalación es insignificante, lo que limitaría la excreción en la leche materna. Según el fabricante, la decisión de amamantar durante la terapia debe considerar el riesgo de exposición infantil, los beneficios de la lactancia materna y los beneficios del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión, taquicardia
- ***Gastrointestinal*:** Dispepsia, náusea, xerostomía, disgeusia, disminución de la motilidad gastrointestinal, diarrea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Infección del tracto urinario, retención urinaria.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de espalda.

- ***Oftálmico:*** Trastornos de la acomodación, dolor agudo en ojo, visión borrosa, hiperemia conjuntival, edema de córnea, glaucoma, aumento de la presión intraocular
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, angioedema, reacciones de hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*****:** Bronquitis (10 a 23%), exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8 a 23%), sinusitis (1 a 11%), disnea, síntomas tipo resfriado, tos, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, broncoespasmo,
- ***Sistema nervioso central*****:** Cefalea (6 a 7%), mareo (3%).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antimuscarínicos:** Interacción farmacodinámica potencial (efectos aditivos).
- **Agentes betaadrenérgicos:** Interacción farmacodinámica potencial (efectos aditivos).
- **Amantadina:** Puede aumentar el efecto anticolinérgico.
- **Diuréticos del grupo tiazidas:** Los anticolinérgicos pueden incrementar las concentraciones séricas de las tiazidas y diuréticos del grupo tiazidas.
- **Glucagón:** Agentes anticolinérgicos pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos del glucagón. Específicamente, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales puede ser aumentado.
- **Nitroglicerina:** Los agentes anticolinérgicos pueden disminuir la absorción de nitroglicerina. Específicamente, los agentes anticolinérgicos pueden disminuir la disolución de las tabletas sublinguales de nitroglicerina, deteriorando o enlenteciendo la absorción de nitroglicerina.
- **Topiramato:** Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos/efectos tóxicos del topiramato.

Efecto disminuido

- **Agentes gastrointestinales (procinéticos):** Los agentes anticolinérgicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes gastrointestinales (procinéticos).

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ipratropio.

Salbutamol

— **Presentación (es) institucional(es)**

- **1-10-23-7520.** Salbutamol base al 0.5% (5 mg/mL) (como sulfato de salbutamol). Solución concentrada para nebulización. Frasco con 50 mL.
- **1-10-23-7500.** Salbutamol 0,1 mg/dosis en suspensión microcristalina para aerosol. Para inhalación oral. Envase presurizado con 200 a 250 dosis o Salbutamol base 0,1 mg/dosis (como sulfato de salbutamol) en suspensión microcristalina para aerosol. Para inhalación oral. Envase presurizado con 200 a 250 dosis.
  El salbutamol para inhalación oral disponible como un contenedor presurizado (aerosol) conteniendo una suspensión microcristalina de la droga en un vehículo de propelentes (no contiene CFC). Con válvula dosificadora que permita liberar 0,1 mg (dosis) de salbutamol en cada pulsación (líquido pulverizado), dispensando una dosis equivalente a 90 mcg de salbutamol, ya que una porción de cada "spray" es retenida dentro del dispositivo de liberación.
- **1-10-23-7510.** Salbutamol base 2 mg / 5 mL (como sulfato de salbutamol). Solución oral con sabor agradable. Envase con 100 mL a 120 mL. El envase tendrá una medida dosificadora.
- **1-10-23-1582.** Salbutamol base 4 mg (como salbutamol sulfato). Tableta.

— **Sinónimos de salbutamol:** Albuterol**.**

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- 1-10-23-7520. Inhalación por nebulizaciones.
- 1-10-23-7500. Inhalación oral.
- 1-10-23-7510. Oral.
- 1-10-23-1582. Oral.

— **Administración:**

- **Inhalación oral:** Administrar ***solamente*** con el dispositivo aportado por el fabricante. Agite bien antes de usar.
  - Exhale lenta y completamente y coloque la boquilla del inhalador bien en la boca con los labios cerrados alrededor de la boquilla. Inhale lenta y profundamente a través de la boca. Active el inhalador de aerosol, contenga la respiración durante el mayor tiempo posible, retire la boquilla y exhale lentamente.
  - Deje que transcurra 1 minuto entre las inhalaciones posteriores del inhalador de aerosol.
  - Limpie periódicamente el dispositivo según las indicaciones del fabricante.
- **Nebulización.**
  - Cuando se administre mediante nebulización, utilice la técnica aséptica adecuada para evitar la contaminación microbiana.

- Para la administración de la solución de sulfato de salbutamol para nebulización, coloque la dosis requerida en el depósito del nebulizador y agregue la solución de cloruro de sodio 0.9% recomendada en el depósito del nebulizador para proporcionar un volumen final de 3 mL.
- Fije el depósito a la boquilla o máscara facial y al compresor de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- Coloque la boquilla del nebulizador en la boca o colóquela en la máscara facial del nebulizador y encienda el compresor.
- Respirar con la mayor calma, profundidad y uniformidad posible hasta que el nebulizador deje de producir niebla (el caudal del nebulizador debe ajustarse para proporcionar la dosis completa durante unos 5-15 minutos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como sulfato de salbutamol; las dosis son expresadas en términos del salbutamol.

Pediatría

- **Rescate niños en el manejo de asma:**

MEDICAMENTO	DOSIS MENORES 5 AÑOS	DOSIS MAYORES 5 AÑOS	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis	4 puff con espaciador cada 20 minutos por 1 hora	6 puff con espaciador cada 20 minutos por 1 hora	Agonista beta adrenérgico de acción rápida (broncodilatador). Fármaco de PRIMERA línea para el manejo inicial de la exacerbación asmática . El salbutamol para inhalación oral también se puede utilizar como parte de la terapia de mantenimiento
Salbutamol 0.5% solución para inhalación por nebulización.	2.5 mg (0.5 mL) + 2.5 mL de suero fisiológico, nebulizado cada 20 minutos.	5 mg (1 mL) + 2 mL de suero fisiológico nebulizado cada 20 minutos.	

- **Broncoespasmo en asma**
  - **Tabletas (vía oral):**
    - **Niños 6 – 12 años:** Inicialmente, 2 mg 3 o 4 veces al día. Si es necesario, incremente la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia a un máximo de 6 mg 4 veces al día (dosis máxima diaria total. 24 mg/día).

- **Adolescentes ≥ 12 años:** Inicialmente, 2 o 4 mg 3 o 4 veces al día. Si es necesario, incremente la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia hasta un máximo de 8 mg 4 veces al día (dosis máxima diaria total: 32 mg/día).

- **Solución oral (vía oral):**
  - **Niños 2 a 6 años:** Inicialmente, 0.1 mg/kg (hasta 2 mg) 3 veces al día. Si es necesario, aumentar la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia hasta un máximo 0.2 mg/kg (hasta 4 mg) 3 veces al día (dosis máxima diaria total 12 mg/día).
  - **Niños y adolescentes > 6 – 14 años:** Inicialmente, 2 mg 3 o 4 mg diarios. Si es necesario, aumentar la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia hasta un máximo de 24 mg diarios administrados en dosis divididas.
  - **Adolescentes > 14 años:** 2 o 4 mg 3 – 4 veces al día. Si es necesario, aumentar la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia hasta un máximo de 8 mg 4 veces al día.

- **Broncoespasmo:**
  - **Terapia aguda: Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis**
    - **Niños menores de 12 años:** 100 microgramos. La dosis puede aumentarse hasta 200 microgramos si es necesario.
    - **Niños de 12 años y mayores:** utilizar la misma dosis que en la población adulta.

      La utilización de salbutamol 100 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión a demanda no debe exceder de cuatro veces al día. La necesidad de uso adicional o un aumento repentino en la dosis indican un empeoramiento de la enfermedad asmática

  - **Terapia crónica: Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis**
    - **Niños menores de 12 años:** Hasta 200 mcg 4 veces al día.
    - **Niños de 12 años y mayores:** utilizar la misma dosis que en la población adulta.

- **Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o alergenos:**
  - **Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis**
    - **Niños menores de 12 años:** 100 mcg antes de la exposición o del ejercicio. La dosis puede aumentarse hasta 200 mcg si es necesario.
    - **Niños mayores de 12 años:** 200 mcg antes de la exposición o el ejercicio.

Adultos

- **Manejo inmediato de la exacerbación broncoespasmo**
  - **Salbutamol** (sulfato) **0.5%**, solución para inhalación por nebulización:
    - **Adultos y adolescentes ≥ 12 años:** 2.5 mg – 5 mg/dosis cada 20 minutos por 3 dosis, luego 2.5 mg a 10 mg cada hora a cuatro horas, según se requiera.

- **Broncoespasmo en asma**
  - **Tabletas o solución oral (vía oral):** Inicialmente, 2 o 4 mg 3 o 4 veces al día. Si es necesario, aumentar la dosis cuidadosamente, en forma gradual y a tolerancia hasta un máximo de 8 mg 4 veces al día.

- **Broncoespasmo:**
  - **Terapia aguda: Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis:** 100 o 200 mcg a demanda.
  - **Terapia crónica: Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis:** 200 mcg hasta 4 veces al día.

- **Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o alergenos:**
  - **Salbutamol para inhalación oral 0.1 mg/dosis:** 200 mcg antes de la exposición o el ejercicio.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:**
  - ***Solución para nebulización:*** ≤5 minutos.
  - ***Inhalación oral:*** 5.4 a 8.2 minutos (promedio).
  - ***Oral (liberación inmediata):*** ≤30 minutos.
- ***Duración de la acción:***
  - ***Solución para nebulización:*** 3 a 6 horas.
  - ***Inhalación oral:*** ~4 a 6 horas.
  - ***Oral (liberación inmediata):*** 6 a 8 horas.
- ***Unión* a proteínas:** 10%.

- ***TCmax*, suero:**
  - ***Solución para nebulización:*** 30 minutos.
  - ***Inhalación oral:*** 25 minutos (promedio).
  - ***Oral (liberación inmediata):*** ≤2 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático a un sulfato inactivo.

- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Inhalación oral:*** 3.8 a ~5 horas.
  - ***Oral (liberación inmediata):*** 5 a 6 horas.
- ***Tiempo de pico, FEV_1:***
  - ***Solución para nebulización:*** ~1 a 2 horas.
  - ***Inhalación oral:*** 47 minutos.
  - ***Oral (liberación inmediata):*** 2 a 3 horas.
- ***Excreción*:**
  - Orina (80% a 100% [inhalación oral]; 76% en 3 días [60% metabolito; oral]);
  - Heces (< 20% [inhalación oral]; 4% [oral])

— **Precauciones**
- **Diabetes:** Utilice con precaución en pacientes con diabetes mellitus; los agonistas beta-2 pueden incrementar la glucosa en suero y empeorar la diabetes preexistente y cetoacidosis.
- **Glaucoma:** Utilice con precaución en pacientes con glaucoma; puede elevar la presión intraocular.
- **Hipertiroidismo:** Utilice con precaución en pacientes con hipertiroidismo, puede estimular la actividad tiroidea.
- **Hipokalemia:** Use con precaución en pacientes con Hipokalemia; los beta agonistas pueden disminuir potasio sérico.
- **Convulsiones:** Use con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, los beta agonistas pueden provocar estimulación / excitación del sistema nervioso central.

— El tratamiento del asma normalmente debe seguir un programa escalonado, donde la respuesta del paciente debe controlarse clínicamente y mediante las pruebas de función pulmonar. La utilización creciente de broncodilatadores de corta duración de acción por vía inhalatoria, particularmente de agonistas beta 2 para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe valorarse de nuevo el tratamiento del paciente

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si el salbutamol se distribuye en leche materna. Suspender lactancia o el fármaco.
La cantidad de salbutamol disponible sistémicamente después de la inhalación es significativamente menor en comparación con las dosis orales.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Taquicardia, hipertensión, dolor de pecho, edema, extrasístoles, enrojecimiento, palpitaciones.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel, urticaria, diaforesis, palidez.
- ***Endocrino* y metabólico:** Incremento de la glucosa sérica (10%), diabetes mellitus (<3%).
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, gastroenteritis, incremento del apetito, diarrea, eructo, flatulencia, glositis, xerostomía, dispepsia, anorexia.
- ***Genitourinario*:** Infección del tracto urinario, dificultad en la micción.
- ***Hematológico*:** Disminución de hematocrito, disminución de hemoglobina, disminución de conteo de glóbulos blancos, linfadenopatía.
- ***Hepático*:** Aumento ALT sérico, aumento AST sérico.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor (≥ 5 a 38%, la frecuencia incrementa con la edad), calambres musculares (1 a 7%; frecuencia aumenta con la edad), dolor musculoesquelético, dolor de espalda, hiperquinesia, calambres en piernas.
- ***Ótico:*** Otitis media, otalgia, tinitus.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*:** Rinitis, broncoespasmo, exacerbación asma, faringitis, exacerbación de enfermedad pulmonar subyacente.
- ***Sistema nervioso central*:** Agitación (niños y adolescentes 2 a 4 años; 20%), nerviosismo (4 – 15 %), inestabilidad (niños y adolescentes 6 a 14 años; 9%), cefalea, mareo, insomnio, ansiedad, ataxia, depresión, somnolencia, trastorno de la voz, comportamiento hiperactivo, malestar, dolor, migraña, labilidad emocional, fatiga, inquietud, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Efecto aumentado sobre el sistema vascular.

Efecto disminuido

- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos:** Antagonismo de los efectos a nivel pulmonar resultando en broncoespasmo severo en pacientes asmáticos.

Otros:

- **Diuréticos no ahorradores de potasio:** Disminución de la concentración sérica de potasio y/o cambios en el electrocardiograma, especialmente cuando las dosis de agonistas beta son excedidas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al salbutamol.

Teofilina anhidra

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-23-1620. Teofilina anhidra 150 mg. Tableta
- 1-10-23-7600. Teofilina anhidra 50 mg/5 mL. Elixir. Frasco con 110 a 120 mL.
- 1-10-23-1630. Teofilina (anhidra) de acción prolongada 250 a 300 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Para una absorción más rápida, administrar la teofilina con un vaso lleno con agua, con el estómago vacío 30 – 60 minutos antes de los alimentos o 2 horas después de los alimentos. Si se presenta irritación gastrointestinal, administrar con alimentos.
- Tabletas de acción prolongada, no se deben ni masticar ni triture.
- No se debe utilizar formas dosificación de liberación prolongada para el tratamiento del broncoespasmo agudo.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis son dadas en términos de teofilina anhidra.
Vigile las concentraciones séricas de teofilina a intervalos de 24 horas para ajustar a dosis final.

Pediatría
***Nota**: Las dosis deben ser individualizadas basadas en las concentraciones séricas en estado estacionario; la farmacocinética de la teofilina tiene factores dependientes de la edad lo cual puede alterar las dosis requeridas particularmente en pacientes pediátricos. Para pacientes obesos, debe ser utilizado el peso corporal ideal para el cálculo de la dosis.*

— **Obstrucción reversible de la vía aérea, condiciones crónicas**

Aumente la dosis solamente si es tolerado. Considere la dosis más baja efectiva.

- **Formulación de liberación inmediata: Vía oral:**
  Si tiene riesgo de alteración del aclaramiento o no es factible controlar las concentraciones séricas de teofilina, no exceda no exceda los 16 mg/kg/día; dosis máxima 400 mg/día.

- **Niños y adolescentes ≤ 15 años y ≤ 45 kg:**
  - **Inicial:**
    - Días 1 a 3: 12 a 14 mg/kg/día administrado en dosis divididas cada 4 a 6 horas; dosis máxima diaria: 300 mg/día.
    - Días 4 a 6: 16 mg/kg/día en dosis divididas cada 4 a 6 horas; dosis máxima diaria: 400 mg día.
    - Mantenimiento: 20 mg/kg/día en dosis divididas cada 4 a 6 horas; dosis máxima diaria: 600 mg/día.

- **Niños y adolescentes > 45 kg o Adolescentes ≥ 16 años:**
  - **Inicial:**
    - Días 1 a 3: 300 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas.
    - Días 4 a 6: 400 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas.
    - **Mantenimiento:** 600 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas.

Nota: *Para mantenimiento de tratamiento de asma, expertos han recomendado dosis más bajas para reducir la incidencia de eventos adversos: Inicial: ~ 10 mg/kg/día en niños y adolescentes (dosis máxima diaria: 300 mg/día); si después de al menos 3 días la dosis inicial es tolerada, incrementa a ~ 13 mg/kg/día (dosis máxima diaria: 450 mg/día); si después de al menos 3 días de incremento de la dosis es tolerada, aumente a ~ 16 mg/kg/día (dosis máxima diaria: 600 mg/día).*

- **Formulaciones de liberación extendida: Vía oral:**
  Si tiene riesgo de alteración del aclaramiento o no es factible controlar las concentraciones séricas de teofilina, no exceda no exceda los 16 mg/kg/día; dosis máxima 400 mg/día.

  - **Niños ≥ 6 años y adolescentes < 16 años, pesando ≤ 45 kg:**
    - **Inicial:**
      - Días 1 a 3: 12 a 14 mg/kg/día; dosis máxima diaria: 300 mg/día.
      - Días 4 a 6: 16 mg/kg/día; dosis máxima diaria: 400 mg/día.
      - Mantenimiento: 20 mg/kg/día; dosis máxima diaria: 600 mg/día.

    - **Intervalo de dosis es específico de cada presentación:**
      - Las tabletas de liberación prolongada 12 horas:
      - Niños ≥ 6 años y adolescentes: Divida en dos dosis iguales y administre cada 12 horas.

- **Niños ≥ 6 años y adolescentes, pesando > 45 kg o adolescentes ≥ 16 años:**
  - **Tabletas de liberación extendida 12 horas: Niños ≥ 6 años y adolescentes, pesando > 45 kg o adolescentes ≥ 16 años:**
    - **Inicial:**
      - **Días 1 a 3:** 300 mg/día en dosis divididas cada 12 horas.
      - **Días 4 a 6:** 400 mg/día en dosis divididas cada 12 horas.
      - **Mantenimiento:** 600 mg/día en dosis divididas cada 12 horas.

Nota: *Para mantenimiento de tratamiento de asma, expertos han recomendado dosis más bajas para reducir la incidencia de eventos adversos: Inicial: ~ 10 mg/kg/día en niños y adolescentes (dosis máxima diaria: 300 mg/día); si después de al menos 3 días la dosis inicial es tolerada, incrementa a ~ 13 mg/kg/día (dosis máxima diaria: 450 mg/día); si después de al menos 3 días de incremento de la dosis es tolerada, aumente a ~ 16 mg/kg/día (dosis máxima diaria: 600 mg/día).*

Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas pico de teofilina: niños y adolescentes:

Nota: *Vuelva a comprobar las concentraciones séricas de teofilina después de 3 días cuando use la dosis oral. Los pacientes mantenidos con terapia oral deben ser re-evaluados a intervalos de 6 a 12 meses, cuando clínicamente está indicado, o si es añadido medicación concomitante lo cual podría afectar las concentraciones séricas de teofilina.*

< **10 mcg/mL**	Si los síntomas no son controlados y las dosis actuales son toleradas, aumenta la dosis en ~ 25%. Vuelva a comprobar las concentraciones séricas de teofilina.
10 a 15 mcg/mL	Si los síntomas están controlados y la dosis actual es tolerada, mantenga la dosis; vuelva a comprobar las concentraciones séricas a intervalos de 6 a 12 meses (medicamento oral). Si los síntomas no son controlados y la dosis actual es tolerada, considere añadir medicamentos adicionales.
15.1 a 19.9 mcg/mL	Considere reducir la dosis en un 10% para mejorar el margen de seguridad aún si la dosis es tolerada.
20 a 24.9 mcg/mL	Retener la siguiente dosis, disminuya la dosis en ~ 25% aún si no hay efectos adversos presentes. Vuelva a comprobar las concentraciones séricas.
25 a 30 mcg/mL	Omita 1 a 2 dosis (medicamento oral) y disminuya las dosis subsecuentes por al menos 25% aún si no hay efectos adversos presentes. Vuelva a valorar las concentraciones séricas.
> **30 mcg/mL**	Suspenda la dosis y trate la sobredosis; si se reanuda, disminuya las dosis subsecuentes en al menos 50%. Vuelva a comprobar las concentraciones séricas.

Adultos

Nota: *Individualice la dosis basado en las concentraciones séricas en estado estacionario; use peso corporal ideal (la teofilina se distribuye pobremente en la grasa corporal) para calcular la dosis.*

— **Obstrucción reversible de la vía aérea, condiciones crónicas: vía oral**

Nota: *Aumente la dosis solamente si es tolerada y si es necesaria. Considere reducir la dosis o usar una titulación más lenta si ocurren eventos adversos similares a la cafeína. Puede usar dosis menores más frecuentemente en pacientes que requieren en pacientes que requieren dosis superiores a la media, para prevenir el avance de los síntomas. Si tiene riesgo de alteración del aclaramiento de teofilina o no es factible controlar las concentraciones séricas de teofilina, no exceda la dosis máxima de 400 mg / día.*

- **Liberación inmediata (solución oral) (sin factores de riesgo para deterioro del aclaramiento): Inicial**: 300 mg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas; si es tolerado, **después de 3 días** aumente a 400 mg/día dividido cada 6 a 8 horas; si es tolerado, **después de 3 días más** aumente a 600 mg/día dividido cada 6 a 8 horas.

- **Liberación extendida (sin factores de riesgo para deterioro del aclaramiento): Formulación 12 horas (tabletas): Inicial:** 300 mg/día en dosis divididas cada 12 horas; si es tolerado después de 3 días incremente a 400 mg/día en dosis divididas cada 12 horas; si es tolerado después de 3 días, incremente a 600 mg/día en dosis divididas cada 12 horas.

Ajuste de dosis basado en las concentraciones séricas de teofilina:

Concentración sérica de teofilina	Ajuste de dosis
< 9.9 mcg/mL	Si los síntomas no son controlados y las dosis actuales son toleradas, aumente la dosis en ~ 25%; vuelva a valorar las concentraciones séricas después de 3 días (tratamiento oral) para ajustes adicionales de dosis
10 a 14.9 mcg/mL	Si los síntomas están controlados y la dosis actual es tolerada, mantenga la dosis y vuelva a valorar las concentraciones séricas a intervalos de 6 a 12 horas (tratamiento oral), considere añadir medicamentos adicionales
15 a 19.9 mcg/mL	Considere disminuir la dosis en 10% incluso si la dosis actual es tolerada.
20 a 24.9 mcg/mL	Disminuya la dosis en 25% incluso si no hay efectos adversos presentes; vuelva a valorar las concentraciones séricas después de 3 días (tratamiento oral) para guiar ajuste de dosis adicionales.

Concentración sérica de teofilina	Ajuste de dosis
25 a 30 mcg/mL	Omita la siguiente dosis oral, disminuya las dosis subsecuentes en al menos 25% incluso si los efectos adversos no están presentes; vuelva a valorar las concentraciones séricas después de 3 días (tratamiento oral) para guiar ajuste adicional de dosis. Considerar si es necesario un tratamiento de sobredosis
> **30 mcg/mL**	Trate la sobredosis según lo indicado. Si la teofilina es reiniciada, disminuya la dosis en al menos 50% y vuelva a valorar las concentraciones séricas después de 3 días (tratamiento oral) para guiar ajuste adicional de dosis.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La teofilina es completamente absorbida después de la administración oral. Los alimentos pueden retardar la absorción de teofilina, pero generalmente no la reducen; sin embargo, la administración de las tabletas de liberación prolongada con alimentos (especialmente con alto contenido de grasa) pueden incrementar las concentraciones pico séricas de teofilina.
- ***Concentraciones plasmáticas:***
  - Teofilina: Broncodilatación generalmente se presenta con concentraciones séricas totales (proteína unida y libre) en un rango de 5 – 20 mcg/mL.
  - Teofilina: Toxicidad, frecuentemente asociada con concentraciones séricas > 20 mcg/mL.
- ***Distribución*:** Rápidamente a través de los fluidos extracelulares y tejidos corporales, penetra eritrocitos, cruza placenta. Se distribuye en leche materna (aproximadamente 70% de la concentración sérica) y líquido cefalorraquídeo.
- ***Unión* a proteínas:** 40%, principalmente a albúmina.
- ***TCmax*:**
  - ***Tabletas de liberación inmediata y solución oral:*** 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Extensamente hepático vía desmetilación (CYP 1A2) e hidroxilación (CYP2E1 y CYP3A4); metabolitos activos (cafeína y 3-metilxantina).
- ***Vida media de eliminación*:** Altamente variable y dependiente de la edad, función renal, función cardiaca, enfermedad hepática e historia de fumado).
  - **Infantes prematuros, edad posnatal 3 a 15 días:** 30 horas (rango 17 a 43 horas).
  - **Infantes prematuros, edad posnatal 25 a 57 días:** 20 horas (rango 9.4 a 30.6 horas).
  - **Infantes a término, edad posnatal 1 a 2 días:** 25.7 horas (rango 25 a 26.5 horas).
  - **Infantes a término, edad posnatal 3 a 30 semanas:** 11 horas (rango 6 a 29 horas).
  - **Niños 1 a 4 años:** 3.4 horas (rango 1.2 a 5.6 horas).
  - **Niños y adolescentes 6 a 17 años:** 3.7 horas (rango: 1.5 a 5.9 horas).

- **Adultos ≥18 años a ≤60 años (no fumadores, asmáticos):** 8.7 horas (rango 6.1 a 12.8 horas).
- **Ancianos > 60 años (no fumadores, sanos:** 9.8 horas (rango: 1.6 a 18 horas).

- ***Excreción*:** Principalmente en orina y pequeñas cantidades en heces.

— **Precauciones**

- Condiciones o factores que reducen el aclaramiento de teofilina: Toxicidad a teofilina severa y potencialmente fatal puede ocurrir si el aclaramiento de teofilina es reducido. El aclaramiento de teofilina puede ser disminuido en paciente con edema agudo de pulmón, enfermedad cardiaca, cor pulmonar, fiebre ≥ 39 años o elevaciones menores de temperatura por periodos prolongados), enfermedad hepática, hepatitis aguda, cirrosis, hipotiroidismo, sepsis con falla multiorgánica, shock, neonatos (término y prematuros) infantes < 3 mees con disminución en la función renal, pacientes después de dejar de fumar.
- Riesgo de exacerbación de enfermedad úlcera péptica activa, convulsiones, arritmias cardiacas (excluyendo bradiarritmias). Utilizar con precaución extrema en pacientes con estas condiciones.

— **Insuficiencia renal:**

- **Niños y adolescentes:** No es necesario ajuste de dosis.
- **Adultos:** No es necesario ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** Se requiere una atención cuidadosa a la reducción de la dosis y la monitorización frecuente de las concentraciones séricas de teofilina en pacientes con función hepática reducida (por ejemplo, cirrosis, hepatitis aguda, colestasis)

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna a concentraciones similares a las concentraciones séricas maternas, puede causar irritabilidad y toxicidad moderada en infantes que están siendo amamantados. Utilice con precaución en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** "flutter" cardiaco, taquicardia.
- ***Endocrino* y metabólico:** Hipercalcemia (con enfermedad hipertiroidea concomitante).
- ***Gastrointestinal*:** Reflujo gastroesofágico (empeoramiento), ulcera gastrointestinal (agravamiento), náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Dificultad para la micción (pacientes masculinos con prostatismo), diuresis (transitoria).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor.

- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, hiperactividad (niños), insomnio, inquietud, convulsiones, estado epiléptico no convulsivo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alopurinol:** Disminuye el aclaramiento de teofilina con dosis de alopurinol ≥ 600 mg diarios.
- **Anticoagulantes:** Pueden incrementar los efectos de los anticoagulantes orales al aumentar en plasma la protombina y factor V.
- **Glicósidos cardiacos:** Puede aumentar la sensibilidad y potencial tóxico de los glucósidos cardiacos.
- **Cimetidina:** Puede disminuir el aclaramiento hepático e incrementar la teofilina sérica.
- **Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, enoxacino):** Puede disminuir el aclaramiento hepático e incrementar las concentraciones de teofilina (Ejemplo: en un 40% con ciprofloxacino o 300% con enoxacino).
- **Fluvoxacino:** Puede incrementar el aclaramiento hepático y las concentraciones séricas de teofilina.
- **Macrólidos (claritromicina, eritromicina, troleandomicina):** Puede incrementar las concentraciones séricas de teofilina (Ejemplo: 25% con claritromicina, 35% con eritromicina, 33 – 100% con troleandomicina, dependiendo de la dosis de troleandomicina).
- **Metotrexato:** Posible disminución del aclaramiento de teofilina. Posible incremento en las concentraciones séricas de teofilina 20% con bajas dosis de metotrexato).
- **Fenobarbital:** Aumenta el aclaramiento de teofilina por inducción de la actividad de las enzimas microsomales; posible disminución 25% de las concentraciones séricas de teofilina después de 2 semanas de terapia con fenobarbital).
- **Propanolol:** Puede disminuir el aclaramiento hepático y las concentraciones séricas de teofilina.
- **Rifampicina:** Puede incrementar el aclaramiento de teofilina; posible disminución 20 – 40% de las concentraciones séricas de teofilina.
- **Simpaticomiméticos (Ejemplo, efedrina):** Efecto sinérgico sobre sistema nervioso central (Ejemplo incremento náusea, nerviosismo, insomnio). Puede incrementar el riesgo de arritmias cardiacas.
- **Ticlopidina:** Disminuye el aclaramiento de teofilina, posible incremento de las concentraciones séricas de teofilina en un 60%.
- **Verapamilo:** Disminuye el aclaramiento de teofilina por inhibido de la hidroxilación y metilación; posible aumento en un 20% de las concentraciones séricas de teofilina.

Efecto disminuido

- **Adenosina:** Teofilina bloquea receptor de adenosina.
- **Benzodiazepinas:** Derivados de teofilina pueden disminuir el efecto terapéutico de benzodiazepinas.
- **Carbamazepina:** Aclaramiento de teofilina aumentado por inducción de la actividad de las enzimas microsomales; posible disminución 30% en las concentraciones séricas de teofilina.
- **Litio:** Teofilina puede incrementar el aclaramiento renal de litio.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a teofilina.

ANTITUSÍGENOS

Dextrometorfano bromhidrato

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-24-0470. Dextrometorfano bromhidrato 15 mg. Tableta.
- 1-10-24-6640. Dextrometorfano bromhidrato 15 mg/5 mL. Jarabe. Frasco con 110 mL a 120 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Indicaciones y dosificación:**
Dosis de dextrometorfano bromhidrato son expresadas en términos de dextrometorfano bromhidrato.

Pediatría: vía oral:
- **Tos:**
  - **Niños 2 a < 6 años:** 2.5 – 5 mg cada 4 horas o 7.5 mg cada 6 – 8 horas. Dosis máxima: 30 mg/día.
  - **Niños 6 a < 12 años:** 5 – 10 mg cada 4 horas o 15 mg cada 6 – 8 horas. Dosis máxima: 60 mg/día.
  - **Niños ≥ 12 años:** 10 – 20 mg cada 4 horas o 30 mg cada 6 – 8 horas. Dosis máxima: 120 mg/día.

Adultos: vía oral:
- **Tos:** 10 – 20 mg cada 4 horas o 30 mg cada 6 – 8 horas. Dosis máxima: 120 mg/día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida y bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Inicio de la acción:*** Ejerce efecto antitusivo en 15 – 30 minutos después de la administración oral.
- ***Duración de la acción:*** Aproximadamente 3 – 6 horas con las formas dosificadas convencionales (tabletas y solución oral).
- ***TCmax*:**
  - ***Niños 2 a 5 años:*** 1.44 +/- 0.563 horas.
  - ***Niños 6 a 11 años:*** 2.12 +/- 0.801 horas.
  - ***Niños ≥ 12 años y adolescentes:*** 2.04 +/- 0.865.
  - ***Adultos:*** Rango promedio: 2.1 a 2.6 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático, desmetilación vía CYP2D6 a dextrofan (activo); CYP3A4 y CYP3A5 a pequeñas cantidades de derivados de la forma 3-hidroxi y 3-metoxi.

- ***Vida media de eliminación*: Dextrometorfano:**
  - **Pacientes *pediátricos*: excluyendo pobres metabolizadores:**
    - **Niños 2 a 5 años:** 4.09 +/- 1.44 horas.
    - **Niños 6 a 11 años:** 4.8 +/- 1.59 horas.
    - **Niños ≥ 12 años y adolescentes:** 6.41 +/- 1.639 horas.
    - **Adultos: Metabolizadores extensos:** 2 a 4 horas; **pobres metabolizadores:** 24 horas.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**
- Tos persistente: No tomar dextrometorfano en caso de tos persistente o crónica (Ejemplo: en pacientes fumadores, enfisema, asma) o cuando la tos está acompañada por exceso de secreciones.
- Si la tos persiste por más de una semana, tienda a recurrencia o esté acompañada por fiebre, broto o cefalea persistente, se recomienda valoración por el médico.
- Tos persistente puede ser un signo de una condición más seria.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si es distribuido en leche materna. No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones para su uso en mujeres en periodo de lactancia. Los productos que contienen alcohol deben ser evitados.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Distrés gastrointestinal, náusea, dolor de estómago, vómito
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, somnolencia, nerviosismo, inquietud.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Depresores del sistema nervioso central (Ejemplo: alcohol, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, antidepresivos tricíclicos):** Posible depresión aditiva del sistema nervioso central.
- **Inhibidores de la monoamino oxidada:** Terapia conjunta puede producir síndrome serotoninérgico, el cual es manifestado por complicaciones graves (Ejemplo: crisis hipertensiva, arritmias cardiacas, mioclonía), incluyendo muerte.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a dextrometorfano.
- Durante o dentro de 14 días de suspensión de tratamiento con inhibidor de la monoamino oxidasa, debido a riesgo de síndrome serotoninérgico (Uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidada o dentro de las 2 semanas de haber suspendido su uso, está contraindicado).

ANTIHISTAMÍNICOS

Clorfenamina maleato

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-25-3340. Clorfenamina maleato al 1% (10 mg/mL). Solución inyectable. Ampolla con 1 mL.
- 1-10-25-6500. Clorfenamina maleato 2 mg/ 5 mL o clorfenamina maleato 2.5 mg/5 mL. Jarabe o solución oral. Frasco con 100 mL a 120 mL.
- 1-10-25-0370. Clorfenamina maleato 4 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-25-3340: Intramuscular, intravenosa, subcutánea.
- 1-10-25-6500: Oral.
- 1-10-25-0370: Oral.

— **Sinónimo de clorfenamina:** Clorfeniramina.

— **Administración:**
- Puede ser administrado con alimentos o agua.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis están dadas en términos de clorfeniramina maleato.

Pediatría:

- **Alivio sintomático de la alergia (tales como rinitis alérgica, urticaria, alergia a comidas, reacciones a fármacos, prurito):**
  - **Vía oral:**
    - **Niños 1 a 23 meses:** 1 mg dos veces al día.
    - **2 – 5 años:** 1 mg cada 4 - 6 horas; máximo 6 mg/día.
    - **6 – 11 años:** 2 mg cada 4 – 6 horas; máximo 12 mg/día.
    - **12 – 17 años:** 4 mg cada 4 – 6 horas; máximo 24 mg/día.

  - **Vía intramuscular o por inyección intravenosa:**
    - **Niños 1 - 5 meses:** 250 microgramos/kg (máximo por dosis 2.5 mg), repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.
    - **Niños 6 meses – 5 años:** 2.5 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.
    - **6 – 11 años:** 5 mg, repita si es necesario, máximo 4 dosis por día.
    - **12 – 17 años:** 10 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.

- **Tratamiento de emergencia de reacciones anafilácticas:**

  - **Vía intramuscular o por inyección intravenosa:**
    - **Niños 1 - 5 meses:** 250 microgramos/kg (máximo por dosis 2.5 mg), repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.
    - **Niños 6 meses – 5 años:** 2.5 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.
    - **6 – 11 años:** 5 mg, repita si es necesario, máximo 4 dosis por día.
    - **12 – 17 años:** 10 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.

Adultos

- **Alivio sintomático de la alergia (tales como rinitis alérgica, urticaria, alergia a comidas, reacciones a fármacos, prurito):**
  - **Vía oral:** 4 mg cada 4 – 6 horas. Máximo 24 mg/día.
  - **Vía intramuscular o inyección intravenosa:** 10 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.

- **Tratamiento de emergencia de reacciones anafilácticas:**

  - **Vía intramuscular o por inyección intravenosa:** 10 mg, repita si es necesario; máximo 4 dosis por día.

Los antihistamínicos tienen una indicación clara y precisa en los problemas en donde medie la liberación de histamina (Ejemplo: rinitis alérgica, urticaria aguda y crónica).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** Dosis única alcanza la circulación sistémica como fármaco sin cambio: Tabletas: 25 – 45%; solución oral: 35 – 60%.
- ***Inicio de la acción:*** El efecto antihistamínico es aparente dentro de 6 horas después de una dosis única.
- ***Duración de la acción:*** El efecto antihistamínico puede persistir por ≥ 24 horas.
- ***Distribución*:** Sufre una rápida y extensa distribución; sin embargo, la distribución no ha sido caracterizada completamente.
- ***Unión* a proteínas:** Aproximadamente 69 – 72%.
- ***TCmax*:** 2 – 6 horas después de la administración oral de las tabletas convencionales o solución oral.

- ***Metabolismo*:** Sufre un metabolismo sustancial en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y durante primer paso a través del hígado. Rápida y extensivamente metabolizado principalmente en al menos 2 metabolitos no identificados y mono-desmetilclorfeniramina y didesmetilclorfeniramina.
- ***Vida media de eliminación*:** 12 – 43 horas.
  - ***Poblaciones especiales:***
    - ***Niños:*** 9.6 – 13.1 horas (Rango: 5.2 – 23.1 horas).
    - ***Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis:*** Aproximadamente 280 – 330 horas.
- ***Excreción*:** Orina

— **Precauciones**
- Puede causar depresión sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).
- Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión y enfermedad cardiaca isquémica).
- Incremento en la presión intraocular: utilizar con precaución en pacientes con presión intraocular aumentada.
- Hiperplasia prostática/obstrucción urinaria: utilizar con precaución en pacientes con hiperplasia prostática y/o obstrucción genitourinaria.
- Enfermedad respiratoria: Utilizar con precaución en pacientes con asma y otros trastornos respiratorios crónicos.
- Disfunción tiroidea: utilice con precaución en pacientes con disfunción tiroidea.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, la clorfeniramina se metaboliza a través del hígado; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B. Su uso no está recomendado durante el tercer trimestre del embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si la clorfeniramina es distribuida en leche materna. Suspender lactancia o tratamiento con clorfeniramina debido los riesgos potenciales sobre el lactante.

— **Reacciones adversas**

- ***Endocrino* y metabólico:** Ganancia de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, diarrea, incremento del apetito, náusea, xerostomía.
- ***Genitourinario*:** Retención urinaria.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, debilidad.
- ***Oftálmico:*** diplopía.
- ***Renal*:** Poliuria.
- ***Respiratorio*:** Engrosamiento de las secreciones bronquiales, faringitis.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia (ligera a moderada), mareo, irritabilidad, fatiga, cefalea, nerviosismo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Inhibidores de la monoamino oxidada:** Los inhibidores de la monoamino oxidasa prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a clorfeniramina maleato, glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción cuello de vejiga, hipertrofia prostática sintomática; durante ataques agudos de asma; úlcera péptica estenosante.

ANTIHISTAMÍNICOS

Desloratadina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-25-1614 (código compartido). Clorhidrato de fexofenadina 120 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o clorhidrato de epinastina 20 mg. Tabletas o clorhidrato de cetirizina 10 mg. Tabletas recubiertas (Film coated) o desloratadina 5 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o loratadina 10 mg. Tabletas.

Esta monografía corresponde al medicamento desloratadina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** oral.

— **Administración:**

- Desloratadina puede ser tomado con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Rinitis alérgica:**
  - **Niños ≥ 12 años y adolescentes: vía oral:** 5 mg una vez al día.

Adultos

- **Rinitis alérgica: vía oral:** 5 mg una vez al día.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:** Dentro de 1 hora.
- ***Duración de la acción*:** 24 horas.
- ***Unión* a proteínas:** Desloratadina: 82% a 87%; 3-hidroxidesloratadina (metabolito activo): 85% a 89%
- ***TCmax*:**
  - ***Niños 2 a 5 años:*** Promedio 3.17 horas (rango 1.5 a 8 horas).
  - ***Niños 6 a 11 años:*** Promedio 3.57 horas (rango 4 a 12 horas).
  - ***Adultos:*** 3 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático a metabolito activo 3-hidroxidesloratadina (enzimas específicas no identificadas); subsecuentemente sufre glucuronidación. Disminuido en metabolizadores lentos a desloratadina. No se espera que afecte o se vea afectado por medicamentos metabolizados por CYP con dosis normales.

- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Niños 2 a 5 años:*** Promedio 16.4 horas.
  - ***Niños 6 a 11 años:*** Promedio 19.4 horas.
  - ***Adultos:*** 27 horas.
- ***Excreción*:** Orina (87%) y heces (como metabolitos).

— **Precauciones**
- Insuficiencia hepática: Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal: Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.
- Sedantes: Efectos pueden ser potenciados cuando es utilizado con otros fármacos sedantes o etanol.

— **Insuficiencia renal:** Se recomienda reducción de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** Se recomienda reducción de dosis.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspender la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Eritema piel (Infantes: 3%), brote maculopapular (Infantes: 3%).
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea (Infantes: 15% a 20%), vómito (Infantes: 6%), anorexia (Infantes: 5%), náusea (Infantes y niños: 3% a 5%), dispepsia (3%), apetito aumentado (Infantes: 3%), xerostomía (Adultos: 3%).
- ***Genitourinario*:** Infección tracto urinario (Niños: 4%).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgia (3%).
- ***Respiratorio*:** Infección del tracto respiratorio alto (Infantes 11% a 21%), tos (Infantes: 11%), rinorrea (Infantes: 5%), faringitis (3% a 5%), epistaxis (Infantes: 3%).
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (14%), irritabilidad (Infantes: 12%), somnolencia (Infantes: 9%), insomnio (Infantes: 5%), fatiga (2% - 5%), mareo (4%), labilidad emocional (Infantes: 3%).
- ***Misceláneo*:** Fiebre (Infantes: 12% a 17%).
- ***Postcomercialización y/o reporte de casos:*** Disnea, hepatitis, hiperbilirrubinemia, reacción de hipersensibilidad, enzimas hepáticas aumentadas, trastornos del movimiento, palpitaciones, prurito, agitación psicomotora, convulsiones, brote en piel, taquicardia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Azitromicina:** Aumento en las concentraciones plasmáticas de desloratadina y metabolito activo, no hay cambios importantes en ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.
- **Cimetidina:** Aumento en las concentraciones plasmáticas de desloratadina y metabolito activo, no hay cambios importantes en ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.
- **Eritromicina:** Aumento en las concentraciones plasmáticas de desloratadina y metabolito activo, no hay cambios importantes en ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.
- **Fluoxetina:** Aumento en las concentraciones plasmáticas de desloratadina y metabolito activo, no hay cambios importantes en ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.
- **Ketoconazol:** Aumento en las concentraciones plasmáticas de desloratadina y metabolito activo, no hay cambios importantes en ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a loratadina y desloratadina.

Difenhidramina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-25-6680. Difenhidramina hidrocloruro 12.5 mg/5 mL. Jarabe. Frasco con 100 mL a 120 mL.
- 1-10-25-0525. Difenhidramina hidrocloruro 50 mg. Tabletas o difenhidramina hidrocloruro 50 mg. Cápsula.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrada con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como difenhidramina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la difenhidramina hidrocloruro.

Pediatría
- **Rinitis alérgica/rinoconjuntivitis (incluyendo alergias respiratorias superiores o fiebre del heno).**
  Nota: debido a los efectos adversos (agitación/excitación paradójica o sedación), los antihistamínicos H_1 (ejemplo, difenhidramina) no están recomendados como terapia de primera línea en el manejo de la rinitis alérgica en pacientes pediátricos; se prefieren los antihistamínicos mínimamente sedantes de segunda generación).
  - **Infantes y niños:** vía oral: 5 mg/kg/día administrada en dosis igualmente divididas cada 6 a 8 horas según sea necesario; **dosis usual**: 12.5 mg a 25 mg/dosis; **máximo por dosis**: 50 mg/dosis.
  - **Adolescentes:** vía oral: 5 mg/kg/día administrada en dosis igualmente divididas cada 6 a 8 horas según sea necesario; **dosis usual**: 25 a 50 mg/dosis; **máximo por dosis**: 50 mg/dosis.

  - **Infantes y niños:** vía oral: 1 mg/kg/dosis; **máximo por dosis**: 50 mg/dosis; puede repetirse cada 6 a 8 horas.
  - **Adolescentes:** vía oral: 25 a 50 mg/dosis; puede repetirse cada 4 a 8 horas.

- **Síntomas extrapiramidales (ejemplo, reacciones distónicas inducidas por medicamentos).**
  - **Tratamiento agudo:**
    - **Infantes, niños y adolescentes:**
      - **Inicial:** vía oral: 1 a 2 mg/kg/dosis; **dosis máxima**: 50 mg/dosis; puede repetirse en 30 minutos si no responde. La terapia oral puede ser considerada para uso en el hogar mientras se busca atención médica.
      - **Dosis subsecuentes (si es encesario):** vía oral: 5 mg/kg/día administrado en dosis igualmente divididas administradas cada 6 a 8 horas por hasta 2 a 5 días puede considerarse para prevenir la recurrencia. **Dosis máxima**: 50 mg/dosis.

- **Reacciones a la perfusión o la transfusión.**
  Premedicación *(por ejemplo, agentes de radiocontraste, IgGIV,terapia con anticuerpos monoclonales, quimioterapia): Datos limitados disponibles: Nota: El uso de la premedicación debe individualizarse según los factores del paciente y los protocolos institucionales; puede administrarse en combinación con acetaminofén, corticosteroides y/o antihistamínicos H_2. Para los productos sanguíneos, el tratamiento previo no se recomienda de forma rutinaria porque no se a demostrado que el uso afecte significativamente la tase de reacción alérgica.*
    - **Infantes, niños y adolescentes:** vía oral: 1 mg/kg/dosis administrada 30 a 60 minutos previos a la infusión; **dosis máxima**: 50 mg/dosis.

  Tratamiento: Datos limitados disponibles. *Nota: Si el paciente está experimentando anafilacia administre primero epinefrina. No use difenhidraina para el tratamiento inicial o único de la anafilaxia porque los antihistamínicos H_1 no alivian la obstrucción de las vías respieratorias superiores o inferiores, la hipotensión o el shock. La difenhidramina debe usarse para el alivio sintomático como complemento de otras medidas apropiadas (p. ej. Detener la infusión, reducir la velocidad de perfusión).*

    - **Adolescentes:** vía oral: 25 a 50 mg/dosis; puede ser repetido cada 4 a 8 horas.

- **Insomnio, ocasional.**
  Nota: Los resultados de eficacia son variables. Se prefiere la evaluación de la higiene del sueño y el uso de tratamiento no farmacológico (es decir conductual); se pueden usar medicamentos como tratamiento complementario. Si bien se ha demostrado que la difenhidramina mejora la latencia del sueño y reduce los despertares nocturnos en niños de 2 a 12 años de edad, los estudios no han apoyado el uso de difenhidramina para mejorar el sueño en niños más pequeños o bebés. No se recomienda el uso rutinario en adultos.

    - **Niños ≥ 2 años y adolescentes:** Se dispone de datos limitados para los niños < 12 años: vía oral: 0.5 a 1 mg/kg administrado 30 mintuos antes de

la hora sueño según sea necesrio; **dosis usual**: 12.5 a 50 mg/dosis; **dosis máxima**: 50 mg/dosis.

- **Cinetosis**
  - **Profilaxis:** *Nota: la primera dosis debe ser administrada 30 a 60 mintuso antes del viaje.*
    - **Niños:** vía oral: 0.5 mg a 1 mg/kg/dosis cada 6 horas durante el movimiento; **dosis usual**: 12.5 a 25 mg/dosis; **dosis máxima**: 25 mg/dosis.
    - **Adolescentes:** vía oral: 12.5 a 25 mg cada 6 a 8 horas durante el movimiento.

  - **Tratamiento:**
    - **Infantes, niños y adolescentes:** vía oral: 5 mg/kg administrados en dosis igualmente divididas cada 6 a 8 horas según sea necesario; **dosis usual**: 12.5 mg a 25 mg/dosis; **dosis máxima**: 50 mg/dosis.

Adultos

- **Reacciones alérgicas: Reacciones cutáneas de leve a moderado (ejemplo, prurito):** *Nota: puede combinar con glucocorticoides tópicos o sistémicos y/o antihistamínicos H_2, dependiendo de la severidad y/o causa de la reacción alérgica.*
  Vía oral: 25 mg cada 4 a 6 horas o 50 mg cada 6 a 8 horas, según sea necesario.

- **Síntomas del resfriado común (por ejemplo, rinitis, rinorrea, estornudos) o síndrome de tos vías superiores.** *Nota: usado en combinación con un descongestionante; los efectos adversos de la monoterapia probablemente superen el beneficio.*
  Vía oral: 25 mg cada 4 a 6 horas o 50 mg cada 6 a 8 horas según sea necesario (en combinación con un descongestionante); las dosis en el extremo superior del rango de dosificación pueden no ser toleraedas.

- **Síntomas extrapiramidales (por ejemplo, distonía y parkinsonismo), inducidos por medicamentos.** *Nota: no recomendado para el tratamiento de la acatisia.*
  - **Tratamiento agudo:** *Nota: se prefiere la administración parenteral para el tratmaiento inicial de reacciones agudas a graves (por ejemplo, distonía). Una vez que los síntomas graves se hayan resuelto, haga la transición al tratamiento oral). La duración de la terapia se basa en los síntomas extrapiramidales, el perfil farmacológico del agente causal (por ejemplo, vida media efectos adversos) y los facotes de riesgo del paciente. Algunos expertos recomiendan disminuir y suspender después de varias semanas o meses.*
    Dosis subsecuentes: vía oral: 25 a 50 mg cada 4 a 12 horas; **máximo** 300 mg/día.

- **Reacciones relacionadas con la infusión o transfusión (off label):**
  - **Premedicación:** *Nota: Por lo general, se administra antes de la infusión de ciertos agentes quimiterapéuticos, productos biológicos u otros medicamentos (por ejemplo medios de contraste); se puede administrar con un glucocorticoide, paracetamol y/o un antihistamínico H_2. No se ha identificado un régimen óptimo de premedicación; consulte los protocolos institucionales. El uso rutinario de premedicación con difenhidramina antes de las transfusiones de sangre para prevenir las reacciones febriles no hemolíticas o alérgicas a las transfusiones no se recomienda si está respaldado por datos.*
    Vía oral: 25 a 50 mg administrados aproximadamente 30 a 60 mintuos previo a la infusión; el uso de la vía oral podría requerir una administración más temprana (ejemplo, aproximadamente 1 a 2 horas previo a la infusión) para permitir concentraciones adecuadas al tiempo de la infusión o potencial reacción.

  - **Tratamiento:** *Nota: Administrar epinefrina primero cuando se trata de la anafilaxia. No use difenhidramina para el tratamiento inicial o único de la anafilaxia porque los antihistamínicos H_1 no alivian la obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores, la hipotensión o el shock. La difenhidramina debe usarse para el alivio sintomático como complemento de otras medidas apropiadas (por ejemplo, deterner la infusión, reducir la velocidad de perfusión).*
    Vía oral: 25 a 50 mg, después de 15 a 30 minutos, si los síntomas persisten, puede repetir la dosis según sea necesario. No exceder 100 mg dentro del periodo de 1 hora. *Nota: con la administración oral, el inicio de la acción se retrasa.*

- **Insomnio, ocasional (agente alternativo):** *Nota: El uso rutinario NO es recomendado. Cuando se usa, limite el uso a largo plazo (> 4 semanas) a los casos para los cuales los tratamientos no farmacológicos no están disponibles o no son efectivos y se considera que los beneficios superan los riesgos.*
  Vía oral: 25 a 50 mg a la hora sueño para uso ocasional solamente.

- **Reacción alérgica a medios de contraste yodados, prevención:** *Nota: Generalmente reservado para pacientes con una reacción de contraste yodada previa de tipo alérgico o de tipo desconocido que recibirán otro agente de contraste yodado. Usar en combinación con un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona). Por lo general, se prefiere la premedicación no urgente con difenhidramina oral cuando se programa que la administración de contraste comience en ≥ 12 horas.*
  No se ha demostrado eficacia de los regímenes de premedicación a partir de < 4 a 5 horas antes del uso de contraste.
  Vía oral: 50 mg administrado 1 hora antes de la administración del medio de contraste.

- **Cinetosis**:
  - **Profilaxis**: vía oral: 25 mg cada 4 a 6 horas o 50 mg cada 6 a 8 horas según sea necesario. *Nota: los antihistamínicos deben ser administrados 30 a 60 minutos antes del movimiento.*
  - **Tratamiento**: vía oral: 25 mg cada 4 a 6 horas o 50 mg cada 6 a 8 horas según sea necesario.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** Cerca del 40 – 60% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica como fármaco sin cambio.
  - ***Inicio de la acción:*** 15 minutos después de la administración oral de una dosis única.
  - ***Efecto pico antihistamínico:*** Aparece entre 1 – 3 horas y persiste por hasta 7 horas después de la administración de una dosis única.
  - ***Efecto pico sedante:*** Dentro 1 – 3 horas después de la administración de una dosis única.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta y ha sido detectada en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 80 – 85%.
- ***TCmax*:** 1 – 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Rápido y casi completamente metabolizado n-desmetilación vía CYP2D6; menor desmetilación, vía CYP1A2, 2C9 y 2C19; en menor grado a nivel pulmonar y renal. Sufre significativo efecto de primer paso en el hígado después de la administración oral.
- ***Vida media de eliminación*:** Niños: 5 horas (rango 4 a 7 horas); 9 horas (rango: 7 a 12 horas); ancianos: 13.5 horas (rango 9 a 18 horas). Es prolongada en adultos con cirrosis hepática.
- ***Excreción*:** Orina (50 – 75%) principalmente como metabolitos.

— **Precauciones**

- Puede causar depresión sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).
- Utilice con precaución en pacientes con historia de asma.
- Enfermedad cardiovascular: Use con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión y enfermedad cardiaca isquémica).
- Incrementa la presión intraocular/glaucoma: use con precaución en pacientes con presión intraocular aumentada o glaucoma de ángulo cerrado.
- Hiperplasia prostática/obstrucción urinaria: Use con precaución en pacientes con hiperplasia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga y obstrucción genitourinaria.

- Obstrucción píloro duodenal: Utilice con precaución en pacientes con obstrucción píloro duodenal (incluyendo úlcera péptica estenótica).
- Disfunción tiroidea: Use con precaución en pacientes con disfunción tiroidea.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.

— **Lactancia:** Ha sido detectado en leche materna. Suspender lactancia o la difenhidramina debido al potencial riesgo para el lactante.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Opresión de pecho, extrasístoles, hipotensión, palpitaciones, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Diaforesis, fotosensibilidad en piel, brote en piel, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:**
- ***Gastrointestinal*:** Anorexia, estreñimiento, diarrea, resequedad en membranas de la mucosa, náusea, vómito, xerostomía.
- ***Genitourinario*:** Dificultad en la micción, frecuencia urinaria, retención urinaria.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa, diplopía.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Shock anafiláctico.
- ***Respiratorio*:** Congestión nasal, edema faríngeo, engrosamiento de las secreciones bronquiales, sibilancias.
- ***Sistema nervioso central*:** Ataxia, escalofríos, confusión, mareo, somnolencia, euforia, irritabilidad, fática, cefalea, nerviosismo, neuritis, parestesia, inquietud, sedación, convulsiones, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- Inhibidores de la monoamino oxidasa: Los inhibidores de la monoamino oxidasa prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la difenhidramina.

Fexofenadina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-25-1614 (código compartido). Clorhidrato de fexofenadina 120 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o clorhidrato de epinastina 20 mg. Tabletas o clorhidrato de cetirizina 10 mg. Tabletas recubiertas (Film coated) o desloratadina 5 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o loratadina 10 mg. Tabletas.

Esta monografía corresponde al medicamento fexofenadina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**
- La administración de fexofenadina con jugo de frutas (Ejemplo, manzana, toronja, naranja) pueden reducir la biodisponibilidad de la fexofenadina comparada con la administración con agua.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como fexofenadina hidrocloruro, las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría
- **Síntomas alérgicos/Rinitis:**
  - **Niños ≥ 12 años y adolescentes:** 60 mg vía oral cada 12 horas (máximo 120 mg/día)

Adultos
- **Síntomas alérgicos/Rinitis:** 60 mg vía oral cada 12 horas (máximo 120 mg/día).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida.
- ***Inició de la acción:*** 2 horas.
- ***Duración de la acción:*** 24 horas.
- ***Biodisponibilidad*:** ~ 33%
- ***Distribución*:** La distribución en los tejidos corporales no está completamente claro. Se desconoce si cruza la placenta o se distribuye en leche materna. No parece cruzar la barrera hematoencefálica.

- ***Unión* a proteínas:** 60% a 70%; principalmente albumina y alfa-1 acido glicoproteína
- ***TCmax*:** ~ 2.6 horas.
- ***Metabolismo*:** Mínimo (Hepático: ~ 5%); 3.6% transformado en metabolito metilester encontrado solo en heces.
- ***Vida media de eliminación*:** 14.4 horas (59% más prolongado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada [Aclaramiento creatinina 41 a 80 mL/minuto]; 72% más largo en pacientes con insuficiencia renal severa [Aclaramiento creatinina 11 a 40 mL/minuto])
- ***Excreción*:** Heces (80%) y orina (12%) como fármaco sin cambio

— **Precauciones**
- Insuficiencia renal: Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal; puede ser recomendado el ajuste de dosis.
- Reacciones de hipersensibilidad: En raras ocasiones se ha reportado: Brote, urticaria, prurito y reacciones de hipersensibilidad (Ejemplo: angioedema, disnea, bochornos, anafilaxia, opresión en el pecho).

— **Insuficiencia renal:** Se han recomendado los siguientes ajustes:
- **Tasa filtración glomerular > 50 mL/minuto:** No es necesario ajuste de dosis para la administración de dosis dos veces al día (Ejemplo: 60 mg cada 12 horas).
- **Tasa filtración glomerular 10 a 50 mL/minuto:** Dosis recomendada cada 12 a 24 horas.
- **Tasa filtración glomerular < 10 mL/minuto:** Dosis recomendada cada 24 horas.

— **Hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal:** Dosis recomendada cada 24 horas.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la fexofenadina es distribuida en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, náusea, dispepsia.
- ***Genitourinario*:** Dismenorrea.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgia, dolor de espalda, dolor de extremidades.
- ***Ótico:*** Otitis media.
- ***Respiratorio*:** Infección del tracto respiratorio alto tos, rinorrea.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (5% a 11%), somnolencia (1% a 3%), fatiga, mareo, dolor.

- ***Misceláneo*:** Fiebre.
- ***Reportes de casos y/o postcomercialización:*** Reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, disnea, rubor, prurito, brote en piel, urticaria), insomnio, malestar, trastornos del sueño).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Eritromicina:** Incrementa la absorción y disminuye la excreción biliar de la fexofenadina, resultando en un aumento en las concentraciones de fexofenadina; sin embargo, no hay efectos adversos o cambios en el intervalo QT corregidos o frecuencia (QTc) reportados, clínicamente importantes.

Efecto disminuido

- **Antiácidos:** Disminuye las concentraciones de fexofenadina cuando es administrado dentro de 15 minutos de antiácido conteniendo aluminio y magnesio.
- **Jugo de frutas (manzana, toronja, naranja):** Posible reducción de la biodisponibilidad y exposición sistémica a fexofenadina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a fexofenadina.

Hidroxizina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-25-7060.Hidroxizina clorhidrato 10 mg/5 mL. Jarabe. Frasco con 180 mL o con 200 mL o Hidroxizina pamoato 10 mg/5 mL ** (** corresponde al clorhidrato de hidroxizina). Suspensión oral. Frasco con 180 mL o con 200 mL.
- 1-10-25-0875.Hidroxizina clorhidrato 25 mg o hidroxizina pamoato 25 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Hidroxizina tableta o jarabe, puede ser administrado con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como hidroxizina pamoato e hidroxizina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de hidroxizina hidrocloruro.
Utilizar la dosis más baja efectiva.

Pediatría (vía oral):
- **Prurito, asociado con condiciones alérgicas o urticaria crónica:**
  - **Niños < 6 años:** 12.5 mg 3 a 4 veces al día.
  - **Niños ≥6 años:** 12.5 mg a 25 mg 3 a 4 veces al día.

  Dosis según peso:
  - **≤ 40 kg:** 2 mg/kg/día administrado en dosis divididas cada 6 a 8 horas según sea necesario. Dosis máxima: 25 mg/dosis.
  - **> 40 kg:** 25 a 50 mg una vez al día administrado al acostarse o dosis igualmente divididas dos veces al día.

Adultos (vía oral):
- **Prurito, asociado con condiciones alérgicas o urticaria crónica:** 25 mg 3 o 4 veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbido después de la administración oral.
- ***Inicio del efecto sedante:*** 15 – 30 minutos después de la administración oral.
- **Duración del efecto:** El efecto sedante persiste por 4 – 6 horas después de una dosis única.
  Suprime la respuesta inflamatoria (reacción de ronchas y erupciones) y el prurito hasta 4 días después de las pruebas cutáneas intradérmicas con alérgenos e histamina.

- ***TCmax*:** Administración oral: Suero: ~ 2 horas.
- ***Metabolismo*:** El destino metabólico exacto no está claramente establecido; parece estar completamente metabolizado principalmente en el hígado. El metabolito del ácido carboxílico es cetirizina, un antihistamínico de acción prolongada.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - **Adultos:** 20 horas.
  - **Ancianos**: ~ 29 horas.
  - **Disfunción hepática:** ~37 horas.
- ***Excreción*:** Heces, vía eliminación biliar. En orina, metabolito activo; cetirizina.

— **Precauciones**
- Efectos sobre sistema nervioso central: Riesgo marcado de somnolencia. lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).
- **Prolongación intervalo QT / Torsades de Pointes:** Se ha informado que la mayoría ocurre en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de intervalo QT / Torsades de Pointes (Ejemplo: Enfermedad cardiaca preexistente, desequilibrios electrolíticos, uso concomitante de arritmogénicos). Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación de intervalo QT, síndrome congénito de QT largo, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado, otras afecciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT y la arritmia ventricular, así como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca no compensada y bradiarritmias. La hidroxizina oral está contraindicada en pacientes con un intervalo QT prolongado.
- **Glaucoma:** Utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado; la condición puede ser exacerbada por bloqueo colinérgico.
- **Hiperplasia prostática/estenosis urinaria:** Use con precaución en pacientes con hiperplasia prostática y /o estenosis urinaria.
- **Enfermedad respiratoria:** Utilice con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis indicadas por el fabricante; sin embargo, las siguientes guías han sido usadas por algunos clínicos:
- **Tasa de filtración glomerular: > 50 mL/minuto:** No se recomiendan ajustes.
- **Tasa de filtración glomerular: ≤ 50 mL/minuto:** Administrar 50% de la dosis normal.
- **Hemodiálisis intermitente:** Administrar 50% de la dosis normal.
- **Diálisis peritoneal:** Administrar 50% de la dosis normal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay ajustes de dosis provisto por el fabricante. En pacientes con cirrosis biliar primaria, cambiar intervalo de dosis a cada 24 horas.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C. Contraindicado en el embarazo temprano.

— **Lactancia:** Se desconoce si se distribuye en leche materna. No está recomendado su uso durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Prolongación QT en el electrocardiograma. (< 1%), Torsades de Pointes (< 1%).
- ***Dermatológico*:** Brote en piel, pustulosis exantemática generalizada aguda, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Xerostomía.
- ***Respiratorio*:** Depresión respiratoria (altas dosis).
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia (transitoria), convulsiones (altas dosis), movimientos involuntarios, tremor (altas dosis), alucinaciones.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes anticolinérgicos:** Efectos aditivos anticolinérgicos.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: alcohol, opiáceos y otros analgésicos, anestésico, barbitúricos, sedantes):** Efectos aditivos a nivel de sistema nervioso central.

Efecto disminuido

- **Epinefrina:** Inhibición y reversión del efecto vasopresor de la epinefrina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a hidroxizina, cetirizina o levocetirizina.
- Embarazo temprano.
- Prolongación intervalo QT

Loratadina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-25-1614 (código compartido). Clorhidrato de fexofenadina 120 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o clorhidrato de epinastina 20 mg. Tabletas o clorhidrato de cetirizina 10 mg. Tabletas recubiertas (Film coated) o desloratadina 5 mg. Tabletas recubiertas (film coated) o loratadina 10 mg. Tabletas.
- 1-10-25-7145. Loratadina 5 mg/5 mL. Jarabe con sabor agradable. Envase con 60 mL. No contiene alcohol. Entre los excipientes contiene glicerina y propilenglicol. Envase con medida dosificadora.

Esta monografía corresponde al medicamento loratadina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Síntomas alérgicos/fiebre del heno: Dosis generales**
  - **≥ 2 a < 6 años: vía oral:** 5 mg una vez al día.
  - **Niños ≥ 6 años y adolescentes: vía oral:** 5 mg dos veces al día o 10 mg una vez al día.

Adultos

- **Rinitis alérgica o conjuntivitis: vía oral:** 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida, los alimentos incrementan la biodisponibilidad total (AUC) en un 40% a 48%.
- ***Inicio de la acción*:** Efecto antihistamínico es aparente dentro 1 – 4 horas.
- ***Duración:*** Efecto antihistamínico persiste por 12 – 24 horas.
- ***Distribución*:** No ha sido determinada. Ni la loratadina, tampoco sus metabolitos parecen que cruzan la barrera hematoencefálica. La loratadina y sus metabolitos se distribuyen en leche materna en concentraciones que son equivalentes a las concentraciones plasmáticas.

- ***Unión* a proteínas:** 97% a 99% (loratadina), 73% a 76% (metabolito).
- ***TCmax*:** Loratadina: 1.3 horas (loratadina), 2.3 horas (metabolito).
- ***Metabolismo*:** Extensamente hepático vía CYP2D6 y 3A4 a metabolito activo (descarboetoxiloratadina).
- ***Vida media de eliminación*:** 8.4 horas (rango 3 a 20 horas) (loratadina), 28 horas (rango: 8.8 a 92 horas) (metabolito); en pacientes con insuficiencia hepática: 24 horas(loratadina), 37 horas (metabolito).
- ***Excreción*:** Orina (40%) y heces (40%) como metabolitos.

— **Precauciones**
- Insuficiencia hepática: Insuficiencia hepática incrementa la exposición sistémica. Utilice con precaución.
- Insuficiencia renal: Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- Problemas con terapia concomitante: Sedantes: Los efectos pueden ser potenciados cuando se utiliza con otros fármacos sedantes o etanol.

— **Insuficiencia renal:** Los siguientes ajustes de dosis han sido recomendados:
- **Aclaramiento de creatinina 10 – 50 mL/minuto:** Dosis recomendada cada 24 a 48 horas.
- **Aclaramiento de creatinina < 10 mL/minuto:** Dosis recomendada cada 48 horas.
- **Diálisis:** Dosis recomendada cada 48 horas.
- **Terapia de reemplazo renal continua:** No es necesario ajuste de dosis si el aclaramiento es 2.000 mL/minuto).

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática se incrementa la exposición sistémica a loratadina.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** La loratadina y su metabolito activo la desloratadina se distribuyen fácilmente en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Brote en piel (adultos).
- ***Gastrointestinal*:** Xerostomía (adultos 2% - 4%), dolor abdominal (niños: 2%), vómito (niños: 2%), diarrea (niños: 1%), gastritis (adultos), náusea (adultos).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Actividad muscular hipercinética (niños 3%).
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad (adultos).
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (adultos: 8%), estado sedado (adultos: 8%), somnolencia (adultos 4%), fatiga (adultos: 4%), nerviosismo (niños: 8%).

- ***Postcomercialización y/o reporte de casos*: < 1%:** Alopecia, anafilaxia, tos, mareo, resequedad de nariz, insuficiencia hepática, incremento del apetito, palpitaciones, convulsiones, taquicardia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Cimetidina:** Incremento en las concentraciones de loratadina y desloratadina; sin cambios importantes clínicamente en el ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o reacciones adversas reportadas.
- **Ketoconazol:** Incremento en las concentraciones de loratadina y desloratadina; sin cambios importantes clínicamente en el ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o reacciones adversas reportadas.
- **Antibióticos grupo macrólidos (Ejemplo: claritromicina, eritromicina):** Incremento en las concentraciones de loratadina y desloratadina; sin cambios importantes clínicamente en el ECG o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o reacciones adversas reportadas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a loratadina.

ANTIEMÉTICOS

Dimenhidrinato

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-25-2530. Dimenhidrinato 100 mg. Supositorios con 2 g.
- 1-10-25-2520. Dimenhidrinato 25 mg. Supositorios de 1 g.
- 1-10-25-3690. Dimenhidrinato al 5% (50 mg/mL). Inyectable. Frasco con 5 mL.
- 1-10-25-0560. Dimenhidrinato 50 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- 1-10-25-2530: Rectal.
- 1-10-25-2520: Rectal.
- 1-10-25-3690: Intravenosa diluido, intramuscular.
- 1-10-25-0560: Oral.

— **Administración:**

- **Oral**: Las tabletas pueden ser administradas con o sin alimento.
- **Intravenoso:** Dimenhidrinato debe diluirse previo a su administración. Es compatible con cloruro de sodio 0,9%, dextrosa 5% y cloruro sodio 0.9% con dextrosa 5%.
- **Intramuscular:** Administrar sin diluir.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Prevención de mareo por movimiento (administrar 30 a 60 minutos antes de la exposición al movimiento), náusea/vómito o vértigo:**

  - **Vía oral:**
    - **Niños 2 a < 6 años:** 12.5 – 25 mg cada 6 – 8 horas. Máximo 75 mg en 24 horas.
    - **Niños 6 a < 12 años:** 25 – 50 mg cada 6 – 8 horas. Máximo 150 mg en 24 horas.
    - **Niños ≥ 12 años:** Usualmente, 50 – 100 mg cada 4 – 6 horas. Máximo 400 mg en 24 horas.
    - **Niños: Alternativamente:** 1.25 mg/kg o 37.5 mg/m^2 4 veces al día, hasta un máximo de 300 mg/día.

- **Intramuscular:**
  - **Niños:** 1.25 mg/kg o 37.5 mg/m^2 4 veces al día, hasta un máximo de 300 mg/día.

- **Rectal:**
  - **2 – 6 años:** 12. 5 mg – 25 mg una dosis.
  - **6 – 7 años:** 12.5 mg – 25 mg cada 8 a 12 horas.
  - **8 – 11 años:** 25 mg – 50 mg cada 8 – 12 horas.
  - **> 12 años:** 50 mg cada 8 a 12 horas.

Adultos

- **Prevención de mareo por movimiento (Tomar vía oral, 30 minutos antes de la exposición al movimiento), náusea, vómito:**
  - **Vía oral:** Usualmente 50 – 100 mg cada 4 – 6 horas. Máximo 400 mg en 24 horas.
  - **Intramuscular:** 50 – 100 mg cada 4 – 6 horas. Máximo 400 mg en 24 horas.
  - **Intravenosa:** 50 – 100 mg cada 4 – 6 horas. Máximo 400 mg en 24 horas.
  - **Rectal:** 50 - 100 mg cada 6 – 8 horas. Máximo 400 mg en 24 horas.

- **Enfermedad de Ménière y otros trastornos vestibulares.**

  - **Mantenimiento de alivio de los síntomas.**
    - **Vía oral:** Se han administrado 25 – 50 mg 3 veces al día.

  - **Ataques agudos:**
    - **Intramuscular:** 50 mg.

Es importante tener presente que el fraccionamiento del supositorio para ajuste de la dosificación no es recomendable, debido a que la partición no garantiza la distribución homogénea del medicamento en cada fracción.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral o parenteral.
- ***Inicio de la acción del efecto antiemético:***
  - **Inyección intravenosa:** Se presenta casi inmediatamente.
  - **Administración oral:** Dentro 15 – 30 minutos.
  - **Inyección intramuscular:** 20 – 30 minutos.
- ***Duración de la acción:*** 3 – 6 horas.
- ***Distribución*:** Probablemente ampliamente distribuido en los tejidos corporales. Cruza la placenta y se distribuye en pequeñas cantidades en leche materna.

- ***Unión* a proteínas:** 70 – 85% para dimenhidrinato y 98 – 99% para difenhidramina.
- ***TCmax*:**
  - ***Supositorio de 100 mg:*** 5. 3 horas.
- ***Metabolismo*:** Extensivo en el hígado a metabolitos.
- ***Vida media de eliminación*:** 5 – 8 horas.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**
- Pacientes con glaucoma, condiciones respiratorias (Ejemplo: enfisema, bronquitis crónica), o dificultad urinaria debido a hipertrofia prostática.
- Utilizar con precaución en pacientes con presión intraocular aumentada, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloro duodenal, obstrucción de cuello de vejiga, hipertrofia prostática sintomática, historia de enfermedad respiratoria activa o del tracto inferior (Ejemplo: asma bronquial), hipertiroidismo o enfermedad cardiovascular (Ejemplo, hipertensión).
- Efectos sobre sistema nervioso central: Riesgo marcado de somnolencia. lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se distribuye en lecha materna. Suspender la lactancia o el medicamento.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel
- ***Gastrointestinal*:** Distrés epigástrico, náusea, xerostomía.
- ***Genitourinario*:** Disuria.
- ***Neuromuscular y esquelético*:**
- ***Oftálmico*:** Visión borrosa
- ***Respiratorio*:** Engrosamiento de las secreciones bronquiales.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, somnolencia, excitación, irritabilidad, cefalea, insomnio, nerviosismo, lasitud.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Medicamentos anticolinérgicos:** Los efectos anticolinérgicos pueden ser potenciados.
- **Antidepresivos tricíclicos:** Los efectos anticolinérgicos pueden ser potenciados.
- **Depresores de sistema nervioso central:** Puede incrementar los efectos de otros depresores de sistema nervioso central incluyendo alcohol.

Otros

- **Fármacos ototóxicos:** Puede enmascarar las manifestaciones tempranas de ototoxicidad.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a dimenhidrinato, otros antihistamínicos con estructura química similar.
- Dimenhidrinato contiene 53 – 55.5% de difenhidramina. Está contraindicado el uso concomitante con otros preparados conteniendo difenhidramina incluyendo productos para administración oral o tópica.

ANTIPARKINSONIANOS

Biperideno

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-26-0245. Biperideno hidrocloruro 2 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Para minimizar los efectos adversos gastrointestinales, se recomienda tomar el biperideno con algo de líquido preferiblemente durante o después de una comida.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como biperideno hidrocloruro, las dosis son expresadas en términos de su sal (biperideno hidrocloruro).
La dosis debe ser ajustada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos individuales y respuesta.

Adultos (vía oral):
- **Síndrome parkinsoniano:** Inicialmente, 2 mg 3 – 4 veces al día; si se desarrolla tolerancia o la dosis es inadecuada, titule hasta un máximo de 16 mg diarios administrado en dosis divididas 3 – 4 veces al día.

- **Reacciones extrapiramidales inducida por fármacos:** Dosis usual: 2 mg, 1 – 3 veces al día

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Biperideno se absorbe rápidamente.
- ***Biodisponibilidad*:** 33%
- ***Unión* a proteínas:** se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Además de la albúmina, el ácido α1-glicoproteínico (α1-AGP), es otro elemento potencial de unión. La extensión de la unión, que es independiente de la concentración que alcanza por encima del nivel terapéutico, es aproximadamente del 95%.
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas (concentración plasmática de aproximadamente 4 -7 ng/mL)
- ***Metabolismo*:** casi total, se observa hidroxilación parcial igualmente del anillo de piperidina (40%).
- ***Vida media de eliminación*:** después de una sola dosis, según estudios:
  - ***Jóvenes:*** 11 – 24 horas (19 – 33 años voluntarios sanos).
- ***Excreción*:** Se eliminan aproximadamente cantidades iguales de varios metabolitos (productos de hidroxilación y sus conjugados) en orina y heces.

— **Precauciones**
  - **Arritmia cardiaca:** los pacientes con arritmia presentan un mayor riesgo de taquicardia.
  - **Conducción y manejo de maquinaria:** se recomienda precaución porque puede producir visión borrosa y alterar la capacidad de reacción.
  - **Glaucoma de ángulo abierto:** aumenta la presión intraocular y puede empeorar la enfermedad. Se recomienda efectuar controles oftalmológicos periódicos en estos pacientes.
  - **Obstrucción intestinal:** los anticolinérgicos reducen el peristaltismo intestinal y pueden agravar el cuadro obstructivo.
  - **Síndrome de retirada:** la interrupción brusca del tratamiento puede originar ansiedad, insomnio, signos extrapiramidales o hipotensión ortostática. Para evitarlo el tratamiento debe retirarse gradualmente.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se desconoce si el biperideno es distribuido en leche materna. Puede inhibir la lactancia.

— **Reacciones adversas**

  - ***Cardiovascular*:** Frecuentemente hipotensión ortostática. Ocasionalmente, bradicardia transitoria seguida de taquicardia, palpitaciones y arritmia cardiaca.
  - ***Dermatológico*:** Sequedad de piel, urticaria.
  - ***Gastrointestinal*:** Frecuentemente sequedad de boca, náuseas, vómitos (que pueden reducirse tomando el medicamento con las comidas), estreñimiento.
  - ***Genitourinario*:** Disuria y retención urinaria, especialmente en ancianos.
  - ***Oftálmicos*:** Frecuentemente midriasis, trastornos de la acomodación, visión borrosa y fotofobia.
  - ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia y mareos frecuentes, disfasia, disartria., confusión y agitación. A dosis altas puede producir excitación, psicosis, paranoia, delirio, alucinaciones y convulsiones.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol:** Posible efectos aditivos a nivel de sistema nervioso central.
- **Agentes anticolinérgicos (Ejemplo: agonistas opiáceos, fenotiazinas, otros antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, quinidina, antihistamínicos):** Riesgo aumentado de efectos anticolinérgicos adversos.
- **Levodopa:** la asociación puede potenciar las discinesias. Biperideno puede reducir la absorción de levodopa y sus efectos terapéuticos. En caso de retirada de biperideno deben vigilarse los efectos adversos de levodopa.

Efecto disminuido

- **Alcohol:** Puede antagonizar su efecto en el tracto gastrointestinal.

— **Contraindicaciones**

- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Obstrucción intestinal o megacolon.
- Hipersensibilidad conocida a biperideno.

ANTIMIGRAÑOSO

Ergotamina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-27-0620. Ergotamina tartrato 2 mg o ergotamina tartrato 1 mg más cafeína 100 mg tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Administrar vía oral tan pronto como sea posible después del inicio de los primeros síntomas de cefalea vascular.
- Después de administrar la dosis inicial, el paciente debe acostarse y relajarse en una habitación tranquila y oscura.
- No administrar dentro de las 24 horas de un agonista selectivo de serotonina (Ejemplo: sumatriptán).

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como ergotamina tartrato, las dosis son expresadas en términos de la sal (ergotamina tartrato).

Adultos (vía oral):
- **Cefalea vascular:**

  - **Presentación combinación a dosis fija ergotamina tartrato 1 mg con 100 mg de cafeína tableta:**
    - Inicial**:** 1 o 2 mg de ergotamina tartrato (1 o 2 tabletas), seguido por 1 mg (1 tableta) a intervalos de 30 minutos hasta que el ataque haya disminuido.
      Dosis máxima: 6 mg/24 horas o 10 mg por semana).

  - **Presentación ergotamina tartrato 2 mg tableta.**
    - Inicial: 2 mg de ergotamina tartrato (1 tableta), seguido por 2 mg (1 tableta) a intervalos de 20 minutos hasta que el ataque haya disminuido.
      Dosis máxima: 6 mg/24 horas o 10 mg por semana.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción es variables después de la administración oral.
- ***Distribución*:** Cruza la barrera hematoencefálica. Se distribuye en leche materna.
- ***TCmax*:** oral: 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Sufre metabolismo de primer paso seguido de la administración oral.
- ***Vida media de eliminación*:** Bifásica, la vida media terminal es de aproximadamente 21 horas.
- ***Excreción*:** Los metabolitos son excretados principalmente en orina (90%), solo trazas del fármaco sin cambio son excretadas en orina y heces. Es eliminado por diálisis.

— **Precauciones**

- Ergotismo. Potencial de ergotismo, manifestado por vasoconstricción arterial intensa, que produce signos y síntomas de isquemia vascular periférica; si no se trata, puede progresar a gangrena.
- No exceder la dosis recomendadas diarias y semanales.
- No debe ser utilizado para manejo crónico diario.
- Si aparecen signos y síntomas de problemas circulatorios, suspender la terapia y mantener calientes las extremidades afectadas.

— **Insuficiencia renal:** Uso contraindicado.

— **Insuficiencia hepática:** Uso contraindicado.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna; puede causar vómito, diarrea, pulso débil, convulsiones, presión arterial inestable en los lactantes. Suspender lactancia o fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bradicardia, extremidades frías, cambios en el electrocardiograma, edema, hipertensión, isquemia, taquicardia, esclerosis valvular, vasoespasmo.
- ***Dermatológico*:** Gangrena de piel u otro tejido, prurito.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Fibrosis retroperitoneal.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgia, debilidad.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:***
- ***Respiratorio*:** Cianosis, fibrosis pleuropulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Parestesia, dolor precordial, vértigo, entumecimiento.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes simpaticomiméticos:** Potencial para elevaciones extremas de la presión arterial.
- **Antagonistas de serotonina (5- HT_1):** Efectos vasoconstrictores aditivos.
- **Antifúngicos (grupo azol) [Ejemplo: itraconazol, ketoconazol]:** Inhibición del metabolismo de la ergotamina; incremento de riesgo potencial de isquemia cerebral fatal y/o isquemia de las extremidades.
- **Cafeína:** Incrementa las concentraciones plasmáticas de ergotamina.
- **Inhibidores de proteasa HIV (Ejemplo: Ritonavir nelfinavir, indinavir):** Inhibición del metabolismo de la ergotamina; incremento de riego potencial de isquemia cerebral fatal y/o isquemia de las extremidades.
- **Macrólidos, antibióticos (Ejemplo: Eritromicina, claritromicina, troleandomicina):** Inhibición del metabolismo de la ergotamina; incremento de riego potencial de isquemia cerebral fatal y/o isquemia de las extremidades.
- **Nicotina:** Posible vasoconstricción y respuesta isquémica aumentada.
- **Propranolol:** Potenciación de la acción vasoconstrictora del propranolol.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los alcaloides de la ergota.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Uso concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4 (incluyendo inhibidores de proteasa, antifúngicos (grupo azol) y algunos macrólidos (antibióticos).
- Enfermedad vascular periférica, hipertensión, enfermedad coronaria.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Sepsis.

ANTICONVULSIVOS

Carbamazepina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-28-0270. Carbamazepina 200 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar vía oral con alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
- La monitorización terapéutica del fármaco puede ser útil para optimizar la dosificación, minimizar la toxicidad y los efectos adversos y verificar el cumplimiento del fármaco.

Adultos (vía oral):
- **Trastornos convulsivos:**
  - Inicialmente, 200 mg dos veces al día.
  - Aumentar la dosis con incrementos de hasta 200 mg diarios a intervalos de una semana utilizando un régimen de dosificación dividido cada 3 o 4 veces al día hasta obtener la respuesta óptima.
  - La dosis generalmente no excede 1.2 g diarios; sin embargo, algunos pacientes han requerido dosis de hasta 1.6 g – 2.4 g diarios.
  - Una vez alcanzado el control de las convulsiones, ajustar la dosis al nivel mínimo efectivo, usualmente 800 a 1. 2 g diarios.

- **Neuralgia del trigémino: (Circular CCF 0712-02-16. Protocolo institucional para el manejo de dolor crónico neuropático):** La dosis inicial es de 200 mg 1-4 veces/día VO, se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor en el curso de varias semanas y puede requerir entre400 y 1200 mg/día dividida en 3 o 4 dosis (dosis máxima 2,400 mg/día); luego, reducir gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento (dosis usual 400-800mg/día).
  Para adultos mayores, se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Se absorbe lentamente desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:** 75 – 85%.
- **Concentraciones plasmáticas terapéuticas óptimas adecuadas para todos los pacientes aún no determinados; sin embargo:**

- Efecto anticonvulsivante y alivio del dolor por neuralgia del trigémino, las concentraciones plasmáticas terapéuticas son usualmente 3 -14 mcg/mL.
- Nistagmo: frecuentemente ocurre con concentraciones plasmáticas >4 mcg/mL.
- Ataxia, mareo, anorexia, frecuentemente ocurren con concentraciones ≥10 mcg/mL

- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido en el cuerpo, detectado en líquido cefalorraquídeo, cerebro, fluidos duodeno, bilis y saliva. La carbamazepina-E también es detectada en líquido cefalorraquídeo. La carbamazepina y su metabolito activo cruzan la placenta. Las concentraciones son variables, pero se correlacionan con las concentraciones séricas maternas.
- ***Unión* a proteínas:** Carbamazepina: 75 – 90%, unido a la alfa-1 acido glicoproteína y a sitios no específico en albúmina; puede estar disminuido en recién nacidos, metabolito epóxido: 50%.
- ***TCmax*:** Administración crónica de tabletas: las concentraciones pico en plasma son alcanzada en 4 – 5 horas.
- ***Concentraciones plasmáticas en estado estacionario:*** Se requiere de 2 – 4 días de terapia oral para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado estacionario.
- ***Metabolismo*:** Induce su propio metabolismo; la autoinducción es completa después de 3 – 5 semanas de un régimen a dosis fija; metabolizado en el hígado por el citocromo P450 3A4 a un metabolito epóxido activo; el metabolito epóxido es metabolizado por la hidrolasa epóxido a un metabolito trans-diol; la razón de las concentraciones séricas del epóxido/carbamazepina pueden ser mayores en pacientes que reciben politerapia (vs monoterapia) y en infantes (vs niños mayores), los niños pueden tener un aclaramiento más rápido de la carbamazepina; sin embargo, requieren dosis mayores mg(kg/día de carbamazepina comparadas con las niños de edad y peso similares.
- ***Vida media*:** 25 – 65 horas inicialmente; 12 -17 horas con múltiples dosis.
- ***Excreción*:** Después de la administración oral, 72% es recuperado en orina y el 28% es recuperado en heces. Solo 1 – 3% es excretado en orina como fármaco sin cambio.

— **Precauciones**
- Controlar de cerca los cambios marcados en el comportamiento que podrían indicar la aparición o el empeoramiento de los pensamientos suicidas o el comportamiento o la depresión.

— **Insuficiencia renal:** Utilizar solo después de haber realizado una evaluación del beneficio/riesgo en pacientes con historia de daño renal.

— **Insuficiencia hepática:** Utilizar solo después de haber realizado una evaluación del beneficio/riesgo en pacientes con historia de daño hepático.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

Puede causar daño fetal. La carbamazepina puede estar asociada con efectos teratogénicos, incluyendo espina bífida, defectos cráneo faciales y malformaciones cardiovasculares. El riesgo de efectos teratogénicos es mayor con poli-terapia anticonvulsivante que con monoterapia. También se han observado retrasos en el desarrollo después de la exposición en el útero a carbamazepina**.**

— **Lactancia:** La carbamazepina y su metabolito carbamazepina 10,11 epóxido (Carbamazepina-E), son distribuidos en leche. Suspenda la lactancia debido al potencial riesgo sobre el lactante.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipertensión, insuficiencia arterial (arteria cerebral), bloqueo atrio-ventricular, arritmia cardiaca, empeoramiento de enfermedad coronaria, síncope, tromboembolismo, tromboflebitis.
- ***Dermatológico*:** Prurito, brote en piel, alopecia, diaforesis, brote maculopapular, fotosensibilidad en piel, urticaria, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda.
- ***Endocrino* y metabólico:** Porfiria aguda, albuminuria, disminución calcio sérico, glicosuria, hirsutismo, hiponatremia.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, estreñimiento, xerostomía, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dolor abdominal.
- ***Genitourinario*:** Retención urinaria aguda, azotemia, impotencia, espermatogénesis defectuosa, fertilidad reducida (hombres),
- ***Hematológico*:** Adenopatía, agranulocitosis, anemia aplásica, depresión de médula ósea, eosinofilia, hipogammaglobulinemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, púrpura, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Pruebas de función hepática anormales, ictericia colestásica, falla hepática, hepatitis, incremento en enzimas hepáticas, ictericia hepatocelular.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad, tremor, artralgia, exacerbación lupus eritematosos, calambres en piernas, síndrome tipo lupus, mialgia, osteoporosis.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, presión intraocular aumentada, nistagmo, alteración oculomotora.
- ***Ótico:*** tinitus.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Síndrome DRESS.
- ***Renal*:** Nitrógeno ureico sanguíneo aumentado, falla renal.
- ***Respiratorio*:** Sequedad de garganta, hipersensibilidad pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo (44%), somnolencia (32%), ataxia (15%), trastornos en el habla, espasmos, vértigo, confusión, agitación en ancianos, escalofríos, depresión, fatiga, cefalea, síndrome neuroléptico maligno, alucinaciones visuales.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.
- ***Otros:*** aumento de peso.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Acetazolamida:** Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Antifúngicos, azoles (Ejemplo: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol):** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Antirretrovirales inhibidores de proteasa (HIV):** Uso concomitante de inhibidores de proteasa con inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Aprepitant:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Ciclofosfamida:** Carbamazepina puede aumentar la tasa del metabolismo de la prodroga de ciclofosfamida a su metabolito activo resultando en posible toxicidad.
- **Cimetidina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Ciprofloxacino:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Cisplatino.** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Clomipramina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de clomipramina.
- **Danazol:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Dantroleno:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Diltiazem, verapamilo:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y aumento de la toxicidad.
- **Diuréticos (Ejemplo: Hidroclorotiazida, furosemida):** Puede aumentar el riesgo sintomático de hiponatremia.
- **Fármacos que inhiben la epóxido hidrolasa:** pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de la carbamazepina: carbamazepina-epóxido.
- **Ibuprofeno:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Posible síndrome serotoninérgico.
- **Isoniazida:** Puede incrementar riesgo de hepatotoxicidad inducida por isoniazida.
- **Litio:** Aumento del riesgo de efectos adversos neurológicos.
- **Loratadina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Macrólidos (Ejemplo: claritromicina, eritromicina):** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.

- **Omeprazol:** Se ha demostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Oxibutinina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Quinina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Quinina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Ticlopidina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.

Efecto disminuido

- **Acetaminofén:** La carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas del acetaminofén.
- **Agentes inmunosupresores (Ejemplo: Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus):** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de estos agentes inmunosupresores.
- **Albendazol:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas del albendazol.
- **Anticonceptivos hormonales:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos hormonales.
- **Antidepresivos tricíclicos (Ejemplo: amitriptilina, Imipramina, nortriptilina):** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos.
- **Antipsicóticos (Aripripazol, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona):** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos y su eficacia.
- **Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas y la eficacia anticoagulantes.
- **Aprepitant:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
- **Bloqueadores de los canales de calcio (Ejemplo: Felodipina):** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio.
- **Bupropión:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de bupropión.
- **Cisplatino.** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Clonazepam, etosuximida, oxcarbamazepina, fenitoína, topiramato, valproato:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivos
- **Clonazepam:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de clonazepam.
- **Cloroquina y mefloquina:** Pueden antagonizar la actividad de la carbamazepina.

- **Corticosteroides (Ejemplo: dexametasona, prednisolona):** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de corticosteroides.
- **Dolutegravir:** Disminución de las concentraciones pico en plasma y exposición sistémica de dolutegravir.
- **Doxiciclina:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de doxiciclina.
- **Doxorrubicina:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Efavirenz:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de efavirenz y pérdida de la respuesta virológica; las concentraciones plasmáticas de carbamazepina pueden ser reducidas, pero la exposición a carbamazepina-epóxido sustancialmente no son alteradas.
- **Everolimus:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de everolimus.
- **Fármacos que afectan el transporte de P-gp: P-gp sustratos:** Posibles concentraciones plasmáticas reducidas del sustrato del fármaco.
- **Febamato, Fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína, primidona:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas.
- **Imatinib:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de imatinib.
- **Inhibidores CYP3A4:** Posible disminución de las concentraciones de sustrato plasmático
- **Isoniazida:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Itraconazol, voriconazol:** La carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones séricas de estos antifúngicos.
- **Levotiroxina:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de levotiroxina.
- **Metadona:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona.
- **Midazolam:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de midazolam
- **Rifampicina:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina.
- **Tramadol:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de tramadol.
- **Warfarina:** Carbamazepina puede inducir el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de la warfarina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a carbamazepina.
- Hipersensibilidad a antidepresivos tricíclicos (Ejemplo: amitriptilina, desipramina, Imipramina, nortriptilina, protriptilina).
- Uso actual o reciente (Ejemplo: dentro 2 semanas) con inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Uso concomitante con nefazodina.
- Historia de depresión de médula ósea.
- Uso concomitante con voriconazol.

.

Clonazepam

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-28-0270. Clonazepam 2 mg. Tabletas.
- 1-10-28-6460. Clonazepam 2.5 mg/mL. Solución oral. Frasco gotero con 10 mL (En la rotulación debe indicar el número de gotas por mililitro y el número de miligramos por gota).

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- **Tabletas**: Tragar la tableta completa con agua.
- **Solución oral**: Las gotas NUNCA se deben administrar directamente desde el envase a la boca. Las gotas se deben mezclar con agua, té o zumos de frutos y se administran con una cuchara.

— **Indicaciones y dosificación:**
Clonazepam solución oral (disponible en frasco gotero para uso oral) su dosis debe ser prescrita en miligramos y no en gotas, con el fin de evitar cambios en la dosificación recibida por el paciente en función de la presentación farmacéutica disponible.

Pediatría (vía oral):
- **Trastornos convulsivos:**
  - **Infantes y niños < 10 años o pesando < 30 kg: Inicialmente**: 0.01 – 0-03 mg/kg/día; la dosis inicial no debe exceder 0.05 mg/kg/día, administrado en 2 o 3 dosis divididas.
    - Aumente la dosis en no más de 0.5 mg cada tercer día hasta alcanzar control de las convulsiones con un mínimo de efectos adversos. **Dosis de mantenimiento:** 0.1 – 0.2 mg/kg/día.

  - **Niños ≥ 10 años o pesando ≥ 30 kg:** La dosis **inicial** no debe exceder 1.5 mg diarios administrado en 3 dosis divididas.
    - Aumente la dosis en incrementos de 0.5 – 1 mg cada tercer día (**Dosis máxima:** 20 mg/día) hasta alcanzar control de las convulsiones con el mínimo de efectos adversos.

Adultos (vía oral):

- **Trastornos convulsivos:** La dosis **inicial** no debe exceder 1.5 mg diarios administrados en 3 dosis divididas. Aumentar la dosis en incrementos de 0.5 – 1 mg cada tercer día (**Dosis máxima:** 20 mg/día) hasta alcanzar control de las convulsiones con el mínimo de efectos adversos.

- **Trastornos de pánico: Inicial,** 0.25 mg dos veces al día. Después de 3 días aumentar la dosis al esquema usual de dosificación de 1 mg diario. **Dosis máxima:** 4 mg/día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida y completamente absorbida después de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** 90%.
- ***Inició de la acción anticonvulsivante***: se presenta 20 – 60 minutos después de la administración oral.
- ***Duración del efecto anticonvulsivante:*** 6 – 8 horas en infantes y niños pequeños y hasta 12 horas en adultos.
- ***Distribución*:** Aparentemente cruza la barrera hematoencefálica y la placenta.
- ***Unión* a proteínas:** 85%.
- ***TCmax*:** 1 – 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Extensamente metabolizado en hígado a varios metabolitos.
- ***Vida media*:** 18 – 50 horas.
- ***Excreción*:** Orina (< 2% como fármaco sin cambio).

— **Precauciones**

- Amnesia anterógrada: las benzodiazepinas han sido asociados con amnesia anterógrada.
- Puede causar depresión sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).
- Reacciones paradójicas (incluyendo comportamiento hiperactivo o agresivo) han sido reportadas con el uso de benzodiazepinas; el riesgo puede ser aumentado en pacientes adolescentes/pediátricos, geriátricos o con historia de
- Pacientes con trastornos psiquiátricos / de personalidad.
- Abuso de drogas: Utilice con precaución en pacientes con historia de abuso de drogas o alcoholismo agudo; debido al potencial dependencia. Con el uso prolongado puede ocurrir tolerancia, dependencia física y psicológica.
- Ideas suicidas: Análisis de grupos de ensayos con varios antiepilépticos (independientemente de la indicación) mostró un mayor riesgo de pensamientos / conductas suicidas (tasa de incidencia: 0,43% de pacientes tratados en comparación con 0,24% de los pacientes que recibieron placebo); riesgo observado tan pronto como 1 semana después del inicio y continuó durante la duración de los

ensayos (la mayoría de los ensayos ≤24 semanas). Vigilar a todos los pacientes para detectar cambios notables en el comportamiento que puedan indicar pensamientos suicidas o depresión.

— **Insuficiencia renal:** La eliminación de los metabolitos puede verse disminuida. Utilizar con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** Eliminación prolongada. Contraindicado en pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna; suspenda la lactancia o el clonazepam.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema (tobillo o facial), palpitaciones.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Disminución de libido (trastorno pánico: ≤ 3%), deshidratación, hirsutismo, aumento libido, ganancia peso, pérdida peso.
- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento (trastorno de pánico: 3 – 5%); disminución del apetito (trastorno de pánico: 3%), dolor abdominal (trastorno pánico: 2%), anorexia, diarrea, gastritis, aumento apetito, náusea, xerostomía,
- ***Genitourinario*:** Dismenorrea (trastorno de pánico: 3 – 6%), vaginitis (trastorno de pánico: 2 – 4%), impotencia (trastorno de pánico ≤ 3%), frecuencia urinaria (trastorno de pánico: 1 a 2%), incontinencia urinaria.
- ***Hematológico*:** Anemia, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina sérica (transitoria), aumento de las transaminasas séricas (transitorias).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Mialgia (trastorno de pánico: 2 – 4%), tremor.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa (trastorno de pánico: 2 a 3%), nistagmo, diplopía, movimientos oculares anormales.
- ***Respiratorio*:** Infección tracto respiratorio superior (trastorno de pánico: 6 – 10%), sinusitis (trastorno pánico: 4 – 8%), influenza (trastorno pánico: 4 a 5%), tos (trastorno de pánico: ≤ 4%), rinitis (trastorno de pánico 2 a 4%), faringitis (trastorno de pánico 3 a 3%), bronquitis (trastorno de pánico: 2%).
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia (trastornos convulsivos: ~ 50%; trastorno de pánico: 26 a 50%), ataxia (trastorno convulsivo: ~ 30%, trastorno de pánico: 1 - 9%), problemas de conducta (trastorno convulsivo: ~ 25%, mareo (trastorno de pánico 5 – 12%), fatiga (trastorno de pánico 6 – 9%), depresión (trastorno de pánico: 6 – 8%), empeoramiento de la memoria (trastorno pánico: 4 – 5%), nerviosismo (trastorno de pánico: 3 a 4%), disartria (trastorno de pánico ≤ 4%); capacidad intelectual reducida (trastorno de pánico: ≤4%), labilidad emocional (trastorno de

pánico: 2%), confusión (trastorno de pánico: ≤ 2%), eyaculación retardada (trastorno de pánico ≤ 2%).

Amnesia, afonía, movimientos coreiformes, coma, alucinaciones, hemiparesis, hipotonía, histeria, insomnio, miastenia, psicosis, vértigo, problemas de dicción (habla).

- ***Misceláneo*:** Fiebre, reacciones paradójicas (incluyendo comportamiento agresivo, agitación ansiedad, excitabilidad, hostilidad, irritabilidad, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño, sueños vívidos), deterioro de la salud mental.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antifúngicos, grupo azol (Ejemplo: Itraconazol, ketoconazol):** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: Barbitúricos, sedantes, anticonvulsivos, alcohol):** Efecto aditivo sobre sistema nervioso central. Utilizar con precaución, evitar sobredosis).
- **Disulfiram:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam.
- **Agonistas opiáceos y agonistas parciales opiáceos:** Riesgo de profunda sedación, depresión respiratoria, como a muerte. Evitar uso concomitante.

Efecto disminuido

- **Carbamazepina:** Disminución de las concentraciones plasmáticas de clonazepam; la farmacocinética de la carbamazepina no se ve afectada.
- **Fenobarbital:** Disminución de las concentraciones plasmáticas de clonazepam. La farmacocinética del fenobarbital no se ve afecta.
- **Fenitoína:** Disminución de las concentraciones plasmáticas de clonazepam. La farmacocinética de la fenitoína no se ve afectada.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a clonazepam.
- Evidencia clínica o bioquímica de insuficiencia hepática.
- Los fabricantes establecen que el clonazepam está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Fenitoína

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-28-6690. Fenitoína al 2.5% (125 mg/5 mL). Suspensión oral con sabor agradable. Frasco con 100 mL o 120 mL. El frasco con jeringa calibrada ajustada al esquema de dosificación pediátrica como medida dosificadora
- 1-10-28-0540. Fenitoína sódica 100 mg de acción prolongada. Cápsula.

— **Sinónimo:** Difenilhidantoína.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- **Suspensión oral:** Agite bien antes de utilizar. Administrar utilizando un dispositivo de medición calibrado.
- **Cápsulas de liberación prolongada:** Deben tragarse enteras. Usualmente las dosis son cada 12 horas; sin embargo, en algunos pacientes con una vida media suficientemente prolongada, las dosis pueden ser administradas cada 24 horas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Las formulaciones de fenitoína que contienen la forma de ácido libre del fármaco (suspensión oral) tienen aproximadamente un 8% más de contenido de fármaco que las formulaciones de fenitoína sódica (cápsulas de liberación prolongada); considere la diferencia al cambiar de la forma de ácido libre a sal de sodio o viceversa.

Pediatría (vía oral):
- **Trastornos convulsivos:**
  - **Dosis inicial** recomendada es de 5 mg/kg/día administrado en 2 o 3 dosis divididas (como cápsulas de liberación prolongada o suspensión oral). Ajuste la dosis basado en los requerimientos individuales hasta un máximo de 300 mg día administrado en dosis divididas.
  - Puede ser requerido un periodo de 7 – 10 días para alcanzar las concentraciones en estado estacionario; cualquier cambio en la dosis no debe realizarse antes de este intervalo.
  - **Dosis usual de mantenimiento** en pacientes pediátricos es de 4 – 8 mg/kg/día (administrado en 2 – 3 dosis igualmente divididas); sin embargo, la dosis usual puede variar dependiendo ya sea si la fenitoína es utilizada solo o como terapia adjunta. Niños > 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima de adultos de 300 mg diarios.

- Algunos clínicos establecen que la dosis usual diaria de mantenimiento (administrado en 2 o 3 dosis divididas) en pacientes pediátricos es de:
  - **6 meses a 3 años:** 8 – 10 mg/kg.
  - **4 – 6 años:** 7.5 – 9 mg/kg.
  - **7 – 9 años:** 7 – 8 mg/kg.
  - **10 – 16 años:** 6 – 7 mg/kg.
- Las concentraciones séricas terapéuticas pueden ser alcanzadas más rápidamente con una dosis de carga vía oral (Ejemplo: dosis de carga de 500 a 600 mg, en dosis divididas, seguido por la dosis usual de mantenimiento 24 horas después de haber iniciado la dosis de carga).

Adultos (vía oral):

- **Trastornos convulsivos:**
  - **Dosis inicial:** La dosis inicial recomendada en pacientes que previamente no han recibido este fármaco es de: 100 mg 3 veces al día (como cápsulas de liberación prolongada) o 125 mg (5 mL) 3 veces al día (como suspensión oral). El ajuste de la dosis debe estar basado en los requerimientos individuales hasta un máximo de 200 mg 3 veces al día (como cápsulas de liberación prolongada) o 625 mg (25 mL) diarios (para la suspensión oral).
    - Gradualmente se puede aumentar la dosis diaria en incrementos de 100 mg cada 2 – 4 semanas hasta que la respuesta deseada sea obtenida. Algunos expertos recomiendan que los ajustes de dosis superiores a 300 mg diarios se realicen en incrementos de 25 o 30 mg.
    - Un periodo de 7 – 10 días puede ser requerido para alcanzar las concentraciones en estado estacionario; cualquier cambio en la dosis no debe realizarse antes de este intervalo.
    - Para pacientes que reciben la fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada quienes son estabilizados con dosis de 100 mg 3 veces al día, pueden considerar la administración de una dosis diaria de 300 mg como cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada. No use suspensión oral para la administración una vez al día.
    - La dosis óptima diaria varía considerablemente, pero usualmente es del rango de 300 mg – 400 mg diarios para la mayoría de los adultos.
    - Las concentraciones terapéuticas pueden ser alcanzadas más rápidamente con una dosis de carga de 1 gramo administrado como 400, 300 y 300mg a intervalos de 2 horas, seguido por la dosis usual de mantenimiento 24 horas después de haber iniciado la dosis de carga ₸.

₸ Reserve regímenes de dosis de carga oral para pacientes en una clínica u hospital donde las concentraciones séricas de fenitoína pueden ser monitoreadas de cerca.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Lenta y variable. Depende de la formulación. Disminuida en neonatos.
- ***Biodisponibilidad*:** Oral: Depende del producto y la sal: 87.8% a 91.9%.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:**
  - ***Neonatos:*** ≥80% (≤20% libre).
  - ***Infantes:*** ≥85% (≤15% libre).
  - ***Adultos:*** 87.8% a 91.9%
- ***TCmax*:** Depende de la formulación.
  - ***Vía oral: cápsulas de liberación prolongada:*** 4 – 12 horas.
  - ***Vía oral: preparaciones de liberación inmediata:*** 1.5 a 3 horas.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado por las enzimas hepáticas CYP a un metabolito inactivo 5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (HPPH).
  Este metabolismo es un proceso saturable; sin embargo, pequeños incrementos en la dosificación pueden producir sustanciales aumentos en las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
  Un pequeño porcentaje de individuos metabolizan la fenitoína lentamente.
- ***Vida media*:** Oral: 22 horas.
- ***Excreción*:** la eliminación tiene una capacidad limitada, disminuye con el incremento en la concentración. Metabolito inactivo (HPPH) es excretado en orina, principalmente como glucurónido, aproximadamente 60 -75% de la dosis diaria es excretada en esta forma.

— **Precauciones**

- Discrasias sanguíneas: Ha sido reportado un espectro de efectos a nivel hematológico (Ejemplo: agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia, con o sin supresión de médula ósea) y puede ser fatal; pacientes con historia previa de efectos adversos a nivel hematológico por algún fármaco puede tener un riesgo aumentado. La detección temprana de cambios hematológicos es importante; por tanto, se debe advertir a los pacientes de signos tempranos y síntomas incluyendo fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca, infecciones, moretones que aparecen fácilmente, hemorragia petequial.
- Efectos óseos: El uso crónico de la fenitoína ha sido asociado con una disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. El uso crónico puede resultar en una disminución de las concentraciones de vitamina D debido a la inducción de las enzimas hepáticas lo cual puede conllevar a deficiencia de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia; se recomienda vigilar y considerar la implementación de suplementos con calcio y vitamina D.
- Ideas suicidas: Análisis de grupos de ensayos con varios antiepilépticos (independientemente de la indicación) mostró un mayor riesgo de pensamientos / conductas suicidas (tasa de incidencia: 0,43% de pacientes tratados en

comparación con 0,24% de los pacientes que recibieron placebo); riesgo observado tan pronto como 1 semana después del inicio y continuó durante la duración de los ensayos (la mayoría de los ensayos ≤24 semanas). Vigilar a todos los pacientes para detectar cambios notables en el comportamiento que puedan indicar pensamientos suicidas o depresión.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Menos 5% es excretado como fármaco sin cambio. Las concentraciones séricas pueden ser difíciles de interpretar en insuficiencia renal. Vigile las concentraciones de fenitoína libre o se recomienda realizar ajustes para facilitar la interpretación.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. La fenitoína sufre metabolismo hepático por lo cual el aclaramiento puede ser disminuido. Vigile los niveles de fenitoína libre. El ajuste de dosis puede ser necesario.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
La fenitoína cruza la placenta. Puede causar daño fetal si es utilizado durante el embarazo. Puede producirse un mayor riesgo de malformaciones congénitas y resultados adversos después de la exposición intrauterina a la fenitoína. Las malformaciones reportadas incluyen hendiduras orofaciales, defectos cardíacos, rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas / dedos, anormalidades de crecimiento que incluyen microcefalia y deficiencia mental. También se han informado casos aislados de neoplasias malignas (incluido neuroblastoma) y defectos de coagulación en el recién nacido (que pueden ser potencialmente mortales) después del parto. Se debe evitar el uso materno de fenitoína cuando sea posible para disminuir el riesgo de paladar hendido y malos resultados cognitivos.

— **Lactancia:** La fenitoína se excreta en la leche materna. Según el fabricante, la decisión de amamantar durante la terapia debe considerar el riesgo de exposición infantil, los beneficios de la lactancia materna y los beneficios del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Arritmia cardiaca, trastornos en la conducción cardiaca (depresión), shock circulatorio hipotensión, fibrilación ventricular.
- ***Dermatológico*:** Dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea morbiliforme, erupción escarlatiniforme, necrosis de la piel u otros tejidos, erupción cutánea
- ***Endocrino* y metabólico:** Disminución T4, aumento gama-glutamil transferasa, deficiencia de vitamina D (asociada con tratamiento crónico).

- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, disgeusia, hiperplasia gingival, náusea, vómito, hinchazón de labios.
- ***Hematológico*:** Macrocitosis, anemia megaloblástica.
- ***Hepático*:** Insuficiencia hepática aguda, lesión hepática, hepatitis, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, hepatitis tóxica.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Osteomalacia.
- ***Oftálmico:*** Nistagmo.
- ***Sistema nervioso central*:** Ataxia, atrofia cerebral (niveles séricos elevados y/o uso a largo plazo), disfunción cerebral (niveles séricos elevados y/o uso a largo plazo), confusión, mareo, somnolencia, cefalea, insomnio, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica (asociado con tratamiento crónico), trastornos dicción (habla), ideas suicidas, tendencias suicidas, espasmo, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ingesta de alcohol, aguda:** Posible aumento de las concentraciones séricas de fenitoína.
- **Amiodarona:** La administración concomitante ha resultado en un incremento de 2 o 3 veces las concentraciones séricas de fenitoína y subsecuente toxicidad (Ejemplo: nistagmo, ataxia, letargia).
- **Antifúngicos, azoles:** Ciertos antifúngicos (Ejemplo: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol) pueden incrementar las concentraciones séricas de fenitoína.

Efecto disminuido

- **Albendazol:** Posible disminución de las concentraciones séricas de albendazol.
- **Ingesta de alcohol, crónica:** Posible disminución de las concentraciones séricas de fenitoína.
- **Antiácidos (Ejemplo: carbonato de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio):** Puede interferir con la absorción gastrointestinal y disminuir las concentraciones séricas de fenitoína.

Otros

- **Anticonvulsivos:** Ciertos anticonvulsivos pueden incrementar (Ejemplo: etosuximida, oxcarbamazepina, felbamato, topiramato) o disminuir (Ejemplo: vigabatrina, carbamazepina) las concentraciones séricas de fenitoína

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la fenitoína.
- Antecedentes de hepatotoxicidad aguda previa con fenitoína.

Fenobarbital

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10- 28-0730. Fenobarbital 100 mg. Tabletas.
- 1-10-28-0720. Fenobarbital 25 mg. Tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
Se puede administrar con alimentos si es necesario.
Las dosis una vez al día, usualmente son administrados a la hora sueño.

— **Indicaciones y dosificación:**
La dosis debe ajustarse cuidadosa y lentamente de acuerdo con la respuesta clínica y concentraciones séricas.
Cuando un paciente es transferido a otro medicamento anticonvulsivo, la dosis de fenobarbital debe reducirse gradualmente durante un período de 1 semana, mientras que, al mismo tiempo, la terapia se instituye con una dosis baja del medicamento de reemplazo.

Pediatría (vía oral):
- **Anticonvulsivo. Tratamiento de mantenimiento. Dosis usual:**
  - **Niños:** 3 – 5 mg/kg/24 horas o 125 mg/m^2/día.

Adultos (vía oral):
- **Anticonvulsivo. Tratamiento de mantenimiento. Dosis usual:** 1 – 3 mg/kg/día. También ha sido recomendado 100 – 300 mg diarios, administrado a la hora sueño.

  No hay ventaja en dividir la dosis diaria debido a que el fenobarbital tiene una vida media prolongada.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Adultos: rápida y completa; recién nacidos: retrasada e incompleta.
- ***Biodisponibilidad oral:***
  - **Neonatos e infantes pequeños:** ~48.9 %
  - **Adultos:** 90%
- ***Inició de la acción:*** Oral: ≥ 60 minutos.
- ***Duración de la acción:*** Oral: 10 a 12 horas.

- ***Concentraciones en estado estacionario:*** Debido a que la vida media del fenobarbital es prolongada, se requiere de 3 – 4 semanas de tratamiento para alcanzar las concentraciones en estado estacionario.
- ***Concentraciones plasmáticas de fenobarbital:***
  - ***Actividad anticonvulsivante:*** 10 – 40 mcg/mL (en la mayoría de los pacientes).
  - ***Tiempo para alcanzar las concentraciones terapéuticas:*** Son usualmente obtenidas después de 2 – 3 semanas de terapia a una dosis de 100 – 200 mg diarios.
  - ***Concentraciones plasmáticas de fenobarbital >50 mcg/mL:*** Pueden producir coma.
  - ***Concentraciones plasmáticas de fenobarbital > 80 mcg/mL:*** Son potencialmente letales.
- ***Unión* a proteínas:**
  - ***Neonatos e infantes pequeños:*** 36% a 43%.
  - ***Adultos:*** 48%.
- ***TCmax*:**
  - ***Recién nacidos:*** 1.5 a 6 horas.
  - ***Adultos:*** 2 – 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático, vía hidroxilación oxidativa para formar p-hidroxi-fenobarbital, un metabolito inactivo. El fenobarbital es un potente inductor de las enzimas involucradas en el metabolismo de otros fármacos, pero no hay evidencia concluyente de que el fenobarbital acelere su propio metabolismo
- ***Vida media*:** Adultos ~79 horas.
- ***Excreción*:** Orina: 25 – 50% como fármaco sin cambios. En heces, mínimo.

— **Precauciones**
- Puede causar depresión sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de tareas que requieren agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).
- Anemia: utilizar con precaución en pacientes con anemia severa.
- Enfermedad cardiaca: Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca y en pacientes hemodinámicamente inestables (hipotensión o shock).
- Depresión: Utilizar con precaución en pacientes con depresión o tendencias suicidas.
- Diabetes: Utilizar con precaución en pacientes con diabetes.
- Abuso de drogas: Utilice con precaución en pacientes con historia de abuso de drogas; debido al potencial dependencia. Con el uso prolongado puede ocurrir tolerancia, dependencia física y psicológica.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones específicas para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, se recomienda reducir las dosis. Las siguientes guías han sido recomendados por algunos clínicos:

Aclaramiento creatinina ≥10 mL/minuto:	No es necesario realizar ajuste de dosis.
Aclaramiento creatinina <10 mL/minuto	Administrar cada 12 a 16 horas.
Hemodiálisis (moderadamente dializable [20 a 50%]	Administrar la dosis antes de la diálisis y 50% de la dosis después de la diálisis.
Diálisis peritoneal	35 a 40% removido; administrar 50% de la dosis normal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones específicas para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda reducir la dosis. La exposición al fenobarbital aumenta con la insuficiencia hepática; usar con precaución

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.
El uso de fenobarbital durante el embarazo puede causar malformaciones fetales importantes, hemorragia al nacer y adicción.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.
Se han informado espasmos infantiles y otros síntomas de abstinencia luego de la interrupción abrupta de la lactancia. Si no se puede evitar el tratamiento con fenobarbital durante la lactancia, se debe controlar a los lactantes en busca de sedación, depresión respiratoria, apnea y otros signos de depresión del sistema nervioso central.

Se recomienda que se tenga precaución al administrar fenobarbital a mujeres lactantes. Considere los beneficios de la lactancia materna, el riesgo de exposición potencial a medicamentos para bebés y el riesgo de una afección no tratada o tratada inadecuadamente.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bradicardia, hipotensión, síncope.
- ***Dermatológico*:** Dermatitis exfoliativa, brote cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson.
- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, náusea, vómito.
- ***Genitourinario*:** Oliguria.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, trombocitopenia, anemia megaloblástica.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Hiperquinesia, laringoespasmo.
- ***Respiratorio*:** Hipoventilación, depresión respiratoria.
- ***Sistema nervioso central*:** Agitación, ansiedad, ataxia, estimulación de sistema nervioso central, depresión de sistema nervioso central, confusión, mareo, somnolencia, alucinación, efecto resaca, cefalea, juicio deteriorado, insomnio, letargo, nerviosismo, pesadillas

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- El efecto de los barbitúricos puede verse aumentado si se administra con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (determinados psicofármacos, narcóticos, analgésicos o somníferos).
- El valproato sódico y el ácido valproico incrementan los niveles séricos de fenobarbital, con lo cual, aumenta el efecto de este último.
- Inhibidores de la monoaminooxidasa prolongan los efectos de los barbitúricos.
- Los barbitúricos aumentan la toxicidad del metotrexato.

Efecto disminuido

- Los barbitúricos pueden incrementar la formación de enzimas hepáticos que aceleran el metabolismo de algunos medicamentos (p.ej. anticoagulantes orales, griseofulvina) con la consecuente disminución de sus efectos.
- Corticosteroides: Los barbitúricos incrementan el metabolismo de estos medicamentos, disminuyendo su efecto.
- Griseofulvina: El fenobarbital puede interferir con la absorción de la griseofulvina administrada por vía oral y disminuir así su nivel en sangre.
- Doxiciclina: El fenobarbital puede acortar la vida media de este medicamento cuando se usan simultáneamente; este efecto puede continuar durante 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con fenobarbital.
- Anticonceptivos que contengan estrógenos: El uso simultáneo con fenobarbital puede producir una disminución de la seguridad anticonceptiva debido a la aceleración del metabolismo estrógeno.

Otros

- Fenitoína, valproato sódico y ácido valproico: El efecto de los barbitúricos en el metabolismo de la fenitoína parece ser variable, por ello, los niveles sanguíneos deberían ser monitorizados si ambos medicamentos son administrados conjuntamente.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a fenobarbital, barbitúricos.
- Insuficiencia hepática.
- Disnea u obstrucción de la vía aérea.
- Porfiria (manifiesta o latente).
- Uso en pacientes con historia de adicción a sedantes/hipnóticos.
- Síndrome nefrótico (dosis altas).

Valproato de sodio/divalproex sódico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-28-7725. Valproato de sodio 200 mg/mL (equivalente a aproximadamente 174 mg/mL de ácido valproico). Solución oral. Envase con 40 a 60 mL. Con jeringa graduada en décimas de mililitro para uso oral o Valproato de Sodio 288,1 mg / 5 mL (equivalente a 250 mg / 5 mL de ácido valproico). Jarabe. Envase con 120 mL. Con medida tipo tapa graduada en mililitros.
- 1-10-28-0090. Valproato semisódico equivalente a 250 mg de ácido valproico. Tableta con recubierta entérica.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Sinónimo de divalproato ácido de sodio:** Divalproex sódico.

— **Administración:**

- Si se presenta irritación gástrica, puede ser administrado con alimentos o iniciar con dosis bajas y gradualmente incrementar la dosis.
- Los pacientes incapaces de tolerar los efectos gastrointestinales del valproato sódico pueden tolerar el divalproato ácido de sodio.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Ácido valproico (forma ionizada: valproato) es la parte activa para el valproato de sodio y del divalproex sódico.
- Dosis del valproato sódico y divalproex sódico son expresadas en términos de ácido valproico.
- Ajustar la dosis cuidadosa y lentamente de acuerdo a los requerimientos individuales y la respuesta.

Rango terapéutico anticonvulsivo: Ha sido sugerido un rango 50 – 100 mcg/mL. El control de las convulsiones ocasionalmente puede ocurrir con concentraciones menores o mayores, pero > 150 mcg/mL usualmente es tóxico.

Pediatría (vía oral).

Dosis aplican para preparaciones orales (convencionales, liberación retardada o liberación extendida).

Niños ≥ 10 años:

- **Convulsiones parciales complejas:**
  - **Inicialmente,** 10 – 15 mg/kg/día.
  - **Incrementar dosis** en 5 – 10 mg/kg/día a intervalos de acuerdo con la respuesta y tolerabilidad**. Dosis máxima** recomendada de 60 mg/kg/día.

- **Convulsiones que incluyen crisis de ausencia simple o compleja:**
  - **Inicialmente** 15 mg/kg/día.
  - **Incrementar dosis** en 5 – 10 mg/kg/día a intervalos de una semana de acuerdo con la respuesta y tolerabilidad. **Dosis máxima** recomendada de 60 mg/kg/día.

Adultos (vía oral)
Dosis aplican para preparaciones orales (convencionales, liberación retardada o liberación extendida).

- **Convulsiones parciales complejas:**
  - **Inicialmente,** 10 – 15 mg/kg/día.
  - **Incrementar dosis** en 5 – 10 mg/kg/día a intervalos de una semana hasta que las convulsiones sean controladas o los efectos adversos prevengan incrementos adicionales de acuerdo con la respuesta y tolerabilidad**. Dosis máxima** recomendada de 60 mg/kg/día.

- **Convulsiones que incluyen crisis de ausencia simple o compleja:**
  - **Inicialmente** 15 mg/kg/día.
  - **Incrementar dosis** en 5 – 10 mg/kg/día a intervalos de una semana de acuerdo con la respuesta y tolerabilidad. **Dosis máxima** recomendada de 60 mg/kg/día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápido y casi completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal. La absorción de ácido valproico es retrasada pero no disminuida por la administración con alimentos; la administración del medicamento con leche no afecta la velocidad o el grado de absorción.
- Se espera que la administración de divalproex sódico con los alimentos disminuya la absorción, pero no afecte el grado de absorción.
- ***Distribución*:** El ácido valproico es rápidamente distribuido; distribución parece estar restringida al plasma y es rápidamente intercambiable con el agua extracelular. Detectado en líquido cefalorraquídeo, saliva, cruza la placenta, se distribuye en lecha materna.
- ***Unión* a proteínas:** la unión del ácido valproico a las proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración; la fracción libre del fármaco incrementa de 10% a 18.5% a medida que aumenta la concentración plasmática

- ***TCmax*:** 1 – 4 horas seguido de una dosis única de ácido valproico o valproato sódico, 3 – 5 horas seguido de una dosis única de divalproex sódico
- ***Metabolismo*:** El ácido valproico es metabolizado principalmente en el hígado por beta y omega oxidación.
- ***Vida media*:** Ácido valproico. 5 – 20 horas.
- ***Excreción*:** El ácido valproico y sus metabolitos son excretados en orina; < 3% de una dosis administrada es excretada en orina como fármaco sin cambio. Pequeñas cantidades son excretadas en heces y en el aire expirado.

— **Precauciones**
- **Hepatotoxicidad.** Puede causar hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal.
- **Pancreatitis.** Puede causar pancreatitis potencialmente mortal.
- **Trastornos ciclo de la urea.** La encefalopatía hiperamonémica potencialmente mortal puede ocurrir después del inicio de la terapia en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anormalidades genéticas poco comunes, particularmente deficiencia de ornitina transcarbamilasa.
- **Riesgo de suicidio.** Mayor riesgo de suicidio (ideación o comportamiento suicida) observado en un análisis de estudios que utilizan varios anticonvulsivos en pacientes con epilepsia, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, trastorno bipolar, depresión, ansiedad) y otras afecciones (por ejemplo, migraña, dolor neuropático); el riesgo en pacientes que recibieron anticonvulsivos (0,43%) fue aproximadamente el doble que en pacientes que recibieron placebo (0,24%). Se observó un mayor riesgo de suicidio ≥ 1 semana después del inicio de la terapia anticonvulsiva y continuó durante 24 semanas. El riesgo fue mayor para los pacientes con epilepsia en comparación con los que recibieron anticonvulsivos para otras afecciones.

— **Insuficiencia renal:** Insuficiencia renal de leve a severa: No es necesario realizar ajuste de dosis, debido a la disminución de la unión a proteínas en insuficiencia renal Vigilar las concentraciones de valproato libre que pueden ser de valor clínico.
Las concentraciones totales de valproato pueden ser engañosas.

— **Insuficiencia hepática:** Insuficiencia hepática leve a moderada: No se recomienda use en enfermedad hepática; el aclaramiento es disminuido en insuficiencia hepática. La enfermedad hepática está también asociada con una disminución de las concentraciones de albúmina y un incremento de 2 a 2.6 veces en la fracción no unida. Las concentraciones de valproato libre pueden ser incrementadas mientras que las concentraciones totales parecen normales; no obstante, vigilar solo las concentraciones de valproato total pueden ser engañosas.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
El valproato puede causar malformaciones congénitas importantes, particularmente defectos del tubo neural (p. Ej., Espina bífida). Además, el valproato puede causar una

disminución de los puntajes de CI y trastornos del desarrollo neurológico después de la exposición en el útero.

— **Lactancia:** Valproato se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema periférico, edema, edema facial, hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática, palpitaciones vasodilatación, taquicardia, dolor de pecho.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, brote cutáneo, brote maculopapular, prurito, xeroderma, diaforesis, eritema nodoso, seborrea.
- ***Endocrino* y metabólico:** Ganancia de peso, pérdida de peso, amenorrea,
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, anorexia, aumento del apetito, estreñimiento, flatulencia, incontinencia fecal, gastroenteritis, glositis, xerostomía, eructo, hematemesis, pancreatitis, disgeusia, disfagia, hipo, úlcera en la mucosa oral.
- ***Genitourinario*:** Cistitis, dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria, frecuencia urinaria, vaginitis.
- ***Hematológico*:** Trombocitopenia, equimosis, petequias, hipoproteinemia, tiempo prolongado de sangrado.
- ***Hepático*:** incremento en alanina aminotransferasa sérica, incremento aspartato aminotransferasa sérica.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor, astenia, dolor de espalda, artralgia, calambres en los miembros inferiores, hipoquinesia, dolor de cuello, disartria, mialgia.
- ***Oftálmico:*** diplopía, trastornos visuales (ambliopía, visión borrosa), nistagmo, fotofobia.
- ***Otitis:*** Tinitus, sordera, otitis media.
- ***Respiratorio*:** Síntomas tipo resfrío, faringitis, disnea, tos.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, somnolencia, mareo, insomnio, ataxia, amnesia, parestesia, labilidad emocional, confusión, depresión, alucinaciones, hipertonía, depresión, trastornos en el habla, discinesia tardía, hiperreflexia, vértigo, ansiedad, malestar, miastenia, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Alcohol.** Puede presentarse depresión aditiva sistema nervioso central.

- **Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona):** Aditivo, depresión de sistema nervioso central potencialmente severa (particularmente con fenobarbital y primidona). Concomitante administración de ácido valproico y fenobarbital (o primidona el cual es metabolizado a fenobarbital) puede resultar en un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y somnolencia excesiva. Puede desplazar la fenitoína de la unión a las proteínas e inhibir su metabolismo.
- **Ácido acetilsalicílico:** El ácido acetilsalicílico puede incrementar en 4 veces el ácido valproico (activo) no unido.
- **Clorpromazina:** Puede incrementar las concentraciones plasmáticas de ácido valproico (Ejemplo: 15%).
- **Diazepam:** Desplaza al diazepam de su sitio de unión a la albúmina y también inhibe su metabolismo; incrementa la fracción libre de diazepam.
- **Lamotrigina:** Ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina; la vida media de eliminación de la lamotrigina es aumentada (en un 165%) durante la administración concomitante.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y otros antidepresivos:** Ácido valproico puede potenciar los efectos de los IMAO y otros antidepresivos.
- **Etosuximida:** Inhibe el metabolismo de la etosuximida.
- **Felbamato:** Puede incrementar la concentración plasmática pico de ácido valpróico.
- **Zidovudina:** Ácido valproico inhibe la glucuronidación de la zidovudina e incrementa su biodisponibilidad oral; tal administración concomitante puede alterar la eficacia y el perfil de toxicidad de la zidovudina.

Efecto disminuido

- **Aciclovir.** Puede reducir las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivante a niveles sub-terapéuticos.
- **Carbapenem (Ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem):** Puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, los cuales son clínicamente importante, pudiendo resultar en una pérdida del control de las convulsiones.
- **Rifampicina:** Puede incrementar el aclaramiento de ácido valproico (Ejemplo: en 40%)

Otros

- **Carbamazepina:** Concentraciones disminuidas de carbamazepina e incremento del metabolito carbamazepina 10,11 epóxido.
  Puede disminuir la concentración de ácido valproico por alteración de su aclaramiento, lo cual puede ser clínicamente importante.
- **Clonazepam:** Uso concomitante puede precipitar status epiléptico en pacientes con historia de convulsiones tipo ausencia.
- **Depresores de sistema nervioso central:** Posible depresión aditiva sobre sistema nervioso central.

- **Fenitoína:** Ácido valproico ha sido asociado tanto con una disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y un aumento de la frecuencia de las convulsiones y con un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína libre e intoxicación por fenitoína.
- **Topiramato**: Administración conjunta de ácido valproico y topiramato ha sido asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado ambos fármacos solos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a ácido valproico, divalproex o sus derivados.
- Enfermedad hepática.
- Disfunción hepática.
- Trastornos del ciclo de la urea.
- Uso para profilaxis de migraña en mujer embarazada.

ANTIDEPRESIVOS

Amitriptilina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-29-0170. Amitriptilina hidrocloruro 10 mg. Tableta recubierta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**

- Se recomienda administrar hasta 4 dosis divididas o como una dosis diaria única al acostarse para evitar la sedación durante el día.

— **Indicaciones y dosificación:**
La amitriptilina está disponible como amitriptilina hidrocloruro. Las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría (vía oral):
- **Trastorno depresivo mayor.**
  - **Adolescentes ≥ 12 años:** 10 mg 3 veces al día más 20 mg a la hora sueño.

Adultos (vía oral):
- **Trastorno depresivo mayor:** Inicialmente, 50 mg – 100 mg una vez al día a la hora sueño. Aumentar la dosis en incrementos de 25 mg o 50 mg hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo con mínima toxicidad o hasta una dosis máxima de 150 mg día.
  - **Dosis de mantenimiento usuales:** 50 – 100 mg día, administrados como dosis única, preferiblemente a la hora sueño. Para algunos pacientes, 25 – 40 mg día puede ser suficiente. Continúe el tratamiento por lo menos 3 meses para prevenir recaída.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*:** 40 – 60%.
- ***Inicio de la acción:***
  - El efecto antidepresivo puede no ser evidente hasta por 4 semanas; el efecto sedante generalmente lo precede.
- ***Distribución*:** Se distribuye en leche materna siendo las concentraciones similares o ligeramente mayores que las presentes en suero materno.
- ***Unión* a proteínas:** 96%.

- ***Metabolismo*:** Extensamente metabolizado en el hígado vía desmetilación a un metabolito farmacológicamente activo, nortriptilina, por varias isoenzimas CYP (Ejemplo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C).
- ***Vida media:*** 10 – 50 horas.
- ***Excreción*:** Orina (25 – 50% dentro de 24 horas) como metabolitos inactivos; pequeñas cantidades son excretadas también en heces vía eliminación biliar.

— **Precauciones**

- **Pensamiento / comportamiento suicida:** [Advertencia]: Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos; considerar el riesgo antes de prescribir. Los estudios a corto plazo no mostraron un mayor riesgo en pacientes > 24 años y mostraron una disminución del riesgo en pacientes ≥ 65 años.
  Vigilar de cerca a los pacientes en busca de empeoramiento clínico, tendencias suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, particularmente durante los primeros 1 a 2 meses de tratamiento o durante los períodos de ajustes de dosis (aumentos o disminuciones); Se debe indicar a la familia o al cuidador del paciente que observen de cerca al paciente y comuniquen la condición al médico.
- **Efectos anticolinérgicos:** Utilizar con precaución en pacientes para quienes el exceso de actividad anticolinérgica podría ser perjudicial (Ejemplo: Historia de retención urinaria, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado). A dosis usuales con amitriptilina, podrían precipitarse un ataque de glaucoma de ángulo cerrado.
- **Efectos sobre sistema nervioso central:** La ejecución de actividades que requieren de alerta y coordinación física pueden estar deterioradas.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, la amitriptilina es eliminada renalmente, utilizar con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, la amitriptilina es metaboliza vía hepática, utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

La amitriptilina cruza la placenta humana; En los informes de casos (relación causal no establecida) han sido observados efectos sobre sistema nervioso central, las deformidades de las extremidades y el retraso del desarrollo.
Los antidepresivos tricíclicos pueden estar asociados con irritabilidad, nerviosismo y convulsiones (poco frecuentes) en el recién nacido. El llanto, el estreñimiento, los

problemas para orinar y las náuseas también pueden ocurrir en los recién nacidos expuestos durante el embarazo.

— **Lactancia:** La amitriptilina y su metabolito activo nortriptilina se distribuyen en leche materna. Se recomienda suspender la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

Los efectos anticolinérgicos pueden ser pronunciados, se puede presentar sedación de moderada a marcada (la tolerancia a esos efectos usualmente ocurre).

- ***Cardiovascular*:** Trastornos en la conducción atrio ventricular, arritmia cardiaca, cardiomiopatía (raro), accidente cerebrovascular, cambios en el electrocardiograma (no específicos), edema, edema facial, hipertensión, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Brote cutáneo alérgico, alopecia, diaforesis, fotosensibilidad en piel, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Glucosa sérica alterada, disminución de lívido, galactorrea, ginecomastia, incremento libido, ganancia o pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Ageusia, anorexia, estreñimiento, diarrea, náusea, íleo paralítico, agrandamiento de la glándula parótida, estomatitis, vómito, xerostomía, sabor desagradable.
- ***Genitourinario*:** Hipertrofia mamaria, impotencia, frecuencia urinaria, retención urinaria.
- ***Hematológico*:** Depresión de médula ósea (incluyendo agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia, eosinofilia, púrpura)
- ***Hepático*:** Falla hepática, hepatitis (raro; incluyendo función hepática alterada e ictericia).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Síndrome tipo lupus, tremor, debilidad.
- ***Oftálmico:*** Trastorno en la acomodación, visión borrosa, presión intraocular aumentada, midriasis.
- ***Ótico:*** Tinitus
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Edema en lengua.
- ***Sistema nervioso central*:** Ansiedad, ataxia, disfunción cognitiva, coma, confusión, desorientación, mareo, somnolencia, síndrome de abstinencia (retiro del fármaco: náusea, cefalea, malestar, irritabilidad, inquietud, trastornos del sueño), disartria, reacción extrapiramidal (incluyendo movimientos involuntarios y discinesia tardía), fatiga, alucinaciones, hiperreflexia, insomnio, falta de concentración, parestesia, neuropatía periférica, sedación.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes anticolinérgicos:** Hipertermia, particularmente durante clima caliente, íleo paralítico.
- **Agentes simpaticomiméticos (Ejemplo: anfetaminas, epinefrina, isoproterenol, norepinefrina, fenilefrina):** Incremento en los efectos cardiacos, vasopresores.
- **Agentes tiroideos:** Posible arritmias cardiacas.
- **Antiarrítmicos clase I (Ejemplo: flecainida):** Disminución del metabolismo de la amitriptilina.
- **Anticoagulantes (Ejemplo: warfarina):** Posible aumento del tiempo de protombina.
- **Antipsicóticos (Ejemplo: fenotiazinas):** Hiperreflexia, particularmente durante clima caliente.
- **Cimetidina:** Disminución potencial del metabolismo de la amitriptilina.
- **Cisaprida:** Incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: analgésicos, antihistamínicos, barbitúricos, anestésicos generales, opiáceos):** Potencia los efectos depresores sobre sistema nervioso central.
- **Diazepam:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de amitriptilina.
- **Disulfiram:** Delirio.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Síndrome serotoninérgico con potencial amenaza a la vida.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina (Ejemplo: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina):** Posible síndrome serotoninérgico.
- **Quinidina:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de amitriptilina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a amitriptilina.
- Terapia conjunta o reciente (Ejemplo: dentro de las 2 semanas de terapia con un inhibidor de la monoamino oxidasa).
- Terapia conjunta con cisaprida.
- Durante la fase de recuperación aguda seguida de infarto de miocardio.

Fluoxetina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10- 29-0765. Fluoxetina (como hidrocloruro) 20 mg. Cápsula

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos.
- Las dosis de una vez al día pueden ser tomadas en la mañana; las de dosis con frecuencia de dos veces al día, pueden ser tomadas en la mañana y mediodía. Si se presenta sedación, la segunda dosis puede ser administrada a la hora sueño.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como fluoxetina hidrocloruro; las dosis pueden ser expresadas en términos de fluoxetina.

Pediatría (vía oral):
En la Institución, la prescripción de fluoxetina en la población pediátrica está autorizada a Psiquiatría y Clínica del Adolescente.

- **Trastorno depresivo mayor:**
  - **Niños y adolescentes ≥ 8 años:** Inicialmente, 10 o 20 mg día. Si la terapia es iniciada con 10 mg diarios, la dosis debe ser aumentada después de una semana a 20 mg diarios.
    - Los fabricantes establecen que tanto la dosis inicial como la dosis blanco en niños con bajo puede ser de 10 mg día.
    - Un incremento en la dosis a 20 mg día puede ser considerado después de varias semanas en niños con bajo peso si se observa que la mejora clínica es insuficiente.

- **Trastorno obsesivo compulsivo:**
  - **Niños y adolescentes ≥7 años:** Inicialmente, 10 mg día.
    - **Adolescentes y niños con peso mayor,** la dosis debe incrementarse a 20 mg día después de 2 semanas. Pueden ser considerados aumentos adicionales después de varias semanas, si se observa que la mejora clínica es insuficiente.
    - En niños con bajo peso, los incrementos de dosis pueden ser considerados después de varias semanas si se observa que la mejora clínica es insuficiente.

- **Dosis usuales:** 20 – 60 mg día para adolescentes y niños con peso mayor o 20 – 30 mg día para niños con bajo peso.
- Duración óptima no ha sido establecida. Si es utilizado por periodos prolongados, use la dosis mínima efectiva y reevalúe periódicamente la necesidad de continuar la terapia

Adultos (vía oral):

- **Trastorno depresivo mayor:** Inicialmente, 20 mg día (en la mañana). Puede iniciar con dosis menores (Ejemplo, 20 mg cada 2 – 3 días). Si no hay una mejoría aparente después de varias semanas de tratamiento con 20 mg diarios, puede ser considerado un aumento de dosis.
  - **Dosis usual:** 10 – 80 mg día.
  - No ha sido establecido el tiempo óptimo de duración del tratamiento; puede ser requerido varios meses de terapia o más.

- **Trastorno obsesivo compulsivo:** Inicialmente, 20 mg día (en la mañana). Si no hay una mejoría aparente después de varias semanas, la dosis puede ser aumentada.
  - **Dosis usual:** 20 – 60 mg día; dosis ≤80 mg día fueron bien toleradas en estudios clínicos.
  - No ha sido establecido el tiempo óptimo de duración del tratamiento. Si es utilizado por periodos prolongados, utilice la dosis mínima efectiva y periódicamente, revalorar la necesidad de continuar el tratamiento.

- **Trastorno disfórico premenstrual:**
  - 20 mg una vez al día continuamente a través del ciclo menstrual o intermitentemente (Ejemplo: solo durante la fase lútea, que comienza 14 días antes del inicio de la menstruación y continúa hasta el primer día completo de menstruación).
  - Si el régimen de dosis intermitente es utilizado, este debe ser repetido con cada nuevo ciclo menstrual.

- **Trastornos de la alimentación.**
  - **Bulimia nerviosa:** 60 mg día (en la mañana), dosis debe ser disminuida según sea necesario para minimizar efectos adversos. Alternativamente, la dosis debe ser titulada hasta la dosis inicial recomendada por varios días.
    - La eficacia fue mantenida por periodos de ≤12 meses seguida de 2 meses de tratamiento agudo en pacientes que recibieron 60 mg día. La mayoría de los clínicos recomiendan continuar el tratamiento antidepresivo, incluyendo fluoxetina por al menos 6 – 12 meses antes de intentar suspender el tratamiento. Si es utilizado por periodos prolongados, revalorar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

- **Trastorno de pánico:** Inicialmente, 10 mg día. Incrementar la dosis después de 1 semana a 20 mg día. Dosis de 10 – 60 mg es efectiva; dosis de 20 mg día es la más frecuentemente utilizada. Dosis > 60 mg día, no han sido sistemáticamente evaluadas.
  - La duración óptima, no ha sido establecida. Si es utilizado por periodos prolongados, reevalúe periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbida.
- ***Inicio de la acción:***
  - **Trastornos ansiedad (ansiedad generalizada; trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de estrés post traumático**: Los efectos iniciales son observados dentro de 2 semanas de tratamiento, con mejoría continuada a través de 4 – 6 semanas; algunos expertos sugieren hasta 12 semanas de tratamiento puede ser necesario para alcanzar la respuesta, particularmente en pacientes con trastornos obsesivos compulsivos y con trastorno estrés post traumático.
  - **Depresión**: Los efectos iniciales son observados dentro de 1 – 2 semanas de tratamiento, con mejoría continuada a través de 4 – 6 semanas.
  - **Síndrome premenstrual disfórico:** Los efectos pueden ser observados dentro de los primeros días de tratamiento, con respuesta en el primer ciclo menstrual de tratamiento.
- ***Biodisponibilidad*:** La biodisponibilidad oral en humano no está completamente aclarada; pero al menos 60 – 80% de una dosis oral parece ser absorbida.
- ***Distribución*:** Cruza la barrera hematoencefálica, se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 95% a albúmina y alfa$_1$ glicoproteína
- ***TCmax, suero*:** 6 a 8 horas
- ***Metabolismo*:** Hepático, vía CYP2C19 y 2D6, a norfluoxetina (actividad igual a fluoxetina).
- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Droga padre:*** 1 – 3 días (agudo), 4 a 6 días (crónico), 7.6 días (cirrosis).
  - ***Metabolito (norfluoxetina):*** 9.3 días (rango 4 a 16 días), 12 días (cirrosis).
- ***Excreción*:** Orina (10% como norfluoxetina, 2.5 – 5% como fluoxetina).

— **Precauciones**

- **Empeoramiento de la depresión y riesgo suicida:** Posible empeoramiento de la depresión y/o aparición de ideas suicidas y conducta (suicidio) o cambios inusuales en la conducta en pacientes adultos y pediátricos con trastorno depresivo mayor, ya sea o no que estén tomando antidepresivos; puede persistir hasta que ocurra remisión clínicamente importante. Sin embargo, el suicidio es un riesgo conocido de

la depresión y ciertos trastornos psiquiátricos, y esos trastornos por si mismos son los predictores más fuertes de suicidio.

— **Insuficiencia renal:** Reducción de la dosis y/o frecuencia no es necesario realizarlo rutinariamente. No son necesarias dosis suplementarias después de la hemodiálisis.

— **Insuficiencia hepática:** Reduzca la dosis y/o frecuencia. Algunos clínicos recomiendan una reducción del 50% en la dosis inicial para pacientes con cirrosis bien compensada. Cuidadosamente individualice la dosis en insuficiencia hepática sustancial; **ajuste basado en la tolerancia y la respuesta terapéutica.**

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
- La fluoxetina cruza la placenta.

— **Lactancia:** Fluoxetina y su metabolito (norfluoxetina) se distribuyen en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Vasodilatación, palpitaciones, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, dolor de pecho, hipertensión.
- ***Dermatológico*:** Diaforesis, prurito.
- ***Endocrino* y metabólico:** Disminución lívido, ganancia de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea, diarrea, anorexia, xerostomía, incremento del apetito.
- ***Genitourinario*:** Trastornos de la eyaculación, impotencia, frecuencia urinaria.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad, tremor, hipercinesia.
- ***Oftálmico:*** Trastornos visuales.
- ***Ótico:*** Otalgia, tinitus.
- ***Respiratorio*:** Síntomas tipo gripe, sinusitis, epistaxis.
- ***Sistema nervioso central*:** Insomnio, cefalea, somnolencia, ansiedad, nerviosismo, mareo, sueños anormales, agitación, trastornos de la personalidad, escalofríos, labilidad emocional, amnesia, confusión, trastornos del sueño.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Anticoagulantes (Ejemplo: warfarina):** Efecto anticoagulante alterado, incluyendo aumento en el sangrado.
- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos (Ejemplo: metoprolol, propranolol):** Incremento en las concentraciones plasmáticas de los agentes bloqueadores beta adrenérgicos metabolizados por CYP2D6, posible cardiotoxicidad.
- **Antidepresivos, otros inhibidores de recaptación de serotonina (Ejemplo: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) o inhibidores de recaptación de norepinefrina y serotonina (Ejemplo: desvenlafaxina,**

duloxetina, venlafaxina): Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente grave y algunas veces fatal.

- **Antidepresivos tricíclicos:** Incremento concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos.
- **Agentes antipsicóticos (Ejemplo: clozapina, haloperidol, olanzapina, pimozida, risperidona, tioridazina):** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno potencialmente graves, algunas veces fatal.
  - **Clozapina:** incremento en las concentraciones plasmáticas de clozapina.
  - **Haloperidol:** Incremento en las concentraciones plasmáticas de haloperidol, algunos síntomas extrapiramidales se han presentado.
  - **Pimozida:** Posible aumento del riesgo de prolongación del intervalo QTc.
  - **Risperidona:** posible aumento de las concentraciones plasmáticas de risperidona; se ha reportado, disquinesia tardía.
  - **Tioridazina:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de tioridazina; es posible arritmias ventriculares graves y muerte súbita.
- **Benzodiacepinas:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de diazepam y alprazolam.
- **Buspirona:** Posible síndrome serotoninérgico.
- **Carbamazepina:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y su metabolito activo; se ha reportado toxicidad con carbamazepina.
- **Diuréticos:** aumento riesgo de hiponatremia.
- **Antagonistas dopaminérgicos:** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente graves, algunas veces fatal.
- **Antagonistas de receptor 5 HT1 (triptanos):** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente graves, algunas veces fatal.
- **Isoniazida:** Potencial para síndrome serotoninérgicos.
- **Linezolid:** Potencial para síndrome serotoninérgico con amenaza a la vida o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente graves.
- **Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Incremento en el riesgo de sangrado.
- **Fenitoína:** Incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad por fenitoína.
- **Tramadol:** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente graves, algunas veces fatal.
- **Warfarina:** Posible incremento del sangrado.
- **triptófano y otros precursores de serotonina:** Síndrome serotoninérgico o reacciones tipo síndrome neuroléptico maligno, potencialmente graves, algunas veces fatal.

— **Contraindicaciones**

- Uso concomitante o reciente (Ejemplo dentro de 2 semanas) de terapia con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Los IMAO están contraindicados dentro de 5 semanas después de suspender el tratamiento con fluoxetina.
- Terapia conjunta con pimozida.
- Terapia conjunta con tioridazina. La tioridazina está contraindicada dentro de 5 semanas después de suspender el tratamiento.

Imipramina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-29-0940. Imipramina hidrocloruro 10 mg. Tabletas recubiertas.
- 1-10-29-0950. Imipramina hidrocloruro 25 mg. Tabletas recubiertas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos. Los alimentos no afectan la absorción.
- Administrar vía oral hasta en 4 dosis divididas (con o sin alimentos) o como una dosis única diaria a la hora sueño para evitar la sedación durante el día.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como Imipramina hidrocloruro, las dosis están dadas en términos de Imipramina hidrocloruro.

Pediatría (vía ora):
- **Enuresis: Niños ≥ 6 años:** Inicialmente, 25 mg día, administrados 1 hora antes de la hora de acostarse. Si no es obtenida una respuesta satisfactoria dentro de 1 semana, la dosis debe ser incrementa a:
  - **Niños < 12 años**: 50 mg por la noche.
  - **Niños ≥ 12 años:** 75 mg por la noche.

  Dosis alta no brindan beneficios terapéuticos adicionales, pero pueden incrementar el riesgo de efectos adversos.
  Dosis máxima: 2.5 mg/kg/día.

  - Para los niños que mojan la cama temprano en la noche, se pueden obtener mejores resultados administrando 25 mg a media tarde y nuevamente al acostarse

Adultos (vía oral):
- **Trastorno depresivo mayor:** Inicialmente, 75 mg día. Puede incrementar la dosis a 150 mg día y, si es necesario a 200 mg día.
  - **Dosis de mantenimiento:** 50 – 150 mg día.
  - **Dosis máxima:** 200 mg día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral.

- ***Biodisponibilidad*:** Aproximadamente, 43%.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido en el cuerpo. Imipramina y su metabolito activo, desipramina, son distribuidos en leche materna en concentraciones similares a las presentes en plasma materno.
- ***Unión* a proteínas:** 60 – 96%.
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático, vía desmetilación a metabolito farmacológicamente activo, desipramina por varias isoenzimas CYP (Ejemplo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C).
- ***Vida media*:** Imipramina: 8 – 20 horas; desipramina: hasta 125 horas.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina como metabolitos inactivos dentro de 24 horas (40%) y dentro de 72 horas (80%); pequeñas cantidades son excretadas en heces vía eliminación biliar.

— **Precauciones**
- **Empeoramiento de la depresión y riesgo suicida:** Posible empeoramiento de la depresión y/o aparición de ideas suicidas y conducta (suicidio) o cambios inusuales en la conducta en pacientes adultos y pediátricos con trastorno depresivo mayor, ya sea o no que estén tomando antidepresivos; puede persistir hasta que ocurra remisión clínicamente importante. Sin embargo, el suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos trastornos psiquiátricos, y esos trastornos por si mismos son los predictores más fuertes de suicidio.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Utilizar con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Utilizar con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. No se recomienda la lactancia.

— **Reacciones adversas**
Reportadas para los antidepresivos tricíclicos en general.

- ***Cardiovascular*:** Arritmia cardiaca, falla cardiaca, accidente cerebrovascular, cambios en el electrocardiograma, bloqueo cardiaco, hipertensión, infarto miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, diaforesis, prurito, fotosensibilidad en piel, brote cutáneo, urticaria.

- ***Endocrino* y metabólico:** Disminución del lívido, aumento o disminución de la glucosa sérica, galactorrea, ginecomastia, aumento libido, ganancia o pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, anorexia, estreñimiento, diarrea, obstrucción intestinal, náusea, estomatitis, vómito, xerostomía.
- ***Genitourinario*:** Hipertrofia mamaria, impotencia.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, eosinofilia, petequias, púrpura, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Ictericia colestática, transaminasas séricas aumentadas.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor, debilidad,
- ***Oftálmico:*** Trastornos de la acomodación, glaucoma de ángulo cerrado, visión borrosa, midriasis.
- ***Ótico:*** Tinitus.
- ***Sistema nervioso central*:** Agitación, ansiedad, ataxia, confusión, desorientación, mareo, somnolencia, cambios en el patrón del electroencefalograma, reacción extrapiramidal, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipomanía, insomnio, pesadillas, parestesia, entumecimiento, neuropatía periférica, psicosis, inquietud, convulsiones, trastornos en el gusto, sensación de hormigueo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antiarrítmicos clase IC (Ejemplo: flecainida); quinina:** Potencial para disminución del metabolismo de la Imipramina.
- **Agentes anticolinérgicos:** Hipertermia, particularmente durante clima caliente, íleo paralítico.
- **Antipsicóticos (Ejemplo**: **fenotiazinas):** Potencial para disminución del metabolismo de la Imipramina.
- **Cimetidina**: Potencial para disminución del metabolismo de la Imipramina.
- **Depresores de sistema nervioso central**: Potencia los efectos de los depresores de sistema nervioso central.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa**: Síndrome serotoninérgico con potencial amenaza a la vida.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina (Ejemplo: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina):** Potencial para disminución del metabolismo de la Imipramina e incremento de las concentraciones plasmáticas.
- **Agentes simpaticomiméticos (Ejemplo: anfetaminas, epinefrina, isoproterenol, norepinefrina, fenilefrina):** Incremento de los efectos cardiacos, vasopresores.
- **Agentes tiroideos:** Posible arritmias cardiacas.

Efecto disminuido

- **Barbitúricos:** Potencial para incremento del metabolismo de la imipramina.
- **Fenitoína:** Potencial para incremento del metabolismo de la imipramina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a Imipramina (puede ocurrir reactividad cruzada con otras dibenzodiazepinas).
- Uso conjunta o reciente (Ejemplo: dentro de 2 semanas) con terapia con un inhibidor de la monoamino oxidasa.
- Durante la fase de recuperación aguda seguido de infarto de miocardio.

ANTIPSICÓTICOS

Haloperidol

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-30-6940. Haloperidol 0.2% (2 mg/mL). Solución oral. Frasco gotero con 15 mL. Indicar en la rotulación el número de gotas por mL y el número de mg por gota.
- 1-10-30-0830. Haloperidol 5 mg. Tableta.
- 1-10-30-4060. Haloperidol 5 mg/mL. Solución inyectable. Ampolla con 1 mL. Es una solución estéril de haloperidol en agua para inyección preparada con ayuda de ácido láctico. Podría contener preservante.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-30-6940. Oral.
- 1-10-30-0830. Oral.
- 1-10-30-4060. Intramuscular.

— **Administración:**
- Las tabletas y la solución oral pueden ser administrado con alimentos para disminuir la irritación gástrica.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis son expresadas en términos de haloperidol.

Adulto
- **Trastorno bipolar:**
  - **Episodios maniacos agudos o mexcla y hipomanía aguda (ya sea como monoterapia o como terapia adjunta): (**Nota: Haloperidol puede empeorar los síntomas depresivos. No está recomendado para el tratamiento de la depresión mayor bipolar aguda o para mantenimiento en trastorno bipolar).

    * **Vía oral:** 2 a 15 mg/día o 0.2 mg/kg/día (hasta 15 mg/día), en 1 o 2 dosis divididas. Puede aumentar la dosis basaa en la respuesta y tolerabilidad con aumentos de $\leq$ 5 mg tan frecuentemente como cada 2 días hasta 30 mg/día.

- **Agitación/agresión (severa, aguda) asociada con trastornos psiquiátricos (Ejemplo, esquizofrenia), intoxicación por sustancias, u otras causas orgánicas.** Los antipsicóticos son apropiados cuando la psicosis es sospechada como causa primaria de agitación/agresión. Evite en sospecha de intoxicaciones o

confirmación de intoxicciones con sustancias anticolinérgicas; otros agentes son utilizados preferiblemente en algunas intoxicaciones (ejemplos estimulantes) o síndrome de abstinencia por alcohol.

- **Intramuscular (inyección, haloperidol, lactato):** 2 a 10 mg, repita la dosis cada ≥ 15 minutos hasta que los síntomas aguos sean controlados; una vez que los síntomas agudos son controlados, puede repetir cada 0.5 a 6 horas según sea necesario, máximo 30 mg/día.

- **Oral:** 2 a 10 mg; repita la dosis cada 6 horas según sea necesario; máximo 30 mg/día. Una dosis baja inicial de 0.5 a 1 mg puede ser suficiente para algunos pacientes.

- **Esquizofrenia: oral, intramucular (inyección, haloperidol, lactato): inicial:** 2 a 10 mg/día en 1 a 3 dosis divididas; ajuste la dosis basada en la respuesta y tolerabilidad a una dosis usual de 2 a 20 mg/día (típicamente ≤ 10 mg/día). NO se recomiendan dosis > 30 mg/día

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*: Vía oral**, es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Biodisponibilidad*: Oral**: 60 %.
- ***Inicio de la acción*:**
  - ***Intramuscular (haloperidol lactato):*** Acción farmacológica pico ocurre dentro 30 – 45 minutos en pacientes agudamente agitados, el control de las manifestaciones psicóticas puede llegar a ser aparente dentro de 30 -60 minutos, con una mejora sustancial que frecuentemente ocurre dentro de 2 – 3 horas.
- ***Distribución*:** Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 92%
- ***TCmax*:**
  - **Oral**: 4 – 6 horas.
  - **Intramuscular (haloperidol lactato):** 20 – 40 minutos.
- ***Metabolismo*:** Sufre metabolismo de primer paso en el hígado.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Intramuscular (lactato):*** 20 horas.
- ***Excreción*:** Excretado lentamente en orina y heces como fármaco sin cambio y metabolitos. Aproximadamente 40% de una dosis única es excretada en orina dentro de 5 días. Cerca 15% de una dosis oral es excretada en heces vía eliminación biliar. Pequeñas cantidades son excretadas en aproximadamente 28 días después de la administración oral.

— **Precauciones**
  - **Alteraciones en la conducción cardiaca:** Han sido reportados casos de muerte súbita, prolongación QT y Torsades de Pointes. Use con precaución o evite su utilización en pacientes con anormalidades en los electrolitos (Ejemplo: Hipokalemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo, síndrome prolongación QT familiar, uso concomitante que pueden aumentar la prolongación QT o anormalidad cardíaca subyacente que también puede potenciar el riesgo.
  - **Efectos anticolinérgicos:** Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria); use con precaución en pacientes con la motilidad gastrointestinal reducida, íleo paralítico, retención urinaria, xerostomía, o problemas visuales. Relativo a otros neurolépticos, haloperidol tiene una baja potencia de bloqueo colinérgico.
  - **Discrasias sanguíneas:** Han sido reportados leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (algunas veces fatal) en estudios clínicos o postcomercialización con el uso de antipsicóticos.
  - **Depresión de sistema nervioso central:** Puede causar depresión de sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física o mental. Utilizar con precaución en pacientes que deben ejecutar pareas que requieren de la alerta mental (Ejemplo: manejo de maquinaria, conducir vehículos).
  - **Síntomas extrapiramidales:** Puede causar síntomas extrapiramidales, incluyendo pseudoparkinsonismo, reacciones distónicas agudas, acatisia, disquinesia tardía. El riesgo de distonía puede ser mayor con dosis aumentadas, uso de antipsicóticos convencionales, pacientes más jóvenes y masculinos.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia; sin embargo, las concentraciones de haloperidol pueden incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática debido a que es principalmente metabolizado por el hígado y la unión a las proteínas puede disminuirse.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. No se recomienda la lactancia materna si se está en tratamiento con haloperidol.

— **Reacciones adversas**

  - ***Dermatológico*:** Diaforesis
  - ***Endocrino* y metabólico:** Hiperglicemia, hiponatremia, aumento lívido.

- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, dolor abdominal, xerostomía, sialorrea, anorexia, diarrea, dispepsia.
- ***Genitourinario*:** Impotencia, lactancia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Actividad muscular hipercinética, tremor, bradiquinesia, aquinesia.
- ***Oftálmico:*** Crisis oculógira, catarata, retinopatía, trastorno virtual.
- ***Respiratorio*:** Profundidad de respiración aumentada
- ***Sistema nervioso central*:** Reacción extrapiramidal, parkinsonismo, distonía, somnolencia, acatisia, cefalea, ansiedad, euforia, letargia, síntomas psicóticos (exacerbación), vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes anticolinérgicos:** Puede incrementar la presión intraocular en pacientes que reciben fármacos anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, concomitantemente con haloperidol.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: alcohol, anestésicos, barbitúricos u otros sedantes, opiáceos u otros analgésicos):** Posible efectos aditivos o potencia la acción de otros depresores se sistema nervioso central.
- **Metildopa:** Posible demencia en pacientes que recibieron concomitantemente haloperidol y metildopa.

Efecto disminuido

- **Rifampicina:** Disminución de las concentraciones plasmáticas medias de haloperidol (70%) y la eficacia antipsicótica con el uso concomitante.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a haloperidol
- Depresión severa tóxica del SNC o estados comatosos por cualquier causa.
- Síndrome parkinsoniano.

Olanzapina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-30-4000. Olanzapina 10 mg Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Intramuscular.

— **Administración:**

- La olanzapina 10 mg polvo liofilizado, previo a su administración debe ser reconstituido con base en las instrucciones recomendadas por el fabricante.

— **Indicaciones y dosificación:**
Para manejo de pacientes adultos con agresividad y agitación

— **Adultos**
- **Manejo de agitación/agresión (aguda, severa) asociada con trastornos psiquiátricos:** Inicialmente, 5 a 10 mg, puede ser repetida basado en la respuesta y tolerabilidad 2 horas después de la dosis inicial y 4 horas después de la segunda dosis; máximo 30 mg/día (incluyendo olanzapina oral).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Inyección (de acción corta): Rápidamente absorbida.
- ***Distribución*:** Vd: extenso, 1.000 L.
- ***Unión* a proteínas:** Plasma: 93% unido a la albúmina y alfa-1 glicoproteína.
- ***TCmax*:** inyección IM (acción porta): 15 a 45 minutos. Las concentraciones máximas en plasma después de la administración intramuscular son 5 veces mayores que el máximo de las concentraciones plasmáticas producidas por una dosis oral.
- ***Metabolismo*:** Altamente metabolizado por glucuronidación directa y oxidación mediada por citocromo P450 (CYP1A2, CYP2D6); 40% removido vía metabolismo de primer paso.
- ***Vida media de eliminación*:** Intramuscular (acción corta): Adultos: 30 horas. Aproximadamente 1.5 veces mayor en pacientes geriátricos.
- ***Excreción*:** Orina (57%, 7% como fármaco sin cambio); heces (30%).

— **Precauciones**

- **Conducción cardiaca alterada:** Puede alterar la conducción cardiaca y prolongar el intervalo QT; arritmias potencialmente mortales se han presentado con dosis terapéuticas de antipsicóticos. El riesgo puede ser aumentado por condiciones o medicamentos concomitantes los cuales causan bradicardia, hipokalemia y/o hipomagnesemia. Utilice con precaución en pacientes con historia de anormalidades en la conducción.
- **Efectos anticolinérgicos:** Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria); use con precaución en pacientes con motilidad gastrointestinal disminuida, íleo paralítico, retención urinaria, o hiperplasia prostática benigna.
- **Depresión sistema nervioso central:** Puede causar depresión de sistema nervioso central, lo cual puede dañar la capacidad física y mental. Puede ser de moderado a altamente sedante en comparación con otros antipsicóticos.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No es removido por hemodiálisis.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, excepto cuando es utilizado en combinación con fluoxetina (como componentes separados) la dosis inicial de olanzapina debe ser limitada a 2.5 mg a 5 mg diarios. Utilizar con precaución (con el uso de olanzapina han sido reportados casos de hepatitis y daño hepático)

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con olanzapina.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipotensión ortostática, hipotensión.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea.
- ***Local*:** Dolor en el sitio de la inyección.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** temblor.
- ***Sistema nervioso central*:** Parkinsonismo (14% a 20%, IM acción corta), acatisia, mareo, somnolencia, reacción extrapiramidal.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes anticolinérgicos:** Posible alteración de la regulación de la temperatura corporal.

- **Agentes hipotensores:** Efectos hipotensores aditivos.
- **Benzodiacepinas (parenteral, ejemplo Lorazepam):** Efectos potenciales aditivos a nivel de sistema nervioso central y cardiovascular (excesiva sedación y depresión cardiorrespiratoria) durante la administración concomitante parenteral.
- **Diazepam (oral):** Efectos aditivos a nivel de sistema nervioso central e hipotensión ortostática; no hay efectos sobre la farmacocinética del diazepam.
- **Fluoxetina:** Pequeño incremento en las concentraciones pico de olanzapina y pequeña disminución en el aclaramiento de olanzapina.
- **Fluvoxamina:** Aclaramiento disminuido e incremento de las concentraciones pico de olanzapina.

Efecto disminuido

- **Agonistas dopaminérgicos:** Efectos antagonistas potenciales.
- **Carbamazepina:** Carbamazepina (200 mg dos veces al día) incrementa el aclaramiento de olanzapina (dosis única 10 mg) en aproximadamente un 50%; el efecto puede ser mayor con dosis más altas de carbamazepina).
- **Levodopa:** Efectos antagonistas potenciales.
- **Omeprazol:** Posible incremento del aclaramiento de la olanzapina.
- **Rifampicina:** Posible incremento del aclaramiento de la olanzapina.

— **Contraindicaciones**

- El fabricante declara que no se conoce ninguna contraindicación con olanzapina IM.
- Cuando es utilizado en combinación con fluoxetina, considere las contraindicaciones asociadas con fluoxetina.

SEDANTES, HIPNÓTICOS Y ANSIOLÍTICOS

Diazepam

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-31-3630. Diazepam 10 mg. Solución estéril. Inyectable. Ampolla con 2 mL.
- 1-10-31-0480. Diazepam 5 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-31-3630. Intravenosa.
- 1-10-31-0480. Oral.

— **Administración:**

- **Oral**. Administrar con alimento o agua.

- **Intravenoso**:

  - Administrar sin diluir (5 mg/mL) intravenoso directo lento. No mezclar con otras soluciones u otros medicamentos. La inyección rápida puede causar depresión respiratoria o hipotensión.
  - La infusión continua no se recomienda debido a la precipitación en fluidos intravenosos y absorción del fármaco en las bolsas de infusión y líneas de conexión.
  - No utilice venas pequeñas, como las del dorso de la mano o la muñeca.

    - **Infantes y niños:** No exceder velocidad 1 a 2 mg/minuto intravenoso directo.

    - **Adultos:** No exceder 5 mg/minuto, intravenoso directo.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría:

- **Trastornos de ansiedad:**
  - **Oral: Niños ≥ 6 meses:** Los fabricantes recomiendan dosis inicial de 1 – 2.5 mg 3 o 4 veces al día. Incremente la dosis gradualmente según sea necesario y tolerado.
  - **Intravenoso:** Algunos clínicos recomiendan 0.04 – 0.2 mg/kg; puede repetir en 3 – 4 horas. La dosis total no debe exceder 0.6 mg/kg en un periodo de 8 horas.

- **Trastornos convulsivos**

  - **Oral:** 6 – 15 mg diarios (ocasionalmente hasta 30 mg diarios) en dosis divididas han sido utilizados para manejo adjunto de epilepsia.

  - **Intravenoso:**
    - **Niños 30 días a < 5 años: Dosis inicial usual para estado epiléptico o convulsiones recurrentes graves:** 0.2 – 0.5 mg; puede ser repetido cada 2 – 5 minutos hasta una dosis máxima total de 5 mg. Puede repetir la terapia con diazepam en 2 – 4 horas si es necesario.

    - **Niños ≥ 5 años: Dosis inicial usual para estado epiléptico o convulsiones recurrentes graves:** 1 mg; puede ser repetido cada 2 – 5 minutos hasta una dosis máxima total de 10 mg. Puede repetir la terapia con diazepam en 2 – 4 horas si es necesario.

- **Espasticidad de músculo esquelético**

  - **Oral:** Cuando es utilizado como sedante o relajante muscular en niños, algunos clínicos recomiendan 0.12 – 0.8 mg/kg/día administrado en 3 o 4 dosis divididas.

  - **Intravenoso:** Algunos clínicos recomiendan 0.04 – 0.3 mg/kg cada 2 – 4 horas, no exceder 0.6 mg/kg en un periodo de 8 horas.

- **Tétano**
  - **Intravenoso:**
    - **Niños > 30 días a 5 años:** 1 – 2 mg. Puede repetir la dosis cada 3 – 4 horas según sea necesario.
    - **Niños > 5 años:** 5 – 10 mg. Puede repetir la dosis cada 3 – 4 horas según sea necesario.

Adultos:

- **Trastornos de ansiedad (intravenoso):** Inicialmente, 2 – 5 mg para ansiedad moderada o 5 – 10 mg para ansiedad severa; puede ser repetido en 3 – 4 horas si es necesario.

- **Abstinencia, alcohol:**

  - **Oral:** 10 mg 3 o 4 veces durante las primeras 24 horas, seguido por 5 mg 3 o 4 veces al día según sea necesario.

- **Intravenoso: Inicialmente**: Inicialmente 10 mg, luego 5 – 10 mg en 3 – 4 horas, si es necesario.
  - **Alternativamente,** algunos clínicos recomiendan 10 mg inicialmente, seguido por 10 mg a intervalos de 20 – 30 minutos hasta que el paciente esté en calma.

- **Trastornos convulsivos:**
  - **Oral:** 2 – 10 mg 2 – 4 veces al día para manejo adjunto de trastornos convulsivos.
  - **Intravenoso: Inicialmente,** 5 – 10 mg. Puede ser repetido en intervalos de 10 a 15 minutos, si es necesario, hasta una dosis máxima total de 30 mg. Puede repetir la terapia con diazepam en 2 – 4 horas, si es necesario.

- **Espasticidad de músculo esquelético:**
  - **Oral:** 2 – 10 mg 2 – 4 veces al día.
  - **Intravenoso: Inicialmente,** 5 – 10 mg, puede ser repetido en 3 – 4 horas si es necesario.
    - **Dosis altas** (Ejemplo, hasta 20 mg) han sido dadas cada 2 – 8 horas para tétano.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido después de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** > 90%.
- ***Inicio de la acción:***
  - **Sedación: Pacientes pediátricos: Intravenoso:** 4 a 5 minutos.
  - **Estado epiléptico: Intravenoso:** 1 a 3 minutos.
- **Duración de la acción:**
  - **Sedación:**
    - **Pacientes pediátricos:** 60 – 120 minutos.
    - **Estado epiléptico:** 15 a 30 minutos.
- ***Distribución*:** Aparentemente ampliamente distribuido en los tejidos corporales, cruza la barrera hematoencefálica. El diazepam y sus metabolitos cruzan la placenta y son distribuidos en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 95 – 98%
- ***TCmax*:**
  - ***Intravenoso:*** ~ 1 minuto.
  - ***Oral:*** 15 minutos a 2.5 horas (1.25 horas en ayunas; 2.5 horas con alimento).
- ***Metabolismo*:** Hepático por CYP2C19 y CYP3A$ a metabolitos activos.

- ***Vida media*:**
  - ***Diazepam:*** 20 – 50 horas.
  - ***Metabolitos:***

- **Desmetildiazepam:** 30 – 200 horas.
- **Temazepam:** 5 – 20 horas.
- **Oxazepam:** 3 – 21 horas.

- ***Excreción*:** Excretado principalmente en orina a conjugados inactivos.

— **Precauciones**
- **Amnesia anterógrada:** Benzodiacepinas han sido asociadas con amnesia anterógrada.
- **Depresión de sistema nervioso central:** Puede causar depresión de sistema nervioso central, lo cual puede dañar las capacidades físicas y mentales. Los pacientes deben ser advertidos acerca de la ejecución de tareas que requieran de alerta mental (Ejemplo, manejo de maquinaria o vehículos).
- **Reacciones paradójicas:** las reacciones paradójicas han sido asociadas con el uso de benzodiacepinas e incluyen comportamiento hiperactivo o agresivo; el riesgo puede ser mayor en pacientes adolescentes/pediátricos, geriátrico o con historia de abuso de alcohol o trastornos psiquiátricos/personalidad.

— **Insuficiencia renal:** El aclaramiento de los metabolitos puede ser disminuido. Utilice con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** El aclaramiento puede ser disminuido. Utilice con precaución.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Diazepam y sus metabolitos son distribuidos en leche materna, suspender lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**
- ***Cardiovascular:*** Hipotensión, vasodilatación, cambios en el electrocardiograma, flebitis localizada, trombosis venosa.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Cambio en la libido.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, dolor abdominal, salivación alterada, estreñimiento, hipo, náusea.
- ***Genitourinario*:** Incontinencia urinaria, retención urinaria.
- ***Hematológico*:** Neutropenia.
- ***Hepático*:** Incremento en la fosfatasa alcalina sérica, incremento en las transaminasas séricas, ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Astenia, tremor.
- ***Oftálmico*:** visión borrosa, diplopía.
- ***Respiratorio*:** Asma, rinitis.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia (23%), cefalea, ataxia, mareo, euforia, pensamientos anormales, agitación, confusión, labilidad emocional, nerviosismo,

alteración del habla, dolor, amnesia anterógrada, depresión de sistema nervioso central, dependencia al fármaco, síndrome de abstinencia, fatiga, hipoactividad, miastenia, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Amitriptilina:** Posible incremento en las concentraciones plasmáticas de amitriptilina. La importancia clínica no ha sido determinada.
- **Cimetidina:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Clotrimazol:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: barbitúricos, sedantes, anticonvulsivantes, alcohol):** Posible efecto aditivo sobre sistema nervioso central.
- **Digoxina:** Posible excreción renal disminuida e incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina.
- **Fluvoxamina:** Disminución del aclaramiento de diazepam.
- **Inhibidores de proteasa VIH (Ejemplo: fosamprenavir, ritonavir, saquinavir):** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Ketoconazol:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Agonistas opiáceos y agonistas parciales:** Riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, coma o muerte.

Efecto disminuido

- **Carbamazepina:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Dexametasona:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Levodopa:** Potencial para disminución del control de síntomas parkinsonianos.
- **Aceite mineral:** Posible disminución de la absorción intestinal de diazepam.
- **Fenitoína:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Fenobarbital:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Quinina:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.
- **Rifampicina:** Posible disminución de las concentraciones plasmáticas de diazepam.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Hidrato de cloral

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-31-6980. Hidrato de cloral 500 mg/5 mL. Jarabe. Envase con 100 mL a 120 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- El hidrato de cloral jarabe debe ser diluido con medio vaso de agua u otro líquido (Ejemplo: jugo de frutas) previo a la administración, debido a que el hidrato de cloral puede causar molestias a nivel gastrointestinal.

— **Indicaciones y dosificación:**

Niños y adolescentes (vía oral):
- **Hipnótico**: 50 mg/kg o 1.5 g/m^2 hasta un máximo de una dosis única de 1 gramo.
- **Sedación previa a procedimiento**: 20 – 25 mg/kg antes del procedimiento.
  - **Algunos expertos han recomendado:** 25 a 100 mg/kg/dosis antes del procedimiento; no exceder 1 gramo/dosis en infantes o 2gramos/dosis en niños.

Adultos (oral):
- **Hipnótico:** 0.5 – 1 g, 15 – 30 minutos antes de la hora sueño.
  - **Algunos expertos recomiendan:** 0.5 a 1 g/dosis; no exceder 2 g en 24 horas.

- **Sedación previa a procedimiento:** 500 mg a 1.000 mg 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Dosis máxima: 2 gramos/día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbida después de la administración oral.
- ***Inicio de la acción:*** Después de la administración oral de 0.5 – 1 g la sedación ocurre dentro de 30 – 60 minutos.
- ***Duración de la acción:*** Después de la administración oral de 0.5 – 1 g: 4 – 8 horas.
- ***Distribución*:** Se distribuye en líquido cefalorraquídeo, cordón umbilical, fluido amniótico, sangre fetal, leche materna.
- ***Metabolismo*:** Principalmente hepático, metabolizado a tricloroetanol (metabolito activo); también, en eritrocitos por el alcohol deshidrogenasa y otras enzimas. Poco, pero en variables cantidades de hidrato de cloral metabolizado a ácido tricloroacético (metabolito inactivo) en hígado y riñones.
- ***Vida media*:** 8 – 11 horas.

- ***Excreción*:** Los metabolitos activos e inactivos son lenta y variablemente excretado en los riñones. Tricloroetanol glucurónico, un metabolito inactivo puede ser secretado dentro de bilis y excretado en heces.
  Es eliminado por hemodiálisis.

— **Precauciones**
- **Retiro del medicamento:** La abstinencia repentina puede causar delirium tremens (a veces fatal) y alucinaciones; después del uso crónico, retírese lentamente
- **Efectos a nivel gastrointestinal:** Evite la administración oral en pacientes con esofagitis, gastritis o con úlcera gástrica o duodenal.
- **Enfermedad cardiaca:** Evite su uso en pacientes con enfermedad cardiaca severa; dosis altas pueden precipitar arritmias e hipotensión.
- **Trastornos gastrointestinales:** Debido a sus propiedades irritantes, evite su uso en pacientes con gastritis, esofagitis o úlcera gástrica/duodenal.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal marcada.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática marcada.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Su uso durante la lactancia puede causar sedación en el infante. Use con precaución en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**
- ***Cardiovascular*:** Arritmia atrial, depresión de la contractibilidad de miocardio, hipotensión, Torsades de Pointes, arritmia ventricular.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel (incluyendo eritema, dermatitis eccematosa, urticaria, exantema escarlatiforme).
- ***Endocrino* y metabólico:** Porfiria aguda, eosinofilia, leucopenia.
- ***Oftálmico:*** Conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis.
- ***Ótico:*** Aumento de la presión del oído medio (infantes y niños).
- ***Respiratorio*:** Obstrucción de la vía aérea (niños pequeños), edema laríngeo (niños).
- ***Sistema nervioso central*:** Trastornos de la marcha, ataxia, confusión, delirio, mareo, somnolencia dependencia al fármaco (física y fisiológica) con uso prolongado o dosis altas, alucinaciones, efecto resaca, malestar, pesadillas, sonambulismo, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Tolerancia al fármaco.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Depresores de sistema nervioso central (Ejemplo: alcohol, barbitúricos):** Depresión aditiva sobre sistema nervioso central.
- **Furosemida:** Posible diaforesis, bochorno, variación en la presión arterial en pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca que recibieron furosemida intravenosa dentro de las 24 horas de administración del hidrato de cloral.

Efecto disminuido

- **Warfarina:** Potencial para incremento del metabolismo de warfarina y disminución de la eficacia de la warfarina (hipoprotrombinemia

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a hidrato de cloral.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.

Lorazepam

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-31-1100. Lorazepam 2 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (vía oral):

- **Ansiedad:** Inicialmente, 2 – 3 mg diarios administrado en 2 o 3 dosis divididas. Dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg diarios (usualmente 2 – 6 mg) en dosis divididas, con la mayor dosis administrada al acostarse. Aumente la dosis gradualmente si se indica una dosis más alta; aumentar la dosis vespertina antes de las dosis diurnas.
  - **Insomnio causado por la ansiedad o el estrés situacional transitorio**: 2–4 mg como dosis única diaria, generalmente a la hora de acostarse.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbido después de la administración oral.
- ***Biodisponibilidad*:** 90%.
- ***Inicio de la acción después de la administración intravenosa:***
  - ***Inicio de la acción anticonvulsivante, ansiolítica, o sedante:*** ocurre en 1 – 5 minutos.
- ***Duración de la acción: Intravenosa:*** 12 – 24 horas.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida en los tejidos corporales; cruza la barrera hematoencefálica. Cruza la placenta y es distribuida en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 85 – 91%.
- ***TCmax*: Oral:** 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático, a metabolitos inactivos.
- ***Vida media*:** 10 – 20 horas.
  - ***En neonatos:*** el aclaramiento es reducido en un 80% comparado con adultos jóvenes.
- ***Excreción*:** Orina, como metabolitos.

— **Precauciones**
- **Amnesia anterógrada:** Benzodiacepinas han sido asociadas con amnesia anterógrada.
- **Depresión de sistema nervioso central:** Puede causar depresión de sistema nervioso central, lo cual puede dañar las capacidades físicas y mentales. Los pacientes deben ser advertidos acerca de la ejecución de tareas que requieran de alerta mental (Ejemplo, manejo de maquinaria o vehículos).

- **Reacciones paradójicas:** las reacciones paradójicas han sido asociadas con el uso de benzodiacepinas e incluyen comportamiento hiperactivo o agresivo; el riesgo puede ser mayor en pacientes adolescentes/pediátricos, geriátrico o con historia de abuso de alcohol o trastornos psiquiátricos/personalidad.

— **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de dosis.

— **Insuficiencia hepática:** Ajustar la dosis oral en pacientes con insuficiencia hepática severa debido a que la terapia oral puede exacerbar encefalopatía hepática; dosis más bajas que las recomendadas pueden ser suficientes en algunos pacientes.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Distribuido en leche materna.

— **Reacciones adversas**
- ***Cardiovascular*:** Hipotensión.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, brote cutáneo.
- ***Endocrino* y metabólico:** Cambio en el lívido, hiponatremia, aumento de la lactato deshidrogenasa.
- ***Gastrointestinal*:** Cambios en el apetito, estreñimiento.
- ***Genitourinario*:** Impotencia.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia.
- ***Hepático*:** Incremento de la bilirrubina sérica, incremento de las transaminasas séricas, ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Astenia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción anafilactoide, anafilaxia, reacción hipersensibilidad.
- ***Oftálmico*:** Trastornos viduales.
- ***Respiratorio*:** Falla respiratoria, apnea, hipoventilación, exacerbación EPOC.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia, sedación, mareo, alucinaciones, coma, confusión, delirio, depresión, llanto excesivo, cefalea, inquietud, estupor, desinhibición, desorientación, dependencia al fármaco, disartria, euforia, reacción extrapiramidal, fatiga, hipotermia, deterioro de la memoria, apnea del sueño (exacerbación), ideación suicida, vértigo, síndrome de abstinencia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Clozapina:** Marcada sedación, excesiva salivación, ataxia, hipotensión, delirio, paro respiratorio.
- **Depresores de sistema nervioso central:** Efectos aditivos sobre sistema nervioso central.

- **Haloperidol:** Apnea, coma, bradicardia, arritmia, paro cardiaco y muerte.
- **Loxapina:** Depresión respiratoria, estupor, y/o hipotensión, han sido reportados en raras ocasiones.
- **Agonistas opiáceos y agonistas parciales:** Riesgo de profunda sedación, depresión respiratoria, coma, o muerte.
- **Escopolamina:** Posible incremento de la sedación, alucinaciones y comportamiento irracional.
- **Valproato:** Disminución del aclaramiento e incremento de la concentración plasmática de Lorazepam, posiblemente debido a la inhibición de la glucuronidación.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Glaucoma agudo de ángulo cerrado.

AGENTES GASTROINTESTINALES, ANTIÁCIDOS Y ANTAGONISTAS DE RECEPTOR H_2

Famotidina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-32-0695. Famotidina 40 mg. Tableta o Famotidina 40 mg. Tableta recubierta con film

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Puede ser administrado con o sin alimentos; la administración con alimentos puede aumentar ligeramente la biodisponibilidad.
- Los antiácidos pueden ser utilizados según sea necesario para alivio del dolor.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (oral):

- **Úlcera duodenal:**
  - **Tratamiento de úlcera activa:** 40 mg una vez al día (hora sueño) o 20 mg dos veces al día.
    Ocasionalmente puede ser necesario continuar terapia a dosis completas por más de 6 – 8 semanas.

  - **Mantenimiento de la cicatrización de la úlcera duodenal:** 20 mg una vez al día (hora sueño).

- **Úlcera gástrica:** 40 mg día (a la hora sueño) por hasta 8 semanas. La cicatrización completa de la úlcera gástrica usualmente ocurre dentro de las 8 semanas de tratamiento. La seguridad y eficacia del tratamiento por más de 8 semanas no ha sido establecido.

- **Condiciones hipersecretoras patológicas gastrointestinales, tales como Síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica, o adenoma endocrino múltiple:** 20 mg cada 6 horas. Puede ser necesario la administración de dosis altas en forma más frecuente; ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia y continuar todo el tiempo que sea necesario.
  - 20 – 160 mg cada 6 horas generalmente ha sido necesario para mantener la secreción de ácido gástrico basal en < 10 mEq/horas.
  - Hasta 160 mg cada 6 horas, o 800 mg día en dosis divididas, se ha utilizado en enfermedades graves.

- **Profilaxis por úlcera inducida por AINEs:** 40 mg dos veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Incompletamente absorbido.
- ***Biodisponibilidad*:** 40 – 50%. Los alimentos pueden ligeramente aumentar la biodisponibilidad.
- ***Inicio de la acción:*** La inhibición de ácido gástrico ocurre dentro de 1 hora después de la administración oral. La inhibición pico dentro 1 – 4 horas seguido de la administración oral.
- ***Duración:***
  - Inhibición dependiente de la dosis de la secreción de ácido gástrico.
  - La inhibición de la secreción basal y nocturna para 10 – 12 horas después de una dosis única de 20 mg o 40 mg.
  - La inhibición de la secreción estimulada por el alimento generalmente persiste por 8 – 10 horas después de la administración en la mañana, pero puede disiparse dentro 6 – 8 horas después de una dosis oral de 20 mg en algunos pacientes.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuida, las concentraciones son más altas en riñón, hígado, páncreas y glándula submandibular. Se distribuye en leche materna. Se desconoce si en humanos cruza la placenta.
- ***Unión* a proteínas:** 15 – 20%.
- ***TCmax*:** ~1 a 3 horas.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado en el hígado a famotidina S-óxido inactiva (S-famotidina). Metabolismo de primer paso es mínimo.
  Hay variaciones interindividuales en el metabolismo y la excreción.
- ***Vida media*:** 2.5 – 4 horas (adultos).
- ***Excreción*:** Principalmente en orina; 25 – 30% como fármaco sin cambio dentro de 24 horas después de la administración oral. Pequeñas fracciones de la dosis administrada vía oral son excretadas en orina como famotidina S-óxido. El remante de la dosis oral es eliminado en heces.
  Hay variaciones interindividuales en el metabolismo y la excreción.

— **Precauciones**

- El uso crónico puede enmascarar la presencia de malignidades gástricas o neoplasias. Se recomienda la valoración periódica con endoscopía en pacientes con tratamiento crónico.
- Cambios en el electrocardiograma: Prolongación del intervalo QT en pacientes con insuficiencia renal moderado a severo.
- Deficiencia de vitamina B-12: Tratamiento prolongado (≥ 2 años) puede guiar a malabsorción de vitamina B-12 y subsecuente deficiencia. La magnitud de la

deficiencia está relacionada a la dosis y la asociación es más fuerte en mujeres y las más jóvenes (< 30 años); la prevalencia es disminuida después de suspender el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:**
  - **Úlcera duodenal activa:**
    - **Clcr 30 a 60 mL/minuto:** dosis máxima 20 mg una vez al día o 40 mg día por medio.
    - **Clcr < 30 mL/minuto:** dosis máxima: 20 mg día por medio o 10 mg una vez al día.
  - **Úlcera duodenal, mantenimiento:**
    - **Clcr 30 a 60 mL/minuto:** Dosis máxima: 20 mg día por medio o 10 mg una vez al día.
    - **Clcr < 30 mL/minuto:** Dosis máxima: 10 mg día por medio.

  - **Úlcera gástrica:**
    - **Clcr 30 a 60 mL/minuto:** Dosis máxima: 20 mg día o 40 mg día por medio.
    - **Clcr < 30 mL/minuto:** Dosis máxima: 20 mg día por medio o 10 mg una vez al día.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Suspenda la lactancia o la famotidina.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** bloqueo atrio-ventricular, arritmia cardiaca, enrojecimiento, palpitaciones
- ***Dermatológico*:** acné vulgar, alopecia, prurito, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:**
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, estreñimiento, anorexia, náusea, vómito, xerostomía.
- ***Genitourinario*:** Disminución de la libido.
- ***Hematológico*:** agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia
- ***Hepático*:** Ictericia colestática, hepatitis, incremento en las enzimas hepáticas,
- ***Neuromuscular y esquelético*:** artralgia, calambres musculares, dolor musculoesquelético, parestesia
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, angioedema,
- ***Respiratorio*:** broncoespasmo

- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, mareo, ansiedad, astenia, confusión, depresión, somnolencia, fatiga, alucinaciones, insomnio,
- ***Misceláneo*:** fiebre.

— **Interacciones**

Famotidina no parece inhibir el metabolismo de los fármacos por isoenzimas hepáticas CYP.

Efecto disminuido

- **Antiácidos:** Parecen causar una ligera disminución de la biodisponibilidad, pero no es clínicamente importante.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la famotidina o a otros antagonistas de histamina H2 (Ejemplo: cimetidina, ranitidina).

Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio con simeticona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-32-0890. Aluminio hidróxido 200 mg y Magnesio hidróxido 150 a 200 mg con Simeticona 25 mg. Tableta masticable con sabor agradable.
- 1-10-32-7070. Aluminio hidróxido y Magnesio Hidróxido. F.E.U. Fórmula ***. Envase con 225 mL o 500 mL.
  - Fórmula ***
    - Aluminio hidróxido 4.7% a 6.1% P/P (con equivalencia en mg/15 mL).
    - Magnesio hidróxido 1.4% a 2.2% P/P (con equivalencia en mg/15 mL).

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-32-0890. Oral (tableta masticable).
- 1-10-32-7070. Oral.

— **Administración:**
- Se recomienda administrar 1 hora después de los alimentos o entre los alimentos.
- **Tableta masticable**: Mastique bien antes de tragar y siga con un vaso lleno de agua.
- **Suspensión**: Agitar bien previo a su uso.
- Las suspensiones orales se solubilizan más rápida y efectivamente que las tabletas masticables; reserve las tabletas masticables orales para uso crónico en pacientes que rechazan las suspensiones orales debido a inconvenientes o sabor desagradable

— **Indicaciones y dosificación:**

La dosis y frecuencia de administración depende de la velocidad de secreción de ácido del estómago, tiempo de vaciado gástrico y el trastorno a ser tratado.

Pediatría (oral):

Tabletas masticables

- **Antiácido/antigas: Tabletas masticables (Aluminio hidróxido 200 mg y Magnesio hidróxido 150 a 200 mg con Simeticona 25 mg):**
  - **Niños ≥ 12 años:** Usualmente**,** 1 a 4 tabletas 4 veces al día.

Adultos (oral)

Suspensión oral

- **Úlcera péptica**
  - **Terapia adjunta:** como suplemento para el alivio del dolor por úlcera, 40 – 80 mEq capacidad de neutralización de ácido según sea necesario
  - **Tratamiento: *Actualmente se prefieren otras terapias para el tratamiento de las úlceras pépticas activas***.
    - Si los antiácidos son utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas, regímenes a dosis altas han sido empleadas para la curación de las úlceras 80 – 160 mEq capacidad de neutralización de ácido, administrada 1 y 3 horas después de los alimentos y a la hora sueño.
    - Dosis adicionales de antiácidos pueden ser administradas para aliviar el dolor de la úlcera que ocurre entre dosis regularmente programadas.
    - En pacientes con úlcera duodenal, los antiácidos usualmente son administrados dentro de 4 – 6 semanas. Si los síntomas recurren, los antiácidos pueden ser administrados 1 – 3 horas después de las comidas y a la hora sueño por 1 semana y, si el dolor es aliviado, menos frecuentemente por un adicional de 1 – 2 semanas.
    - En pacientes con úlceras gástricas, los antiácidos se administran hasta que se complete la curación.

- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** Para el alivio de la acidez, inicialmente se ha recomendado emplear régimen 40 – 80 mEq capacidad de neutralización de ácido según sea necesario. Si se requiere, las dosis pueden ser tituladas a horarios regulares tales como 40 – 80 mEq capacidad de neutralización de ácido administrado después de los alimentos y a la hora sueño.

Tabletas masticables

- **Antiácido/antigas: Tabletas masticables (Aluminio hidróxido 200 mg y Magnesio hidróxido 150 a 200 mg con Simeticona 25 mg):** Usualmente**,** 1 a 4 tabletas 4 veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Duración:*** Depende del tiempo de vaciado gástrico. En estado de ayuno: 20 -60 minutos; 1 hora después de los alimentos: podría estar hasta 3 horas.
- ***Hidróxido de aluminio:*** es lentamente solubilizado en el estómago y reacción con el ácido clorhídrico para formar cloruro de aluminio y agua. Cerca del 17 – 30% del cloruro de aluminio formado es absorbido y rápidamente excretado por los riñones en pacientes con función renal normal. En el intestino delgado, el cloruro de aluminio rápidamente es convertido a insoluble. Los antiácidos conteniendo aluminio (excepto fosfato de aluminio) también se combinan con el fosfato de la diete en el

intestino formando fosfato de aluminio no absorbible e insoluble el cual es excretado en heces.

- ***Hidróxido de magnesio:*** rápidamente reacciona con al ácido clorhídrico para formar cloruro de magnesio y agua. Aproximadamente 15 – 30% de cloruro de magnesio formado es absorbido y rápidamente excretado en riñones en pacientes con función renal normal. Cualquier hidróxido de magnesio que no es convertido a cloruro de magnesio en el estómago es presumiblemente y subsecuentemente cambiado en el intestino delgado a soluble, pero sales pobremente absorbidas.

— **Precauciones**

- **Hipofosfatemia**: Terapia prolongada con antiácidos puede resultar en hipofosfatemia; el aluminio en las formulaciones de antiácidos puede formar complejos insolubles con fosfato guiando a una disminución de la absorción de fosfato en el tracto gastrointestinal. En raras ocasiones, hipofosfatemia severa puede guiar a anorexia, debilidad muscular, malestar u osteomalacia.
- **Insuficiencia renal:** Hipermagnesemia o intoxicación por aluminio se puede presentar en pacientes con insuficiencia renal, particularmente con el uso prolongado. Intoxicación con aluminio puede guiar a osteomalacia o encefalopatía dialítica.
- **Interacciones fármaco-fármaco:** Interacciones potencialmente significativas pueden existir, requiriendo ajuste de la dosis y frecuencia de administración.

— **Insuficiencia renal:**

- Antiácidos conteniendo aluminio: La administración a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal puede resultar en hiperaluminemia debido a que pequeñas cantidades son absorbidas desde el tracto gastrointestinal y la excreción de aluminio se ve disminuida en pacientes con falla renal. La acumulación de aluminio en el sistema nervioso central podría ser la causa de encefalopatía dialítica; mientras que la acumulación de aluminio en los huesos puede resultar en o empeorar la osteomalacia dialítica.
- Los antiácidos conteniendo magnesio: En pacientes con insuficiencia renal severa, hipermagnesemia es caracterizada por hipotensión, náusea, vómito, cambios en el electrocardiograma, depresión mental o respiratoria y coma. No administrar en pacientes con falla renal, y antiácidos conteniendo más de 50 mEq de magnesio en la dosis diaria recomendada deben ser utilizados con precaución.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento, motilidad gastrointestinal disminuida, impactación fecal, hemorroides, calambres en estómago, sabor desagradable, decoloración fecal (motas blancas), náusea, vómito.
- ***Renal*:** Retención de fluidos.
- ***Otros*:** Deshidratación, hipomagnesemia, hipofosfatemia.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- **Clordiazepóxido:** Posible disminución de la absorción de clordiazepóxido con preparaciones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.
- **Diazepam:** Posible disminución de la absorción de diazepam con hidróxido de aluminio.
- **Digoxina:** Posible disminución de la absorción de digoxina.
- **Indometacina:** Posible disminución de la absorción de indometacina.
- **Sales de hierro:** Posible disminución de la absorción de las sales de hierro.
- **Tetraciclina:** Posible disminución de la absorción de tetraciclina.

— **Contraindicaciones**

- Ascitis.
- Colostomía.
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Diveticulitis.
- Impactación fecal.
- Obstrucción gastrointestinal.
- Insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad hepática.
- Hipermagnesemia.
- Hipofosfatemia.
- Enfermedad renal.
- Colitis ulcerativa.

Metoclopramida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-32-1180. Metoclopramida base 10 mg (como hidrocloruro). Tableta
- 1-10-32-4300. Metoclopramida hidrocloruro 10 mg. Solución inyectable. Ampolla con 2 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-32-1180. Oral.
- 1-10-32-4300. Intramuscular, intravenosa, infusión intravenosa.

— **Administración:**

- **Inyección intravenosa directa**: utilizar sin dilución adicional.
- **Si la dosis es > 10 mg:** diluir en 50 mL de una solución intravenosa compatible.
- **Infusión intravenosa:** los fabricantes recomiendan diluir en 50 mL de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0.9%. El **cloruro de sodio 0.9% es la solución preferida para dilución**, debido a que la metoclopramida hidrocloruro **es más estable** en esta solución.

- **Velocidad de administración:**
  - **Inyección intravenosa directa:** Administrar cada 10 mg lentamente durante 1 – 2 minutos. La inyección intravenosa rápida puede causar sentimientos de ansiedad e inquietud transitorios, seguido de somnolencia.

— **Indicaciones y dosificación:**
- ***Con base en la directriz del Ministerio de Salud, la metoclopramida está contraindicada en menores de 1 año y no se recomienda usarla en la población menor de 18 años***.
- Disponible como metoclopramida hidrocloruro, las dosis son expresadas en términos de metoclopramida.

Adultos
- **Reflujo gastroesofágico:**
  - **Oral:** Usualmente, 10 mg hasta 4 veces al día (30 minutos antes de cada comida y a la hora sueño) por 4 – 12 semanas, dependiendo de los síntomas y la respuesta. Pacientes sensibles a los efectos terapéuticos y/o efectos adversos de la metoclopramida, pueden requerir dosis menores.
    - Síntomas intermitentes o síntomas en específicos momentos en el día, una dosis de 20 mg antes de la situación provocadora puede ser preferida a la administración diaria de dosis múltiples.

- **Gastroparesia diabética:**
  - **Oral:** 10 mg 4 veces al día, administrado 30 minutos antes de las comidas y a la hora sueño. Continuar por 2 – 8 semanas, dependiendo de la respuesta y la probabilidad de un bienestar continuo si se suspende el fármaco. Reinstituir a la recurrencia de los síntomas.
  - **Intravenoso:** Si los síntomas son severos o la vía oral no es posible, 10 mg 4 veces al día, administrado 30 minutos antes de los alimentos y a la hora sueño. Puede requerirse el uso continuo por hasta 10 días hasta que los síntomas disminuyan lo suficiente como para permitir la administración oral; sin embargo, se debe evaluar los riesgos y beneficios antes de continuar la terapia.
  - **Intramuscular:** Si los síntomas son severos o la vía oral no es posible, 10 mg 4 veces al día, administrado 30 minutos antes de los alimentos y a la hora sueño. Puede requerirse el uso continuo por hasta 10 días hasta que los síntomas disminuyan lo suficiente como para permitir la administración oral. Sin embargo, evalúe de previo los riesgos y beneficios.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la administración oral, rápidamente y casi completamente absorbida.
- ***Biodisponibilidad*:** 30 – 100% de la dosis oral, alcanza la circulación sistémica como metoclopramida sin cambio.
- ***Distribución*:** Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 13 – 30% (principalmente albúmina).
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Mínimamente metabolizado, se desconoce si el metabolito principal encontrado en orina es activo.
- ***Vida media:*** Bifásica; vida media en fase terminal 2.5 – 6 horas en adultos. Vida media de eliminación: 4.1 – 4.5 horas en niños.
- ***Excreción*:** Orina (85%) como fármaco sin cambio y metabolitos y también en heces (cerca 5%).
  Mínimamente removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

— **Precauciones**

- **Discinesia tardía:** un síndrome de movimientos potencialmente discinéticos, involuntarios, irreversibles que involucran lengua, cara, boca, mandíbula y algunas veces tronco y/o extremidades.
- **Síntomas extrapiramidales:** especialmente en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años o con altas dosis (Ejemplo: dosis intravenosas para profilaxis de náusea y vómito inducido por quimioterapia).

Comúnmente manifestado por reacciones distónicas agudas o acatisia, estridor y disnea (posiblemente debido a laringoespasmo) reportado en raras ocasiones.

- **Hipertensión:** Posiblemente incremento en las catecolaminas circulantes en pacientes hipertensos; use con precaución en esos pacientes.
- **Pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa:** El azul de metileno no está recomendado para el tratamiento de metahemoglobinemia inducida por metoclopramida en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- **Síntomas parkinsonianos:** (Ejemplo, tremor, rigidez, bradiquinesia, aquinesia) ocurre en raramente, pueden ser asociados con dosis usuales o excesivas de metoclopramida o función renal disminuida.
  Posible exacerbación de síntomas parkinsonianos utilice con precaución, como mucho, en pacientes con síndrome parkinsoniano.
  Los síntomas generalmente disminuyen dentro de 2 – 3 meses después de suspender el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** Modificar la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.

- **Clcr < 40 mL/minuto**: los fabricantes recomiendan una dosis inicial de aproximadamente 50% de la dosis usual. Subsecuentemente, aumente o disminuya la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Utilice con precaución en mujeres en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Bloqueo atrioventricular, bradicardia, bochornos (seguido de altas dosis vía intravenosa), hipertensión, hipotensión, taquicardia supraventricular.
- ***Dermatológico*:** brote en piel, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** amenorrea, retención de fluidos, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia, porfiria.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea (4% - 6%), vómito (1% a 2%), diarrea.
- ***Genitourinario*:** Impotencia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, leucopenia, metahemoglobinemia, neutropenia.
- ***Hepático*:** Hepatotoxicidad (raro).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Laringoespasmo (raro).
- ***Oftálmico:*** Trastorno visual.

- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Angioedema (raro), reacción hipersensibilidad.
- ***Respiratorio*****:** Broncoespasmo, edema laríngeo (raro).
- ***Sistema nervioso central*****:** Somnolencia (relacionado a la dosis), inquietud, fatiga, cefalea, mareo, somnolencia, acatisia, confusión, depresión, enfermedad de Parkinson inducida por fármaco, insomnio, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno (raro).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Acetaminofén:** Posiblemente aumento en la velocidad y la extensión de la absorción.
- **Agentes colinérgicos:** Potenciqan los efectos de la metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.

Efecto disminuido

- **Agentes anticolinérgicos (Ejemplo: atropina):** Posible antagonismo de los efectos de la metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.

— **Contraindicaciones**

- Feocromocitoma (debido al potencial de crisis hipertensivas).
- Hemorragia gastrointestinal
- Hipersensibilidad a metoclopramida.
- Historia de trastornos convulsivos.
- Intolerancia a la metoclopramida.
- Obstrucción mecánica o perforación u otras situaciones en las cuales la estimulación de la motilidad podría ser peligrosa.
- Terapia concomitante con fármacos que caudas reacciones extrapiramidales (Ejemplo: fenotiazinas, butirofenonas).

ANTIDIARRÉICOS Y LAXANTES

Aceite mineral (oral)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-33-7360. Aceite mineral para uso oral. Envase con 110 mL a 120 mL. Líquido aceitoso, incoloro, transparente.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**

- No administrar el aceite mineral con alimentos.
- No administrar el aceite mineral a l ahora de acostarse debido al riesgo potencial de aspiración del aceite mineral, lo cual puede resultar en neumonitis lipoidea.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (vía oral)

- **Desimpactación (refiérase a DFE-AMTC-0050-01-2018 para tratamiento de apoyo):**

  - **> 3 años:** 15 – 30 mL/año de edad/día máximo 240 mL vía oral por 3-4 días. Continuar el uso con dosis de 1-3 mL/kg/d hasta la valoración por el médico especialista.

    El uso de aceite mineral está contraindicado en pacientes con alto riesgo de broncoaspiración (ej. reflujo gastroesofágico patológico, epilepsia refractaria, enfermedad neurológica progresiva o no progresiva).

Adultos (vía oral)

- **Estreñimiento:** 15 – 45 mL día, administrado como una dosis única (mínimo de 15 mL) o en dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción:*** Mínima absorción, seguido de la administración oral.
- ***Inicio de la acción*****:** Oral: 6 a 8 horas.
- ***Distribución*****:** En mucosa intestinal, hígado, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos
- ***Excreción*****:** Heces.

— **Precauciones**
  - **Aspiración**: Cuando el aceite mineral es administrado vía oral, posible aspiración y neumonitis lipoidea. El riesgo de aspiración se incrementa en niños pequeños, pacientes geriátricos o debilitados.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Reacciones adversas**

  - ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, diarrea, náusea, vómito.

— **Interacciones**

Efecto disminuido
- **Vitaminas liposolubles (Ejemplo vitaminas A, D, E y K):** Posible deterioro en la absorción de las vitaminas liposolubles con el uso crónico de aceite mineral.
- **Caroteno:** Deterioro en la absorción.
- **Digoxina:** Deterioro en la absorción.
- **Anticonceptivos orales:** Deterioro en la absorción.

Otros:
- **Anticoagulantes orales (warfarina):**
  - Posible disminución de la absorción de vitamina K; efecto anticoagulante aumentado.
  - Posible disminución de la absorción de warfarina.

— **Contraindicaciones**
- Pacientes postrados en cama, geriátricos, debilitados o embarazadas.
- Pacientes con disfagia (Ejemplo: retención esofágica o gástrica, disfagia o hernia hiatal).
- Apendicitis o sangrado rectal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a aceite mineral.

Bisacodilo

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-33-2480. Bisacodilo 10 mg. Supositorios de 1 g o 2 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Rectal.

— **Administración:**

- Administrar vía rectal: Retire el envoltorio e inserte bien el supositorio en el recto, primero con el extremo puntiagudo, y conserve durante al menos 15-20 minutos si es posible

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría (vía rectal, supositorios):

- **Estreñimiento:**
  (No utilizar durante el periodo neonatal)

  - **Niños < 2 años:** Una dosis única 5 mg al día.
  - **Niños 2 – 11 años:** Una dosis única de 5 o 10 mg al día.
  - **Niños ≥ 12 años:** Una dosis única de 10 mg al día.

Adultos (rectal, supositorios):
- **Estreñimiento:** Una dosis única de 10 mg (1 supositorio) al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rectal: < 5%.
- ***Inició de la acción:*** El bisacodilo administrado vía rectal produce evacuación del colón dentro 15 minutos a 1 hora.
- ***Distribución*:** Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 99%.
  - ***Poblaciones especiales:*** Pacientes con insuficiencia renal, posiblemente la farmacocinética y la unión a proteínas esté alterada.

- ***Metabolismo*:** El bisacodilo que se absorbe se metaboliza a un metabolito activo (BHPM) en el colon; el BHPM es luego convertido en el hígado a una sal glucurónido.
- ***Vida media del metabolito activo (BHPM)*:** ~ 8 horas.
- ***Excreción*:** El bisacodilo que se absorbe es excretado en orina.

— **Precauciones**

- **Dependencia laxante.**
  - Formación de hábitos.
  - Toxicidad potencialmente grave con el uso crónico.

- **Uso crónico o sobredosis.**
  - El uso crónico o la sobredosis pueden producir diarrea persistente, hipocalemia, pérdida de factores nutricionales esenciales y deshidratación.
  - La dependencia de laxantes, el estreñimiento crónico y la pérdida de la función intestinal normal pueden ocurrir durante el uso a largo plazo.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.

— **Lactancia:** Puede ser distribuido en leche materna pero usualmente en cantidades insuficientes para producir un efecto laxante.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** <1%: calambres abdominales (leve), trastornos en los electrolitos (acidosis metabólica o alcalosis, hipocalcemia), náusea, irritación rectal (ardor), vértigo, vómito.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- **Absorción de medicamentos a nivel gastrointestinal:** Al incrementarse la motilidad intestinal, puede potencialmente disminuir el tiempo de tránsito de los medicamentos administrados concomitantemente vía oral y por tanto, disminuir su absorción.

— **Contraindicaciones**

- Dolor agudo abdominal, náusea, vómito u otros síntomas de apendicitis o dolor abdominal no diagnosticado o sangrado rectal.
- Obstrucción intestinal.

Glicerina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-33-2560. Glicerol de 1 g a 1.5 g. Supositorio. Como glicerina solidificada con estearato de sodio.
- 1-10-33-2570. Glicerol de 2 g a 2.6 g. Supositorio. Como glicerina solidificada con estearato de sodio.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Rectal**.**

— **Sinónimo:** Glicerol.

— **Administración:**
- **Rectal:** Se introduce el supositorio profundamente en el recto y se reprime la evacuación lo máximo posible con el fin de que el medicamento pueda ejercer su acción.

— **Indicaciones y dosificación:**
Se recomienda limitar el tratamiento a un máximo de 1 semana.

Pediatría (vía rectal):
- **Estreñimiento:**
  - **Niños 2 a 5 años:** 1 supositorio pediátrico (supositorio 1 – 1.5 g) una vez al día según sea necesario.
  - **Niños ≥ 6 años y adolescentes:** 1 supositorio de adultos (supositorio 2 – 2.6 g) una vez al día según sea necesario.

Adulto (vía rectal):
- **Estreñimiento:** Un supositorio de adulto (supositorio 2 – 2.6 g) una vez al día según sea necesario.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rectal: Pobremente absorbido.
- ***Inicio de la acción:*** Estreñimiento: supositorio: 15 a 30 minutos.

— **Precauciones**
  - Si aparece sangre en heces o irritación rectal, o no mejoran los hábitos intestinales, debe interrumpirse el tratamiento y reevaluar la situación clínica.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Los supositorios de glicerina generalmente su uso es considerado aceptable durante el embarazo. Se admite su uso porque apenas se absorbe por vía rectal.

— **Lactancia:** Se admite su uso porque apenas se absorbe por vía rectal.

— **Reacciones adversas**

  - ***Gastrointestinal*:** Calambres, irritación rectal, tenesmos.
  - ***Local*:** Puede producir molestias locales, como irritación, escozor o picor anal. Si aparece

— **Contraindicaciones**
  - Síntomas de apendicitis (náuseas, vómitos o dolor abdominal).
  - Obstrucción intestinal.
  - Patología inflamatoria intestinal aguda o en general cualquier causa de dolor abdominal no diagnosticado.
  - Crisis hemorroidal aguda.
  - Colitis hemorrágica.

Hidróxido de magnesio

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-33-7180. Hidróxido de magnesio. F.E.U 7.0% a 8.5%. Suspensión oral. Fórmula. Envase con 120 mL a 180 mL. Con sabor agradable.

— **Sinónimo:** Leche de magnesia. F.E.U.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Agitar bien antes de usar. Todas las dosis deben ser seguidas por 8 onzas (~ 240 mL) de agua.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría
- **Estreñimiento ocasional (vía oral):**
  - **Niños 2 a < 6 años:** 0.4 – 1.2 g día administrados como una dosis única (preferiblemente a la hora de acostarse) o en dosis divididas. Dosis máxima 1.2 g/día.
  - **Niños 6 a < 12 años:** 1.2 – 2.4 g día administrados como una dosis única (preferiblemente a la hora de acostarse) o en dosis divididas. Dosis máxima 2.4 g día.
  - **Niños ≥ 12 años:** 2.4 – 4.8 g día administrados como una dosis única (preferiblemente a la hora de acostarse) o en dosis divididas. Dosis máxima 4.8 g día.

Adultos
- **Estreñimiento ocasional (vía oral):** 2.4 – 4.8 g día administrados como una dosis única (preferiblemente a la hora de acostarse) o en dosis divididas. Dosis máxima 4.8 g día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Oral: hasta 30 %.
- ***Inicio de la acción*:** Efecto laxante: 30 minutos a 6 horas

- ***Excreción*:** Orina (hasta 30% como iones de magnesio absorbidos); heces (como fármaco sin absorber).

— **Precauciones**
- Utilice con extrema precaución en pacientes con miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares.
- Utilice con precaución en pacientes con daño renal; acumulación de magnesio que pueda conllevar a intoxicación.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal severa no deben recibir magnesio debido a toxicidad por acumulación. Pacientes con Clcr $<$ 30 mL/minuto, los niveles de magnesio sérico deben ser monitoreados.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** El magnesio cruza la placenta; las concentraciones séricas en el feto son similares a las de la madre.

— **Lactancia:** El hidróxido de magnesio es considerado compatible con la lactancia materna cuando es utilizado a las dosis recomendados; vigilar al lactante en busca de efectos adversos (OMS 2002).

— **Reacciones adversas**

- ***Endocrino* y metabólico:** Deshidratación, hipermagnesemia
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, náusea, vómito, calambres abdominales, sabor a tiza.
- ***Renal*:** Diuresis

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Alcohol:** Posible aumento en el riesgo de convulsiones en pacientes con síndrome de abstinencia a alcohol.
- **Benzodiazepinas:** Posible aumento en el riesgo de convulsiones en pacientes con síndrome de abstinencia a benzodiazepinas.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** Incremento en el riesgo de deshidratación, hipovolemia o nefropatía aguda por fosfato.
- **Diuréticos:** Incremento en el riesgo de deshidratación y nefropatía aguda por fosfato.

- **Laxantes o purgantes:** Posible efecto aditivo.
- **Litio:** Incremento en el riesgo de deshidratación, hipovolemia y trastornos en los electrolitos.
- **AINEs:** Incremento en el riesgo de deshidratación, hipovolemia y nefropatía aguda por fosfato.
- **Laxantes suavizantes de heces (Ejemplo: docusato):** Aumento en la tasa de absorción del aceite mineral.
- **Antidepresivos tricíclicos:** Posible aumento del riesgo de convulsiones.

Otros

- **Antibióticos:** Posible retraso o disminución en la absorción desde el tracto gastrointestinal.
- **Anticonvulsivantes:** Posible retraso o disminución en la absorción desde el tracto gastrointestinal.

— **Contraindicaciones**

- Dolor abdominal agudo, náusea, vómito u otros síntomas de apendicitis o dolor abdominal no diagnosticado.
- Cambio repentino en los hábitos intestinales que dura más de 14 días.
- Dieta restringida de magnesio.

Psyllium hidrofílico muciloide

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-33-7230. Psyllium hidrofílico muciloide 49.70 g y hasta 50.30 g de excipientes incluyendo como edulcorantes a la sacarosa o dextrosa, con o sin saborizante, con o sin color. Polvo granulado. Envase con 200 g.
  El psyllium hidrofílico muciloide con excipiente debe ir acompañado de una medida dosificadora con dos marcas correspondientes a las medidas de 7 g y de 3.4 g del granulado. Se recomienda comprobar en el etiquetado la cantidad de psyllium por unidad de medida en el producto disponible.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Mezclar polvo granulado (la dosis) con un vaso lleno (240 ml) de agua o zumo u otro líquido frío antes de la administración. Revuelva rápidamente y administre rápidamente.
- Separar la dosis por al menos dos horas de cualquier otro medicamento que esté tomando.

— **Indicaciones y dosificación:**

- La dosis se expresa en términos de psyllium hidrofílico muciloide.
- Usar la medida dosificadora que tiene marca de 7 g para medir el polvo granulado total que equivale a 3.4 g de psyllium.
- Usar la medida dosificadora que tiene marca de 3.4 g para medir el polvo granulado total que equivale a 1.69 g de psyllium.
- Las dosis de psyllium deben aumentarse gradualmente para que se efectúe junto con los cambios en la ingesta dietética.

Pediatría (vía oral):

- **Estreñimiento: 1.25 – 10.5 por día, en dosis divididas (Máximo:**
  - **Niños 6 - 11 años:** 1.25 g a 15 g por día, administrado en 1 a 3 dosis divididas. (Máximo 15 g/día).
  - **Niños ≥ 12 años:** 2.5 g a 30 g por día, administrado en 1 a 3 dosis divididas. (Máximo 30 g/día).

Adultos (vía oral):

- **Estreñimiento:** Psyllium: 2.5 a 30 g por día en dosis divididas.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:** Alivio del estreñimiento: 12 – 72 horas.
- ***Absorción*:** Ninguna; según se informa, pequeñas cantidades de extractos de granos presentes en la preparación se han absorbido después de la hidrólisis colónica

— **Precauciones**
- Enfermedad coronaria: para reducir el riesgo de enfermedad coronaria, la fibra soluble del psyllium debe usarse junto con una dieta baja en grasas saturadas y colesterol.
- Enfermedad gastrointestinal: usar con precaución en pacientes con estenosis esofágica, úlceras, estenosis o adherencias intestinales o dificultad para tragar.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.
El psyllium no es absorbido sistémicamente. Cuando es administrado con fluidos adecuados, el uso es considerado seguro para el tratamiento de la constipación ocasional durante el embarazo.

— **Lactancia:** Compatible con la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, constipación, diarrea, obstrucción esofágica, obstrucción intestinal.
- ***Hipersensibilidad:*** Anafilaxia (ajo inhalación en individuos susceptibles).
- ***Oftálmico:*** Conjuntivitis alérgica (Rinoconjuntivitis)***.***

— **Interacciones**
No se conocen interacciones significativas. Psyllium puede interferir con la absorción de ciertos fármacos orales si son administrados juntos. Se recomienda administrar los medicamentos separados del psyllium por al menos 2 horas.

— **Contraindicaciones**
  - Hipersensibilidad a psyllium.
  - Impactación fecal.
  - Obstrucción gastrointestinal.

ANTIDIARREICO

Loperamida hidrocloruro

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-33-1095. Loperamida hidrocloruro 2 mg. Tableta recubierta o cápsula

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar un reemplazo apropiado de líquidos y electrolitos según sea necesario.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como loperamida hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de su sal.

Pediatría (vía oral):
- **Nota**:
  - La loperamida no está recomendada para el manejo de la diarrea infecciosa en pacientes pediátricos. Para pacientes que son más pequeños que la edad cronológica, considere dosificar de acuerdo con el rango de peso y no por grupo de edad. Utilice la dosis más baja efectiva y durante el menor tiempo posible.
  - No exceda la dosis diaria total recomendada para las primeras 24 horas.

- **Diarrea aguda:**

EDAD (PESO)	DOSIS (INICIAL 24 HORAS)
2 – 5 años (13 a < 21 kg)	1 mg con la primera deposición diarreica seguida de 1 mg/dosis después de cada deposición diarreica; ***dosis máxima diaria: 3 mg/día.***
6 – 8 años (21 – 27 kg)	2 mg con la primera deposición diarreica seguida de 1 mg/dosis después de cada deposición diarreica; ***dosis máxima diaria: 4 mg/día.***
9 – 11 años (27.1 a 43 kg)	2 mg con la primera deposición diarreica seguida de 1 mg/dosis después de cada subsecuente deposición diarreica; ***dosis máxima diaria: 6 mg/día.***
Niños > 12 años y adolescentes	4 mg con la primera deposición diarreica seguida de 2 mg/dosis después de cada subsecuente deposición diarreica; ***dosis máxima diaria: 8 mg/día.***

Adultos (vía oral):
- **Diarrea aguda:** Inicial: 4 mg, seguido por 2 mg después de cada deposición diarreica (Máximo 16 mg/día).

- **Diarrea crónica:** Inicial: 4 mg, seguido por 2 mg después de cada deposición diarreica (Máximo 16 mg/día). La dosis debe ajustarse lentamente hacia abajo al mínimo requerido para controlar los síntomas (usual: 4 a 8 mg/día como una dosis única o en dosis divididas; máximo 16 m/día).
  Si no se observa mejoría clínica después de al menos 10 días de tratamiento con 16 mg / día, es poco probable que los síntomas se controlen con una administración adicional; El tratamiento puede continuar si la diarrea no puede controlarse adecuadamente con dieta u otra terapia.

- **Diarrea del viajero:** Inicial: 4 mg después de la primera deposición diarreica, seguido por 2 mg después de cada deposición diarreica (Máximo 16 mg/día).
- Duración del tratamiento: ≤ 48 horas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Pobre.
- ***Distribución*:** Se distribuye en leche materna en bajas concentraciones Se desconoce si cruza la placenta. Pobre penetración a cerebro.
- ***TCmax*:**
  - ***Loperamida:*** 5 horas (cápsulas) después de la administración oral.
  - ***Metabolitos de la loperamida:*** 8 horas después de la administración oral de las cápsulas.
- ***Metabolismo*:** Se produce metabolismo oxidativo, principalmente por CYP2C8 y 3A4; también pueden estar involucrados CYP2B6 y 2D6.
- ***Vida media*:** 10.8 horas (rango 9.1 – 14-4 horas) en adultos sanos recibiendo las dosis recomendadas.
  En individuos que recibieron dosis mayores a las recomendadas, se han reportado vida media alta de hasta 41 horas.
- ***Excreción*:** Fármaco sin cambio y los metabolitos son excretados principalmente en heces.

— **Precauciones**
- Evite dosis mayores a las recomendadas tanto en adultos como en niños mayores de 2 años debido al riesgo de reacciones adversas cardiacas graves.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** La loperamida puede estar presente en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** angioedema, eritema multiforme (raro), prurito, brote en piel, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrosis tóxica epidérmica (raro).
- ***Gastrointestinal*:** Estreñimiento (2% - 5%), calambres abdominales (≤3%), náusea (≤3%), distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, megacolon, íleo paralítico, vómito, xerostomía.
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo, somnolencia, fatiga.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antifúngicos (itraconazol, ketoconazol):** Itraconazol, ketoconazol: pueden incrementar las concentraciones de loperamida y el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves.
- **Gemfibrozilo:** Puede incrementar las concentraciones de loperamida y el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves.
- **Macrólidos (eritromicina, claritromicina):** Eritromicina, claritromicina: pueden incrementar las concentraciones de loperamida y el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves.
- **Quinidina:** Incrementa las concentraciones de loperamida; puede incrementar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.
- **Quinina:** Incrementa las concentraciones de loperamida; puede incrementar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.
- **Ritonavir:** Incrementa las concentraciones de loperamida; puede incrementar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Efecto disminuido

- **Saquinavir:** Disminuye las concentraciones de saquinavir con posible pérdida de la eficacia terapéutica antirretroviral.

— **Contraindicaciones**

- Uso en niños menores de 2 años.
- Hipersensibilidad a loperamida.
- Dolor abdominal en la ausencia de diarrea.
- Disentería aguda (caracterizada por sangre en heces y fiebre alta).
- Colitis ulcerativa.
- Enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos (Ejemplo: *Salmonela, Shigela, Campylobacter*).
- Colitis pseudomembranosa asociada con antibioticoterapia.

CORTICOSTEROIDES

Dexametasona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-34-0460. Dexametasona 0.5 mg. Tableta.
- 1-10-34-3420. Dexametasona fosfato 4 mg/mL. Solución inyectable. Ampolla con 1 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- **1-10-34-0460:** Oral**.**
- **1-10-34-3420:** Intramuscular, intravenosa, intraarticular, intralesional, tejidos blandos.

— **Administración:**

- **Oral**: Administrar con alimentos para prevenir molestias a nivel gastrointestinal. Administrar antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir úlcera péptica.
- **Intravenoso:** Puede administrar concentración 4 mg/mL sin diluir en un tiempo ≤ 1 minuto. La administración rápida puede estar asociada con irritación perianal (especialmente con altas dosis); considere una mayor dilución y administración mediante infusión intermitente IV durante 5 a 15 minutos.
- **Intramuscular:** administrar concentración 4 mg/mL, intramuscular profundo.
- **Intraarticular o inyección en tejido blando:** El fosfato sódico de dexametasona (una solución de acción corta) en la concentración de 4 mg / mL es la única formulación disponible para inyecciones intraarticulares o de tejidos blandos.
  - **Intraarticular**: administre en la articulación afectada utilizando solo la concentración de 4 mg / mL.
  - **Tejido blando:** administre en el tejido afectado utilizando solo la concentración de 4 mg / mL.
- **Inyección intralesional:** El fosfato sódico de dexametasona (una solución de acción corta) en la concentración de 4 mg / mL es la única formulación disponible para inyecciones intralesional.
  - **Intralesional**: administre en área afectada utilizando sola la concentración 4 mg/mL.

— **Indicaciones y dosificación:**

— **Pediatría**

- **Crup (Laringotraqueobronquitis) Lineamiento Técnico LT.GM.DDSS.110219. ATENCIONES EN URGENCIAS (cualquier nivel de atención en que se encuentre este servicio):**

  - Una dosis de dexametasona por vía intramuscular (IM) o vía oral (VO): 0.15-0.6mg/Kg máximo 10 mg; como alternativa Prednisolona VO en casos leves o moderados.

- **Edema de la vía aérea o extubación:**
  - Infantes, niños y adolescentes: oral, intramuscular, intravenoso: 0.5 mg/kg/dosis (máximo 10 mg/dosis) administrado 6 a 12 horas antes de la extubación luego cada 6 horas por 6 dosis (total dosis de dexametasona 3 mg/kg).

- ***Antiinflamatorio:***
  - **Infantes, niños y adolescentes:** oral, intramuscular, intravenoso: rango de dosis inicial: 0.02 a 0.3 mg/kg/día o 0.6 a 9 mg/m^2/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas; la dosis depende de la condición a ser tratada y la respuesta del paciente.

- **Asma: manejo de crisis moderadas a severas** (según Lineamiento Técnico LT.GM.DDSS.031218. Atención del Asma Bronquial en la edad pediátrica): Terapia de rescate, vía oral no disponible:

  Esteroides sistémicos:
  - **Dosis < 5 años:** 0.1 mg/kg vía intramuscular o intravenoso.
  - **Dosis > 5 años:** 0.1 mg/kg vía intramuscular o intravenoso

- **Reemplazo fisiológico:**
  - **Infantes, niños y adolescentes:** oral, intramuscular, intravenoso: 0.03 a 0.15 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 a 12 horas o inicial: 0.2 a 0.25 mg/m^2/día, administrado una vez al día; algunos pacientes pueden requerir 0.3 mg/m^2/día.

— **Adultos**
- **Dosis usuales en adultos:**
  - **Oral:** Usualmente, 0.75 – 6 mg diarios, dependiendo de la enfermedad a ser tratada, y usualmente dividido en 2 – 4 dosis.
  - **Intravenosa o intramuscular:** Usualmente, 0.5 – 24 mg diarios, dependiendo de la condición a ser tratada y de la respuesta del paciente.

- **Intra-articular, intrasinovial, intralesional, tejido blando:** Las dosis varían dependiendo de la localización, tamaño y grado de la inflamación: 0.2 – 6 mg, repita a intervalos de 3 días a 3 semanas si es necesario.
- **Articulaciones grandes** (Ejemplo: rodilla): 2 – 4 mg cada 2 – 3 semanas según sea necesario.
- **Articulaciones más pequeñas**: 0.8 – 1 mg repetido cada 2 – 3 semanas según sea necesario.
- **Bursa**: 2 – 3 mg cada 3 – 5 días según sea necesario.
- **Tejidos blandos:** 0.4 – 6 mg repetido según sea necesario; 0.4 – 1 mg para inflamación de la vaina del tendón y 2 – 6 mg para infiltración de tejido suave.

- **Condiciones alérgicas agudas autolimitadas o exacerbaciones agudas de trastornos alérgicos crónicos (**Intramuscular y luego oral):
  - **Día 1:** 4 – 8 mg intramuscular el primer día;
  - **Día 2 y 3:** 3 mg vía oral administrado en 2 dosis divididas
  - **Dia 4:** 1.5 mg vía oral administrado en 2 dosis divididas.
  - **Día 5 y 6:** 0.75 mg (dosis única).
  - **Día 7:** Suspender tratamiento.

- **Náusea y vómito inducido por quimioterapia del cáncer:**
  - **Prevención: intravenoso:** Usualmente 10 – 20 mg intravenoso antes de la administración de la quimioterapia. Dosis adicionales intravenoso u orales (usualmente a dosis menores a la dosis inicial) puede ser necesarias por 24 – 72 horas.

- **Exacerbación de asma** (Según Lineamiento para la atención de los pacientes adultos con exacerbaciones asmáticas para el primer nivel y en los servicios de urgencia y emergencias de la CCSS Versión: 01 . Código: L.GM.DDSS 150119):
  - **Esteroides sistémicos:** Una alternativa a la metilpredinisolona es la dexametasona 20mg IV o IM cada 24 horas.

- **Exacerbación aguda EPOC** (Lineamiento para manejo de las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en los servicios de urgencias y emergencias de la CCSS. Versión: 01. Código: L.GM.DDSS 160119):
  - **Esteroides sistémicos:** Una alternativa a la metilpredinisolona es la dexametasona 20mg IV o IM cada 24 horas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Oral: 61% a 86%.
- ***Biodisponibilidadad:*** La absorción sistémica ocurre más lentamente después de la inyección intramuscular comparada con la administración intravenosa.

- ***Inicio de la acción*:**
  - **Intravenosa**: rápido.
  - La duración de la actividad antiinflamatoria de la dexametasona aproximadamente es igual a la duración de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), cerca de 2.75 dias para una dosis única de 5 mg.
  - Trombocitopenia inmune: Oral: respuesta inicial: 2 a 14 días. Respuesta pico: 4 a 28 días.
- ***Duración***: Intravenoso: Corta.
- ***Distribución*:** Extensa. La mayoría de los glucocorticoides son removidos rápidamente de la sangre y distribuidos en músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. También aparecen en leche materna y placenta.
- ***Unión* a proteínas:** Se une débilmente a la transcortina.
- ***TCmax* suero:**
  - **Oral:** 1 a 2 horas.
  - **Intramuscular:** ~ 30 a 120 minutos
  - **Intravenoso:** 5 a 10 minutos (dexametasona libre).
- ***Metabolismo*:** Hepático por CYP3A4.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - **Infantes con peso extremadamente bajo al nacer con displasia broncopulmonar:** 9.26 +/- 3.34 horas (rango: 5.85 a 16.1 horas).
  - **Niños 4 meses a 16 años:** 4.34 +/- 4.14 horas (rango: 2.33 a 9.54 horas).
  - **Adultos**:
    - **Oral**: 4 +/- 0.9 horas.
    - **Intravenoso**: ~ 1 a 5 horas.
- ***Excreción*:** Orina (~ 10%)

— **Precauciones**

- Supresión adrenal: Puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), particularmente en niños pequeños o pacientes que reciben altas dosis por periodos prolongadas. La supresión eje HPA puede llegar a crisis adrenal. La suspensión de un corticosteroide debe realizarse en forma lenta y cuidadosa. Particular cuidado es requerido cuando los pacientes son trasladados de corticosteroides sistémicos a productos inhalados debido a la posible insuficiencia adrenal o retiro de esteroides, incluyendo un incremento en las reacciones alérgicas. Los pacientes que reciben dosis mayores a 20 mg por día de prednisona (o equivalente) pueden ser más susceptibles.
- Inmunosupresión: Uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infección secundaria, causa activación de infecciones latentes, puede enmascarar infección aguda (incluyendo infecciones por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas inactivadas
- Sarcoma de Kaposi: Tratamiento prolongado con corticosteroides ha sido asociado con el desarrollo de sarcoma de Kaposi (reporte de casos).

- Trastornos psiquiátricos: Uso de corticosteroides puede causar trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión, euforia, insomnio, cambios en la personalidad, depresión severa o manifestaciones psicóticas. Condiciones psiquiátricas existentes pueden ser exacerbadas con el uso de corticosteroides.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Los glucocorticoides son distribuidos en leche y podrían suprimir el crecimiento, interfiere con la producción de glucocorticoide endógeno, o causar otros efectos adversos en lactantes. Suspender la lactancia (en madres que toman dosis farmacológicas) debido al riesgo potencial para los lactantes.

— **Reacciones adversas**
- ***Cardiovascular*:** Bradicardia, arritmia cardiaca, falla cardiaca, cardiomegalia, shock circulatorio, edema, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica (infantes prematuros), síncope, taquicardia, tromboembolismo, tromboflebitis, vasculitis.
- ***Dermatológico*:** Acné vulgaris, dermatitis alérgica, alopecia, diaforesis, equimosis, eritema, eritema facial, fragilidad en piel, hiperpigmentación, hipertricosis, irritación piel perianal (picazón, ardor, hormigueo; después de la inyección IV), petequia, atrofia en piel, brote en piel, atrofia subcutánea, urticaria xeroderma.
- ***Endocrino* y metabólico:** Supresión adrenal, intolerancia a los carbohidratos, síndrome de Cushing, disminución a la tolerancia a la glucosa, disminución del potasio sérico, diabetes mellitus, retención de fluidos, glicosuria, supresión de crecimiento (niños), hirsutismo, supresión axis HPA, hiperglicemia, cara luna, balance de nitrógeno negativo, catabolismo proteico, redistribución de la grasa corporal, retención de sodio, ganancia de peso.
  ***Gastrointestinal*:** Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, aumento del apetito, náusea, pancreatitis, úlcera péptica, prurito anal (después de la inyección intravenosa), esofagitis ulcerativa.
- ***Genitourinario*:** Espermatogénesis defectuosa (aumentada o disminuida).
- ***Hematológico*:** Petequias, síndrome de lisis tumoral.
- ***Hepático*:** Hepatomegalia, aumento de transaminasas séricas.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Fractura ósea, artropatía tipo Charcot, miastenia, miopatía (particularmente en combinación con enfermedad neuromuscular o agentes bloqueantes neuromusculares), osteoporosis, ruptura del tendón, miopatía esteroidea, fractura por compresión vertebral.

- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción anafilactoide, anafilaxis, angioedema, hipersensibilidad
- ***Oftálmico*****:** Exoftalmos, glaucoma, incremento en la presión intraocular, catarata posterior subcapsular.
- ***Respiratorio*****:** Edema pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*****:** Depresión, labilidad emocional, euforia, cefalea, incremento en la presión intracraneal, insomnio, malestar, miastenia gravis, neuropatía, parestesia, cambios en la personalidad, convulsiones, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ketoconazol:** Incrementa las concentraciones plasmáticas de dexametasona.
- **Antibióticos macrólidos:** Incrementa las concentraciones plasmáticas de dexametasona.
- **AINEs:** Incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Efecto disminuido

- **Terapia antidiabética:** incrementa las concentraciones de glucosa sanguínea en diabetes mellitus. Puede requerir ajuste de dosis de insulina o agentes hipoglicemiantes.
- **Barbitúricos:** Disminuyen las concentraciones sanguíneas de dexametasona.
- **Carbamazepina:** Disminuye las concentraciones sanguíneas de dexametasona.
- **Efedrina:** Disminuye las concentraciones sanguíneas de dexametasona.
- **Indivanvir:** Disminuye las concentraciones sanguíneas de indinavir.
- **Fenitoína:** Disminuye las concentraciones sanguíneas de dexametasona.
- **Rifampicina:** Disminuye las concentraciones sanguíneas de dexametasona.
- **Vacunas y toxoides:** Puede causar una respuesta disminuida a toxoides y vacunas vivas o inactivadas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la dexametasona.
- Infecciones fúngicas sistémicas a, a menos que sea necesario para controlar las reacciones a los medicamentos debido a la anfotericina B.
- Administración concomitante de vacunas virus vivo en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.
- Administración intramuscular para para afecciones propensas a sangrado (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática

Hidrocortisona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-34-4100. Hidrocortisona base 100 mg (como succinato sódico de hidrocortisona). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla con 2 mL a 8 mL. Con o sin diluente adjunto. No contiene preservantes.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Intravenosa, intramusucular.

— **Administración:**

- **Reconstitución:** La hidrocortisona base (como hidrocortisona succinato sódico), debe ser reconstituida siguiendo las indicaciones del fabricante.
- **Intramuscular**: Evitar inyectar en músculo deltoide (alta incidencia de atrofia subcutánea).
- **Intravenoso**:
  - **IV bolo:** administrar sin diluir en un tiempo no menor a 30 secundos; para dosi mayores (≥ 500 mg), administrar en un tiempo no menor a 10 minutos.
  - **IV infusión intermitente:** La hidrocortisona (como succinato sódico) debe ser primeramente reconstituida. Luego proceder a diluir con una solución compatible (cloruro de sodio 0.9%, dextrosa 5% o dextrosa 5% en NaCl 0.9%) a una concentración final 0.1 – 1 mg/mL. Administrar en un tiempo sobre 20 a 30 minutos.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como hidrocortisona sodio succionado, las dosis son expresadas en términos de la hidrocortisona base.
- Las dosis dependen de la condición a ser tratada y de la respuesta del paciente.

Pediatría

El ajuste de dosis depende de la condición a ser tratada y de la respuesta del paciente. Debe utilizarse la dosis más baja posible para controlar la condición; cuando la reducción de dosis es posible, debe reducirse gradualmente.

- **Exacerbación aguda asma:**
  - **Vía oral:**
    - **Niños y adolescentes ≥ 12 años: Dosis usual** pediátrica es de 1 a 2 mg/kg/día vía oral (dosis usual en adultos: 200 mg/día), administrado en dosis divididas. Un ciclo de 3 a 5 días es suficiente. La Food and Drug Administration ha aprobado un rango de 20 a 240 mg/día vía oral, administrado en 2 a 4 dosis divididas. Titule según respuesta del paciente. Administre hidrocortisona intravenosa o intramuscular inicialmente para el tratamiento de condiciones respiratorias severas o los que están con vía aérea comprometida. Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona son los corticosteroides de escogencia, otros corticosteroides tales como hidrocortisona administrados en dosis diarias equipotentes sean igual de eficaces.

    - **Niños 6 a 11 años: Dosis usual:** 1 a 2 mg/kg/día vía oral (máximo 40 mg/día) administrado en dosis divididas. Un ciclo de 3 a 5 días es usualmente suficiente para la mayoría de los pacientes pediátricos. Titule respuesta del paciente hasta 8 mg/kg/día, administrado en dosis divididas. Administre hidrocortisona intravenosa o intramuscular inicialmente para el tratamiento de condiciones respiratorias severas o los que están con vía aérea comprometida. Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona son los corticosteroides de escogencia, otros corticosteroides tales como hidrocortisona administrados en dosis diarias equipotentes sean igual de eficaces.

  - **Vía intramuscular o intravenosa (dosis hidrocortisona succinato sódico inyección):**

    - **Infantes y niños:** 0.56 a 8 mg/kg/día o 20 a 240 mg/m^2/día intramuscular o intravenosa administrado en 3 a 4 dosis divididas, es el rango de dosis general aprobado por la Food and Drug Administration. Ajuste según la respuesta del paciente. Un ciclo de corticosteroides de 3 a 5 días es usualmente suficiente para la mayoría. Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona son los corticosteroides de escogencia, otros corticosteroides tales como hidrocortisona administrados en dosis diarias equipotentes sean igual de eficaces.

    - **Adolescentes:** 0.56 a 8 mg/kg/día o 20 a 240 mg/m^2/día intramuscular o intravenosa administrado en 3 a 4 dosis divididas, es el rango de dosis general aprobado por la Food and Drug Administration. Ajuste según la respuesta del paciente. Un ciclo de corticosteroides de 3 a 5 días es

usualmente suficiente para la mayoría. Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona son los corticosteroides de escogencia, otros corticosteroides tales como hidrocortisona administrados en dosis diarias equipotentes sean igual de eficaces.

Adultos:
Ajuste la dosis dependiendo de la condición a ser tratada y de la respuesta del paciente. Debe utilizarse la dosis más baja posible para controlar la condición; cuando la reducción de la dosis es posible, esta debe ser reducida gradualmente.

- **Exacerbación aguda asma:**
  - **Vía oral:** 200 mg administrado en dosis divididas por 5 a 7 días (Ciclos de tratamiento de 5 a 7 días produce resultados similares utilizando la misma dosis para un periodo de duración mayor [Ejemplo 10 a 14 días]). Rango de dosis 20 – 240 mg/día vía oral, administrado en 2 a 4 dosis divididas. Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona los típicamente los corticosteroides sistémicos de escogencia, otros corticosteroides tales como la hidrocortisona, administrados en dosis equipotentes diarias probablemente sean igual de eficaces. Administrar hidrocortisona IV o IM inicialmente para el tratamiento de afecciones respiratorias graves o aquellas que comprometen las vías respiratorias.

  - **Vía intramuscular o intravenosa (dosis hidrocortisona succinato sódico inyección):** 100 a 500 mg intramuscular o intravenoso. Repita dosis a intervalos de 2, 4 o 6 horas. Titule según respuesta del paciente. Una dosis usual de 200 mg/día en dosis divididas; un ciclo 5 a 7 días produce resultados similares utilizando la misma dosis para un periodo de duración mayor [Ejemplo 10 a 14 días]). Sin embargo, la prednisolona, prednisona o metilprednisolona los típicamente los corticosteroides sistémicos de escogencia para el manejo de exacerbaciones de asma moderada a severa, otros corticosteroides tales como la hidrocortisona, administrados en dosis equipotentes diarias probablemente sean igual de eficaces.

- **Antiinflamatorio o inmunosupresor:**
  - **Intramuscular, intravenoso:** Inicial 100 a 500 mg/dosis a intervalos de 2, 4, o 6 horas.
  - **Oral:** Inicial: 20 a 240 mg/día.

- **Insuficiencia adrenal, aguda (crisis adrenal):** También es requerido una reanimación adecuada con fluidos:

- **Intravenoso:** 100 mg IV (bolo) administrado inmediatamente, seguido por 25 a 75 mg intravenoso cada 6 horas o 200 mg/24 horas como infusión continua intravenosa por las primeras 24 horas. Después de las 24 horas iniciales, se puede titular la dosis gradualmente, una vez que el paciente está estable; puede reanudar la dosis de mantenimiento.

- **Insuficiencia adrenal, crónica (Ejemplo, primaria, secundaria, hiperplasia adrenal congénita clásica): Vía oral:** 15 a 25 mg/día en 2 a 3 dosis divididas. Administre la dosis más grande por la mañana al despertar, seguida de la siguiente dosis 2 horas después del almuerzo (régimen de 2 dosis) o la siguiente dosis a la hora del almuerzo, seguida de la dosis más pequeña por la tarde no más tarde de 4 a 6 horas antes de acostarse (3 dosis régimen).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la administración intramuscular, la absorción de la sal succinato sódico soluble en agua es rápida.
- ***Inicio de la acción:*** 1 hora.
- ***Duración:***
  - **Actividad antiinflamatoria:** de la hidrocortisona aproximadamente igual a la duración de la supresión del eje HPA, cerca de 1.25 – 1.5 días para una dosis única de 250 mg vía oral.
- ***Distribución*:** Mayoría de los glucocorticoides son removidos rápidamente de la sangre y distribuidos en el músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. Los glucocorticoides se distribuyen en leche materna y cruzan la placente.
- ***Unión* a proteínas:** Extensamente se unen a la transcortina (globulina fijadora de corticosteroide) y la albúmina.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado en la mayoría de los tejidos, pero principalmente en hígado a compuestos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** Después de la administración intravenosa de hidrocortisona: 1.5 – 3.5 horas.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**

- Supresión adrenal: Puede causar supresión del eje HPA, particularmente en niños pequeños o en pacientes que reciben altas dosis por periodos prolongados. El retiro del tratamiento debe realizarse lenta y cuidadosamente.
- Reacciones anafilactoides: Raros casos de reacciones anafilactoides han sido observados en pacientes recibiendo corticosteroides.
- Inmunosupresión: Uso prolongado puede aumentar la incidencia de infección secundaria, enmascarar infección aguda (incluyendo infecciones por hongos),

prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas de inactivadas o muertas. Evitar la exposición a varicela o sarampión.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Los glucocorticoides se distribuyen en leche materna podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de glucocorticoide, o causar otros efectos adversos en infantes durante la lactancia materna. Se recomienda suspender tratamiento (en madres que toman dosis farmacológicas) debido al riesgo potencial para el lactante.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Embolismo ateromatoso, bradicardia, arritmia cardiaca, falla cardiaca (especialmente en pacientes susceptibles), cardiomegalia, shock circulatorio, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica (infantes prematuros), síncope, taquicardia, tromboembolismo, tromboflebitis, vasculitis.
- ***Dermatológico*:** Acné vulgaris, dermatitis alérgica, alopecia, sensación de quemazón en la piel (especialmente en el área perianal después de la inyección intravenosa), hiperpigmentación, hipertricosis, hipopigmentación, atrofia de piel, brote en piel, urticaria, xeroderma.
- ***Endocrino* y metabólico:** Supresión adrenal, síndrome de Cushing, diabetes mellitus (latente), retención de fluidos, glicosuria, supresión de crecimiento, hirsutismo, supresión del eje HPA, hipercalcemia (asociada con cáncer), hiperglicemia (incluyendo requerimientos aumentados de insulina u agentes hipoglicemiantes orales en diabetes mellitus), hipokalemia, lipodistrofia, enfermedad menstrual (irregularidades menstruales), cara de luna, balance nitrógeno negativo, catabolismo proteico, retención de sodio, ganancia de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Distención abdominal, intolerancia carbohidratos, dispepsia, hipo, incremento en el apetito, náusea, pancreatitis, vómito.
- ***Genitourinario*:**
- ***Hematológico*:** Leucocitosis, petequias.
- ***Hepático*:** Hepatomegalia, incremento en transaminasas séricas (usualmente elevaciones leves y reversibles al suspender tratamiento).
- ***Hipersensibilidad:*** Anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad.
- ***Infección:*** Incremento en la susceptibilidad a la infección, infección.

- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artropatía tipo Charcot, osteoporosis (fractura patológica, huesos largos), ruptura de tendón (particularmente tendón de Aquiles), fractura compresión vertebral.
- ***Oftálmico:*** Catarata (subcapsular posterior), exoftalmos, glaucoma, incremento presión intraocular, retinopatía
- ***Respiratorio:*** Edema pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Depresión, labilidad emocional, euforia, cefalea, insomnio, malestar, miastenia, neuritis, neuropatía, parestesia, cambios en la personalidad, trastorno psicótico, convulsiones, hormigueo en la piel (especialmente en el área perianal después de la inyección intravenosa).
- ***Misceláneo*:** Deterioro en la curación de heridas.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **AINEs:** Incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal.
- **Ketoconazol:** Posible disminución del aclaramiento de hidrocortisona.
- **Macrólidos:** Posible disminución del aclaramiento de hidrocortisona.

Efecto disminuido

- **Barbitúricos:** Posible incremento en el aclaramiento metabólico de hidrocortisona.
- **Efedrina:** Posible aumento del aclaramiento metabólico de hidrocortisona.
- **Fenitoína:** Posible aumento del aclaramiento de hidrocortisona.
- **Rifampicina:** Posible disminución del aclaramiento de hidrocortisona.
- **Terapia antidiabética:** incremento en las concentraciones de glucosa sanguínea en diabetes mellitus.
- **Vacunas y toxoides:** Puede disminuir la respuesta a los toxoides y vacunas vivas o inactivadas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a hidrocortisona.
- Infecciones sistémicas por hongos, al menos que sea necesario para control de reacciones adversas debido a la amfotericina.
- Administración concomitante de vacunas de virus vivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.
- Administración intramuscular para afecciones propensas a sangrado (por ejemplo, púrpura trombocitopénica idiopática

Prednisolona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-34-1410. Prednisolona 1 mg. Tableta.
- 1-10-34-1420. Prednisolona 5 mg. Tableta.
- 1-10-34-1430. Prednisolona 25 mg. Tableta.
- 1-10-34-1465. Prednisolona base 15 mg/5 mL. Solución oral como jarabe, con sabor agradable. Envase con 60 mL o Prednisolona 15 mg/5 mL (como fosfato sódico). Solución oral como jarabe, con sabor agradable. Envase con 60 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral

— **Administración:**
- La dosis de la prednisolona fosfato sódico es expresada en términos de prednisolona.
- Administrar después de las comidas o con alimentos o leche para disminuir las molestias a nivel gastrointestinal.
- Considerar la terapia en días alternos para tratamiento a largo plazo. Este régimen proporciona alivio de los síntomas al tiempo que minimiza la supresión suprarrenal, el catabolismo proteico y otros efectos adversos.
- Si la terapia en días alternos es preferida, utilice únicamente corticosteroides de "acción corta" que suprimen el eje HPA $<$ 1.5 días después de una dosis única (Ejemplo prednisolona, metilprednisolona).
- Algunas condiciones (Ejemplo: artritis reumatoide, colitis ulcerativa) requieren terapia diaria con glucocorticoides debido a que los síntomas de la enfermedad subyacente no pueden controlarse mediante la terapia de días alternos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis deben basarse en la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

Pediatría (vía oral):

- **Crisis de moderada a severa. Asma bronquial, rescate:**
  - **Menores de 5 años:** 1 – 2 mg/g/día durante 3 – 5 días.
    - $<$ **2 años:** máximo 20 mg/día.
    - **3 – 5 años:** máximo 30 mg/día.
  - **Mayores de 5 años:** 1 – 2 mg/g/día durante 3 – 5 días.

- **Crup (Laringotraqueobronquitis) casos leves o moderados. ATENCIONES EN URGENCIAS (cualquier nivel de atención en que se encuentre este servicio); alternativa a dexametasona oral:**

- Una dosis de dexametasona por vía intramuscular (IM) o vía oral (VO): 0.15-0.6mg/Kg máximo 10 mg; como alternativa Prednisolona VO en casos leves o moderados.

- **Tratamiento de trastornos alérgicos incluyendo anafilaxia o reacciones anafilactoides, angioedema, edema laríngeo no infeccioso agudo, reacciones de hipersensibilidad (Ejemplo alergia a un fármaco o alimento), enfermedad del suero, urticaria, alergia perenne severa o alergia estacional, incluyendo rinitis alérgica.**
  Tratamiento urgente de condiciones severas como anafilaxia, angioedema, o reacción urticaria relacionada a transfusión:

  - **Infantes, niños y adolescentes:** 1 mg/kg (Máximo 50 mg/día). Los corticosteroides no están indicados como tratamiento inicial para anafilaxia, pero pueden ser dados como terapia adjunta después de la administración de epinefrina.

- **Para el tratamiento no emergente de hipersensibilidad o afecciones alérgicas:**

  - **Infantes, niños y adolescentes:** 5 mg/día a 60 mg/día, como una dosis única o en dosis divididas.

- **Terapia adjunta en el tratamiento de trastornos reumáticos incluyendo espondilitis anquilosante, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, también para tratamiento de episodios agudos de exacerbación de inflamación no reumática incluyendo bursitis subaguda, epicondilitis y tenosinovitis no específica aguda.**
  - **Adolescentes, niños e infantes:** 0.14 a 2 mg/kg/día o 4 a 60 mg/m^2/día vía oral administrado en 3 a 4 dosis divididas.

Adultos (oral):
Prednisolona es utilizada para:

- **Rango de dosis usual:** 5 a 60 mg/día.
- **Gota, brote agudo:** 0.5 mg/kg/día por 5 a 10 días seguidos por la interrupción.
- **Esclerosis múltiple:** Las guías de tratamiento recomiendan el uso de dosis altas vía intravenosa o metilprednisolona oral para exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.
  Vía oral: 200 mg/día por una semana seguido por 80 mg día por medio por 1 mes.

- **Tratamiento de trastornos alérgicos incluyendo anafilaxia o reacciones anafilactoides, angioedema, edema laríngeo no infeccioso agudo, reacciones de hipersensibilidad (Ejemplo alergia a un fármaco o alimento), enfermedad**

del suero, urticaria, alergia perenne severa o alergia estacional, incluyendo rinitis alérgica.
Tratamiento urgente de condiciones severas como anafilaxia, angioedema, o reacción urticaria relacionada a transfusión:

1 mg/kg vía oral (Máximo 50 mg/día). Corticosteroides no están indicados para el tratamiento inicial para anafilaxia, pero pueden ser dados como terapia adjunta después de la administración de epinefrina.

- **Para el tratamiento no emergente de hipersensibilidad o afecciones alérgicas:** 5 mg/día a 60 mg/día vía oral, como una dosis única o en dosis divididas.

- **Tratamiento de artritis psoriásica o psoriasis en placa severa:** Rango de 5 a 60 mg/día vía oral como una dosis única o en dosis divididas. Utilice la dosis más baja efectiva (usualmente menos de 7.5 mg/día).

- **Parálisis de Bell:** 60 mg/día por 5 días, seguido por una reducción gradual de 10 mg/día por 5 días o 25 mg dos veces al día por 10 días, en combinación con tratamiento antiviral apropiado.

- **Terapia adjunta en el tratamiento de trastornos reumáticos incluyendo espondilitis anquilosante, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, también para tratamiento de episodios agudos de exacerbación de inflamación no reumática incluyendo bursitis subaguda, epicondilitis y tenosinovitis no específica aguda:** 5 mg/día a 60 mg/día vía oral como una dosis única o en dosis divididas.

- **Exacerbaciones asmáticas (Lineamiento L.GM.DDSS 150119):**
  - Se recomienda la administración temprana en los pacientes con exacerbaciones moderadas o severas. Y en las leves, cuando no hay una respuesta inicial a las nebulizaciones durante la primera hora.
  - La dosis recomendada es 0,5 a 1 mg/kg de prednisolona al día. No existe diferencia en la vía de administración oral a la parenteral, excepto en pacientes con intolerancia de la vía oral o fallo respiratorio. Es decir, se recomienda la vía parenteral para las crisis severas.

  Hay que recordar que:
  - Dosis máxima de esteroides parenterales no debe superar los 80mg de metilprednisolona al día.
  - La dosis anterior de esteroides parenterales puede ser divididos en varias dosis.
  - Una alternativa a la metilpredinisolona es la dexametasona 20mg IV o IM cada 24 horas.

- Aumentar la dosis, no aumenta el efecto, pero sí los efectos adversos.
- Al egreso, se debe prescribir un ciclo corto de esteroides por 7 a 10 días, a la misma dosis que se utilizó en Emergencias.

- **Manejo de exacerbación en pacientes con EPOC (Lineamiento L.GM.DDSS 160119):**

  - La dosis recomendada es 0,5 a 1 mg/kg de prednisolona al día. No existe diferencia en la vía de administración oral a la parenteral, excepto en pacientes con intolerancia de la vía oral o fallo respiratorio. Es decir, se recomienda la vía parenteral para las crisis severas.

  Recordar que:
  - Dosis máxima de esteroides parenterales no debe superar los 80mg de metilprednisolona al día.
  - La dosis anterior de esteroides parenterales puede ser divididos en varias dosis.
  - Una alternativa a la metilpredinisolona es la dexametasona 20mg IV o IM cada 24 horas.
  - Aumentar la dosis, no aumenta el efecto, pero sí los efectos adversos.
  - Al egreso, se debe prescribir un ciclo corto de esteroides por 5 días a la misma dosis que se utilizó en Emergencias

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:** Después de la administración oral en pacientes con asma, los efectos pueden no ser evidentes por varias horas.
- ***Duración de la actividad antiinflamatoria:*** aproximadamente igual a la duración de la supresión del eje HPA, cerca de 1.25 – 1.5 días para una dosis única oral de 50 mg.
- ***Distribución*:** La mayoría de los corticosteroides son removidos rápidamente de la sangre y distribuidos a músculos, hígado, piel, intestinos y riñones. Se distribuye en leche materna y placenta.
- ***Unión* a proteínas:** Depende de la concentración: 70% a 90% (a albúmina y transcortina [globulina fijadora de corticosteroide])
- ***TCmax*:** 1 – 2 horas; prolongado con alimentos.
- ***Metabolismo*:** Corticosteroides son metabolizados en la mayoría de los tejidos, pero principalmente en hígado, a compuestos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** 2 a 4 horas, reducida en niños y prolongada en enfermedad hepática.
- ***Excreción*:** Principalmente en orina (como sulfato y conjugado con glucuronido).

— **Precauciones**
  - Supresión adrenal: Puede causar supresión del eje HPA, particularmente en niños pequeños o en pacientes que reciben altas dosis por periodos prolongados. El retiro del tratamiento debe realizarse lenta y cuidadosamente.
  - Reacciones anafilactoides: Raros casos de reacciones anafilactoides han sido observados en pacientes recibiendo corticosteroides.
  - Inmunosupresión: Uso prolongado puede aumentar la incidencia de infección secundaria, enmascarar infección aguda (incluyendo infecciones por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas de inactivadas o muertas. Evitar la exposición a varicela o sarampión.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Glucocortocoides son distribuidos en leche y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de glucocorticoides o causar efectos adversos en el lactante.

— **Reacciones adversas**

  - ***Cardiovascular*:** Falla cardiaca, cardiomiopatía, edema, edema facial, hipertensión.
  - ***Dermatológico*:** Diaforesis, eritema facial, atrofia de piel, urticaria.
  - ***Endocrino* y metabólico:** Síndrome de Cushing, diabetes mellitus, supresión del crecimiento, hirsutismo, supresión HPA, hiperglicemia, hipernatremia, hipokalemia, enfermedad menstrual, balance negativo de nitrógeno, ganancia de peso.
  - ***Gastrointestinal*:** Distensión abdominal, intolerancia a carbohidratos, dispepsia, aumento del apetito, náusea, pancreatitis, úlcera péptica, esofagitis ulcerativa.
  - ***Hematológico*:** Petequia.
  - ***Hepático*:** Incremento de las enzimas hepáticas (usualmente reversibles)
  - ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, fractura de hueso, ruptura de tendón, debilidad.
  - ***Oftálmico:*** Catarata, exoftalmos, irritación de ojo, glaucoma, incremento en la presión intraocular.
  - ***Respiratorio*:** Epistaxis.

- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, insomnio, malestar, miastenia, nerviosismo, trastorno psicológico, convulsiones, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Deterioro en la curación de heridas.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes anticolinesterasa:** Debilidad severa con uso concomitante con agentes anticolinesterasa y corticosteroides en pacientes con miastenia gravis.
- **AINEs:** Incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal.
- **Estrógenos:** Puede potenciar el efecto de ciertos corticosteroides.
- **Glicosidos cardiacos:** Uso concomitante, incremento del riesgo de arritmias como un resultado de hipokalemia potencial.
- **Ketoconazol:** Disminución del metabolismo de hidrocortisona.

Efecto disminuido

- **Barbitúricos:** Aumento del metabolismo de la hidrocortisona.
- **Efedrina:** Aumento del metabolismo de la hidrocortisona.
- **Fenitoína:** Aumento del metabolismo de la hidrocortisona.
- **Rifampicina:** Aumento del metabolismo de la hidrocortisona.
- **Terapia antidiabética:** incremento en las concentraciones de glucosa sanguínea en diabetes mellitus.
- **Vacunas y toxoides:** Puede disminuir la respuesta a los toxoides y vacunas vivas o inactivadas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a prednisolona.
- Infecciones sistémicas por hongos.
- Administración conjunta con vacunas de virus vivo o atenuado en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras con corticosteroides.

ESTRÓGENOS, PROGESTÁGENOS, ANOVULATORIOS

Anticonceptivos orales en combinación fija monofásica:

- etinilestradiol con levonorgestrel o
- etinilestradiol con norgestrel

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-36-1250 (código compartido)**. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica:** etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta recubierta o **Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica:** etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta.

  Disponibles como:

  - ***Opción 1. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta recubierta****: Tiras de 21 tabletas recubiertas en blíster de aluminio o de aluminio con PVC resistente a la luz o protegido de la luz. La tira de blíster rotulada en forma mnemotécnica: en forma de calendario.*

    O

  - ***Opción 2. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta****. Tiras de 28 tabletas recubiertas en blíster de aluminio o de aluminio con PVC resistente a la luz o protegido de la luz. La tira de blíster se compone de 21 tabletas recubiertas con los 2 principios activos más 7 tabletas recubiertas con ingredientes que no son los principios activos. Las 21 tabletas recubiertas deben ser de diferente color de las 7 tabletas recubiertas.*

- **1-10-36-1260. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica. Etinilestradiol 50 ug con norgestrel 0.5 mg. Tabletas recubiertas.**
  Disponible en dosis de 21 tabletas hormonalmente activas o en dosis de 28 tabletas correspondientes a 21 tabletas hormonalmente activas más 7 tabletas con ingredientes inertes. En el ciclo de 28 tabletas, las 21 tabletas deben ser de diferente color de las 7 tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:** Las recomendaciones están establecidas según la indicación:

A- Para la indicación: anticoncepción hormonal femenina

- Para minimizar náusea, administrar con o después de la comida de la noche a al acostarse en la noche. Tome a la misma hora cada día para garantizar la máxima eficacia anticonceptiva.

- Los vómitos o la diarrea pueden disminuir la absorción de los anticonceptivos orales y potencialmente provocar fracasos del tratamiento; en tales casos, use un método anticonceptivo de respaldo (por ejemplo, condones, espuma, esponja).

La rotulación de la tira de blíster es en forma mnemotécnica, facilita y guía al paciente durante la administración del anticonceptivo día a día.

B- Para la indicación: Anticoncepción de emergencia victimas de violación sexual, según lineamiento institucional CCF-2320-04-2019 Anticoncepción de emergencia en pacientes víctimas de agresión sexual y Documento L.GM.DDSS.AAIP.PSM.051120-2020:

- Para maximizar su eficacia, la ingesta de la primera dosis debe ser en el menor tiempo posible una vez transcurrida la relación sexual, de preferencia, debe tomarse dentro del período de 72 horas (3 días) después de dicha relación sexual, y solo en su defecto puede ingerirse hasta en un período máximo de 120 horas después de la relación.

- En caso de utilizar el método Yuzpe, prescribir dimenhidrinato 50 mg una hora antes de ingerir las tabletas anticonceptivas de emergencia para disminuir la incidencia de náuseas y vómitos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos y adolescentes

- **Anticoncepción hormonal femenina**
  Según lineamientos CCF-0551-02-18. Protocolo para uso de anticonceptivos en la CSSS.

Presentación	Indicación	Contraindicación
1-10-36-1250. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta recubierta o **Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica:** etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta:	Pacientes que deseen anticoncepción que no poseen una contraindicación	Lactancia materna <6 semanas post parto. Pacientes posparto <21 semanas con o sin factores de riesgo para trombosis venosa profunda (TVP). Pacientes tabaquistas ≥ 35 años. Pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular como edad mayor, tabaquismo, diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia. Antecedente de enfermedad vascular. Historia de hipertensión PA Sistólica ≥ 160 mmHg Si PA sistólica menos de 160 mmHg no es contra indicación absoluta pero el riesgo supera el beneficio, no se recomienda el uso. PA Diastólica ≥100 mmHg Si PA diastólica menos de 100 mmHg no es contraindicación absoluta pero el riesgo supera el beneficio, no se recomienda el uso. TVP o antecedente de TVP. Pacientes que tengan inmovilización prolongada. Historia de cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral (AVC), valculopatías cardiacas con complicaciones. Lupus con anticuerpos antifosfolípidos positivo. Migraña en pacientes de más de 35 años sin aura, y en cualquier edad cuando se presenten con aura. Historia de cáncer de mama. Historia de diabetes con nefropatía, neuropatía o retinopatía. Historia de colestásis, no es contraindicación absoluta pero el riesgo supera el beneficio, no se recomienda el uso. Hepatitis viral aguda, no se recomienda el inicio del tratamiento, si la paciente ya se encontraba con terapia con AOC se recomienda continuarlos.
1-10-36-1260. Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica. Etinilestradiol 50 ug con norgestrel 0.5 mg. Tabletas recubiertas.	Pacientes que desarrollen sangrados intermenstruales con el uso de anticonceptivos orales (AOC) de dosis baja, en aquellas pacientes que toleren la terapia se puede continuar con las dosis altas o si el médico prescriptor considera pertinente que la paciente puede volver a los AOC de dosis baja en el momento que el prescriptor lo indique.	

- **<u>Para el inicio del tratamiento, hay 2 recomendaciones de horario:</u>**

  * **<u>Horario 1 (Inicia domingo):</u>** La dosis comienza el primer domingo después del inicio de la menstruación; si el periodo menstrual comienza el domingo, tome la primera tableta ese mismo día. Con un comienzo del domingo, se debe usar un método anticonceptivo adicional hasta después de los primeros 7 días de administración consecutiva.

  * **<u>Horario 2 (Inicia día 1 del ciclo menstrual):</u>** La dosis comienza el primer día del ciclo menstrual, tomando una tableta cada día.
    (a) **<u>Nota</u>**: Algunos médicos sugieren que la administración comience el día 1 del ciclo menstrual para disminuir el riesgo de ovulación temprana. Si la administración comienza el día 1, las manchas y el sangrado progresivo pueden ser más comunes durante el ciclo de dosificación inicial.

- **Como utilizar los ciclos con preparaciones orales convencionales con 21 tabletas o 28 tabletas.**

  * **<u>Preparación ciclo convencional con 21 tabletas:</u>** Tome una tableta una vez al día por 21 días consecutivos seguido de 7 días sin tabletas. Comience a repetir los ciclos de dosificación el octavo día después de la última tableta hormonalmente activa (es decir, el mismo día de la semana que el ciclo inicial).

  * **<u>Preparación ciclo convencional con 28 tabletas:</u>** Tome una tableta una vez al día por 21 días consecutivos, seguido por las tabletas inertes por 7 días. Comience a repetir los ciclos de dosificación el octavo día después de la última tableta hormonalmente activa (es decir, el mismo día de la semana que el ciclo inicial).

  * **<u>Continuación de los ciclos:</u>**

  Los ciclos de dosificación repetidos comienzan el octavo día después de tomar la última tableta hormonalmente activa.

- **<u>Dosis olvidadas o tárdías:</u>**

  * ***Si una dosis es atrasada (<24 horas desde que se debió tomar la dosis) o si se omite una dosis (24 a <48 horas desde que se debe tomar la dosis):*** tome la dosis lo antes posible. Continúe con las dosis restantes a la hora habitual (incluso si eso significa 2 dosis el mismo día).

- ***Si se omiten ≥2 dosis consecutivas (≥48 horas desde que se debe haber tomado la dosis):*** tome la dosis omitida más recientemente lo antes posible, deseche cualquier otra dosis omitida. Continúe con las dosis restantes a la hora habitual (incluso si eso significa tomar 2 dosis el mismo día); use anticonceptivos de respaldo hasta que se hayan tomado píldoras hormonales durante 7 días consecutivos. Si se omitieron las dosis durante la última semana de tabletas hormonales (activas) (p. Ej., Días 15 a 21 de un paquete de 28 días), omita el intervalo libre de hormonas al terminar el paquete actual y comenzar un paquete nuevo. Si no puede comenzar un nuevo paquete de inmediato, se necesita una anticoncepción de respaldo hasta que se hayan tomado píldoras hormonales de un nuevo paquete durante 7 días consecutivos.

- **Anticoncepción de emergencia victimas de violación sexual:** debe cumplirse de previo con los siguientes lineamientos:

  - **Circular CCF-2320-04-2019** Anticoncepción de emergencia en pacientes víctimas de agresión sexual.
  - **Documento L.GM.DDSS.AAIP.PSM.051120-2020:** Lineamiento para la prescripción de la anticoncepción de emergencia mediante la aplicación de terapia con levonorgestrel 1.5 mg o con tabletas anticonceptivas combinadas (método yuzpe) en todos los niveles de atención de La Caja Costarricense de Seguro Social.

  Prescribir dentro del periodo ideal de las primeras 72 horas o un máximo de 120 desde que transcurre la relación sexual, *uno de los dos siguientes métodos según su disponibilidad*:

  1. *Levonorgestrel* 1.5mg en una dosis única (*ver monografía de levonorgestrel*).

  2. Método Yuzpe: Actualmente en la CCSS se dispone para la prescripción de **uno de los dos esquemas** siguientes conocidos como **método Yuzpe**:

Presentación a utilizar	**Método Yuzpe** **Dosis** (según presentación a utilizar)
1-10-36-1250: Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta recubierta o **anticonceptivo oral en combinación fija monofásica:** etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta	4 tabletas STAT y luego 4 tabletas a las 12 horas, vía oral.
1-10-36-1260: Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: Etinilestradiol	2 tabletas STAT y luego 2 tabletas a las 12 horas, vía oral.

Presentación a utilizar	**Método Yuzpe** **Dosis** (según presentación a utilizar)
50 ug con norgestrel 0.5 mg. Tabletas recubiertas.	

Nota: En caso de utilizar el método Yuzpe, prescribir dimenhidrinato 50 mg una hora antes de ingerir las píldoras anticonceptivas de emergencia para disminuir la incidencia de náuseas y vómitos.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Bien absorbido desde el tracto gastrointestinal
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido. Se distribuye en bilis y en leche materna
- ***Unión* a proteínas:**
  - ***Etinilestradiol:*** 98% unión a proteína, principalmente a albumina.
  - ***Levonorgestrel:*** 93 – 98% unión a proteína, 34 – 50% a albumina, 48 – 65% globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).
  - ***Etonogestrel:*** 66% unión a albúmina, 32% globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).
- ***Metabolismo*:** Los esteroides anticonceptivos orales son metabolizados principalmente en el hígado y/o mucosa gastrointestinal durante la absorción.
  - ***Etinilestradiol:*** es metabolizado principalmente vía hidroxilación aromática por CYP3A4. El etinilestradiol y sus metabolitos sufren conjugación de glucurónido y sulfato: etinilestradiol sufre extensa circulación enterohepática como glucuronido y conjugados de sulfato. Bacterias en el tracto gastrointestinal hidrolizan esos conjugados, permitiendo la reabsorción de etinilestradiol.
  - ***Levonorgestrel:*** metabolizado principalmente por reducción, hidroxilación, u oxidación, y por conjugación de glucurónido y sulfato. Levonorgestrel no sufre una apreciable circulación enterohepática.

- ***Vida media de eliminación*:**
  - ***Etinilestradiol:*** 6- 45 horas.
  - ***Levonorgestrel:*** **11 – 45 horas.**
- ***Excreción*:** Esteroides anticonceptivos son excretados en orina y heces, principalmente como metabolitos de los conjugados glucurónido y sulfato.
- ***Etonogestrel:*** 30 horas.

— **Precauciones**

- **Cloasma:** Combinación de los anticonceptivos hormonales también como exposición al sol y embarazo, son son desencadenantes del cloasma. Las mujeres con susceptibilidad al cloasma o factores de riesgo adicionales deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta durante la terapia.

- **Colestasis:** Riesgo de colestasis puede ser incrementado con ictericia colestásica previa de embarazo o inctericia con uso previo de anticonceptivos.
- **Efectos sobre los lípidos:** La combinación de anticonceptivos hormonales puede adversamente afectar los niveles de lípidos, incluyendo los triglicéridos séricos. Mujeres con hipertrigliceridemia o historia de hipertrigliceridemia familiar pueden tener un riesgo aumentado de pancreatitis cuando usan anticonceptivos hormonals combinados. Considerar método anticonceptivo alterno para mujeres con dislipidemia no controlada.
- **Trastornos tromboembólicos:** Suspenda el uso de anticonceptivos hormonales combinados si se presenta evento tromboembólico venoso o arterial.
- **Sangrado vaginal:** Se pueden producir hemorragias y manchas intracíclicas o disruptivas, especialmente durante los primeros 3 meses de tratamiento. Además, pueden ocurrir períodos perdidos ocasionales. La presentación de sangrado vaginal irregular no resuelto garantiza una evaluación adicional para descartar malignidad o embarazo. Puede ocurrir amenorrea u oligomenorrea después de suspender la combinación de anticonceptivos hormonales, especialmente cuando tal condición era preexistente.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis. Utilice con precaución y vigile de cerca la presión arterial.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Los anticonceptivos orales estrógeno-progestágeno pueden disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna cuando es administrada inmediatamente en el periodo postparto. Pequeñas cantidades son distribuidas en leche materna y efectos adversos tales como ictericia, aumento de tamaño de mamas han sido reportados en infantes. Se recomienda el uso de otras formas de anticoncepción hasta que el niño sea destetado.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema, empeoramiento de venas varicosas.
- ***Dermatológico*:** Brote alérgico en piel, cloasma
- ***Endocrino* y metabólico:** Amenorrea, cambios en mamas (Hipertrofia, secreción, sensibilidad, mastalgia), intolerancia a los carbohidratos, disminución de la lactancia (con uso inmediato postparto), disminución de los niveles de folato, exacerbación de porfiria, retención de fluidos, cambios de peso, cambios en el fluido menstrual.
- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales, dolor abdominal, hinchazón, cambio en el apetito, náusea, vómito.

- ***Genitourinario*:** Disrupción de sangrado, erosión cervical, cambio en las secreciones cervicales, hiperplasia endocervical, infertilidad (temporal), cadidiasis vulvovaginal, manchas, vaginitis.
- ***Hematológico*:** Agrandamiento de fibromas uterinos.
- ***Hepático*:** Ictericia colestática, hiperplasia nodular focal hepática.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Exacerbación de lupus sistémico eritematoso.
- ***Oftálmico:*** Cambio en la curvatura corneal (empinamiento), intolerancia a los lentes de contacto.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, reacción anafilactoide (incluyendo angioedema, shock circulatorio, colapso respiratorio, urticaria).
- ***Respiratorio*:** Rinitis
- ***Sistema nervioso central*:** Depresión, exacerbación de tics, migraña, cambios del humor.

Incremento del riesgo o evidencia de asociación con uso:

- ***Cardiovascular:*** Tromboembolismo arterial, trombosis cerebral, hipertensión, tromboflebitis local trombosis mesentérica, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, trombosis retinal, trombosis venosa (con o sin embolismo).
- ***Sistema nervioso central:*** Hemorragia cerebral.
- ***Gastrointestinal:*** Enfermedad de la vesícula.
- ***Hepático:*** Adenoma hepático, neoplasma hepático (benigno).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Acetaminofén:** Posible aumento de la concentración de estrógenos.
- **Ácido ascórbico:** Posible aumento de la concentración de estrógenos.
- **Agentes antifúngicos:** Aumento de las concentraciones plasmáticas de esteroides con fluconazol, itraconazol o ketoconazol.
- **Agentes antiinfecciosos:** Los agentes antiinfecciosos que alteran la flora bacteriana gastrointestinal pueden disminuir la eficacia anticonceptiva y aumenta sangrado por disrupción.
- ***Agentes bloqueadores beta adrenérgicos:*** Incremento área bajo la curva de metoprolol, posible aumento de las concentraciones de otros agentes betabloqueadores que sufren metabolismo de primer paso.
- **Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, primidona):** Posible reducción de la eficacia del anticonceptivo y aumento de sangrado por disrupción.
- **Atorvastatina:** Aumento de la concentración de estrógenos y progestágenos.
- ***Benzodiacepinas*:** Disminución del metabolismo de algunas benzodiacepinas (Ej. Diazepam, clordiazepóxido).

- ***Ciclosporina:*** Aumento de la concentración de ciclosporina.
- ***Corticosteroides:***
  - Aumento del efecto antiinflamatorio de la hidrocortisona.
  - Aumento de las concentraciones plasmáticas de prednisolona u otros corticosteroides; posible disminución del metabolismo hepático de los corticosteroides o cambios en la unión de los corticosteroides a proteínas.
- ***Teofilina:*** aumento de las concentraciones de teofilina.

Efecto disminuido

- ***Acetaminofén*:** Disminución de la concentración de acetaminofén.
- ***Barbitúricos*:** Posible reducción de la eficacia anticonceptiva, aumento sangrado por disrupción.
- ***Benzodiacepinas*:** Incremento del metabolismo de algunos benzodiacepinas (Ejemplo: Lorazepam, oxazepam, temazepam).
- ***Bosentan:*** Posible reducción de la eficacia anticonceptiva y aumento de sangrado por disrupción.
- ***Griseofulvina:*** Posible disminución de la eficacia anticonceptiva, aumento de sangrado por disrupción.
- ***Lamotrigina:*** Disminución de las concentraciones de lamotrigina.
- ***Rifampicina:*** Posible disminución de la eficacia anticonceptiva, aumento de sangrado por disrupción.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo (etinilestradiol, levonorgestrel, etonogestrel).
- Embarazo conocido o sospechado.
- Sangrado genital anormal no diagnosticado.
- Diplopía o cualquier lesión ocular que surja de una enfermedad vascular oftálmica.
- Migraña clásica.
- Enfermedad hepática activa o historia de ictericia colestática con embarazo o con uso previo de anticonceptivos orales.
- Lactancia.
- Tromboflebitis o trastornos tromboembólicos
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertensión severa
- Diabetes con afectación vascular.
- Carcinoma de mama, conocido o sospechado.
- Neoplasia dependiente de estrógeno (Ej. Carcinoma endometrio), conocido o sospechado.
- Tumor hepático benigno o maligno que se desarrolló durante el uso de anticonceptivos orales u otros estrógenos.

Estradiol (micronizado)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-36-0660. Estrógenos conjugados 0.625 mg. Tabletas recubiertas o grageas o Estradiol micronizado 1 mg tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Puede administrarse con alimentos o después de una comida para reducir el malestar gastrointestinal.

— **Indicaciones y dosificación:**
Uso de solo estrógenos en mujeres postmenopáusicas generalmente es referido como terapia de reemplazo de estrógenos; uso de estrógenos en combinación con progestágenos usualmente es referido como terapia de reemplazo hormonal o terapia hormonal postmenopáusica.

Un progestágeno generalmente es añadido a la terapia estrógenos en mujeres con útero intacto. Adición de un progestágeno por ≥ 10 días por ciclo de estrógenos administrados o diarios con estrógenos reduce la incidencia de hiperplasia endometrial y el riesgo concomitante de carcinoma endometrial en mujeres con útero intacto.
La terapia de reemplazo de estrógeno es apropiada en mujeres quienes han sufrido una histerectomía (evita la exposición innecesaria a progestágeno).

Mujeres adultas
- **Síntomas vasomotores:** Estradiol: 1–2 mg día, en un régimen cíclico (3 semanas con tratamiento y una semana sin tratamiento).

- **Atrofia vulvar y vaginal:** Estradiol: 1–2 mg día, en un régimen cíclico (3 semanas con tratamiento y una semana sin tratamiento).

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** El estradiol es bien absorbido desde el tracto gastrointestinal.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido; concentraciones más altas encontradas en órganos blanco de hormonas sexuales.
- ***Unión* a proteínas:** 50% - 80%
- ***Metabolismo*:** Hepático, metabolismo parcial vía enzimas CY3A4; el estradiol es reversiblemente convertido a estrona y estriol; estradiol oral también sufre recirculación enterohepática, recirculación por conjugación en el hígado, seguido por excreción de conjugado de sulfato y glucurónido en la bilis, luego hidrólisis en el

intestino y reabsorción de estrógeno. Conjugados de sulfato son la forma primaria encontrados en mujer postmenopáusica.

- ***Vida media: Estradiol:*** 2 – 3 horas.
- ***Excreción*:** Estradiol, estrona y estriol y sus metabolitos son excretados principalmente en orina.

— **Precauciones**

- **Trastornos cardiovasculares: Terapia** estrógeno/progestágeno está asociada con un incremento en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Terapia con estrógenos está asociada con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda.
  Suspenda los estrógenos siempre que sea posible, al menos 4 a 6 semanas antes de la cirugía, dado que se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo o durante un período de inmovilización prolongada.
- **Cáncer de endometrio:** El uso de terapia con estrógenos sin oposición en mujeres que tienen útero se asocia con un mayor riesgo de cáncer de endometrio. La vigilancia clínica y la evaluación son esenciales. Realizar pruebas de diagnóstico para descartar malignidad en mujeres con sangrado vaginal anormal no diagnosticado, persistente o recurrente. La incidencia de hiperplasia endometrial se reduce sustancialmente cuando las progestinas se usan concomitantemente.
- **Cáncer de mama:** Terapia de reemplazo estrogénico no está asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. La terapia de reemplazo hormonal está asociada con un riesgo aumentado de cáncer de mama.
  Todas las mujeres postmenopáusicas deben recibir un examen de mama anual y mamografía periódica, basados en la edad y el riesgo.
- **Hipertrigliceridemia:** Terapia con estrógenos puede ser asociada con un incremento en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos resultando en pancreatitis en mujeres con lípidos séricos aumentados.
- **Retención de fluidos:** Los estrógenos pueden causar algún grado de retención de fluidos; utilizar con precaución y observar en pacientes con condiciones que podrían agravar la retención de fluidos (Ejemplo: daño cardiaco o renal).
- **Endometriosis:** Los estrógenos pueden agravar la endometriosis.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en presencia de disfunción hepática conocida o enfermedad hepática de cualquier tipo.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X.

— **Lactancia:** Contraindicado durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

Algunas reacciones adversas observadas con la terapia de combinación de estrógeno y / o progestina:

- ***Cardiovascular*:** Edema (10-13%), hipertensión (3-7), accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, tromboflebitis local, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar, trombosis retinal, tromboflebitis, tromboembolismo.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel (7 – 9%) prurito, cloasma, eritema multiforme, decoloración de piel, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Ganacia de peso (4 – 9%), sofoco, hirsutismo (≤ 5%), cambio en la libido, cambio en el fluido menstrual (alteraciones en frecuencia y patrones de fluido de sangrado), exacerbación de diabetes mellitus, exacerbación de porfiria. Cambios fibroquísticos en mamas, retención de fluidos, galactorrea, incremento en triglicéridos séricos, pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, dispepsia, constipación, flatulencia, náusea, gastroenteritis, diarrea, calambres abdominales, hinchazón, intolerancia a carbohidratos, pancreatitis, vómito, enfermedad de la vesicula.
- ***Genitourinario*:** Mastalgia (5 – 35%), hemorragia vaginal (33%), sensibilidad en mamas, leucorrea, sangrado uterino anormal, dismenorrea, dolor en útero.
- ***Hematológico*:** Erupción hemorrágica, estado de hipercoagulabilidad, neoplasma maligno de mama, Ccncer de mama.
- ***Hepático*:** Ictericia colestática, exacerbación de hemangioma hepático.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, dolor de espalda, debilidad, dolor de miembros, mialgia dolor de cuello, artropatía exacerbación de lupus eritematoso sistémico, calambres en piernas.
- ***Respiratorio*:** Nasofaringitis, síntomas tipo resfriado, faringitis, tos, asma, exacerbación de asma.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (9 – 50%), dolor, depresión, ansiedad, mareo, migraña, hipoestesia, corea, demencia, exacerbación de epilepsia, irritabilidad, trastorno del humor, nerviosismo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antifúngicos, azoles (itraconazol, ketoconazol):** Posible incremento en las concentraciones de estrógenos en plasma; incremento en el potencial de efectos adversos.
- **Antibióticos, macrólidos (claritromicina, eritromicina):** Posible incremento en las concentraciones plasmáticas de estrógenos.
- **Ritonavir:** Posible incremento de las concentraciones plasmáticas de estrógenos; incremento de potencial de efectos adversos.

Efecto disminuido

- **Anticoagulantes orales:** Posible disminución de la acción anticoagulante.

- **Carbamazepina:** Posible disminución de las concentraciones de estrógenos; potencial para disminución en los efectos terapéuticos y/o cambios en el sangrado uterino.
- **Fenobarbital**: Posible disminución de las concentraciones de estrógenos; potencial para disminución en los efectos terapéuticos y/o cambios en el sangrado uterino.
- **Rifampicina**: Posible disminución de las concentraciones de estrógenos; potencial para disminución en los efectos terapéuticos y/o cambios en el sangrado uterino.

Otros:

- **Agentes tiroideos:** incremento de las concentraciones de globulina fijadora de tiroide.

— **Contraindicaciones**

- Sangrado genital anormal.
- Cáncer de mama conocido o sospechado o historia de cáncer de mama (excepto cuando es utilizado como tratamiento palliativo en enfermedad mestastásica en individuos seleccionados).
- Neoplasia dependiente de estrógeno, conocida o sospechada.
- Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, historia de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (dentro último año).
- Porfiria
- Enfermedad hepática conocida o sospechada.
- Hipersensibilidad a estrógenos.

Estrógenos conjugados (oral)

— **Presentación (es) institucional(es)**

Presentación oral:

- 1-10-36-0660. Estrógenos conjugados 0.625 mg. Tabletas recubiertas o grageas o Estradiol micronizado 1 mg tabletas.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- 1-10-36-0660. Oral.

— **Equivalencia entre estrógenos:** 0,625 mg de estrógenos conjugados se consideran equivalentes a 1 mg de estradiol oral.

— **Administración:**

- Los estrógenos conjugados orales, pueden ser administrados con o sin alimentos.
- Las tabletas deben ser tomadas enteras, no se pueden partir, dividir, triturar, masticar o disolver en la boca.
- Para reducir la náusea, se recomienda administrar con o inmediatamente después de los alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Individualice la dosis de acuerdo con la condición a ser tratada y la tolerancia y respuesta terapéutica del paciente.

Régimen terapéutico

- **Uso concomitante de progestágeno:**
  - Generalmente, cuanto la terapia con estrógenos es prescrita para mujeres postmenopáusicas con útero, un progestágeno debe ser considerado para reducir el riesgo de cáncer endometrial. En mujer sin útero, no es necesario el progestágeno. En algunos casos, sin embargo, mujer histerectomizada con una historia de endometriosis puede ser necesario un progestágeno. La utilización de estrógeno solo o en combinación con un progestágeno, debe ser con la dosis más baja efectiva y por el tiempo de duración más corto consistente con las metas del tratamiento y valoración de los riesgos para cada mujer en forma individual.

    Las mujeres posmenopáusicas deben ser reevaluadas periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

- **Terapia continua o terapia cíclica**:
  - **Terapia continua:** La terapia puede ser dada en forma continua, sin interrupción.
  - **Terapia cíclica:** Refiere 3 semanas de tratamiento y una semana libre o 25 días con el medicamento seguido por 5 días sin el medicamento

En caso de olvidar de dosis:
Si se olvida una tableta, se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde, la terapia se debe continuar como antes. Si se ha olvidado más de una tableta, solo se debe tomar la tableta más reciente, el paciente no debe tomar el doble de la dosis habitual para compensar las tabletas olvidadas.
Las tabletas olvidadas pueden causar hemorragias en mujeres con útero.

Mujeres adultas:

- **Tratamiento de síntomas postmenopausia:** Se recomienda usar la dosis más baja posible que controle los síntomas, generalmente iniciado con 0.3 mg día. Podría darse en forma cíclica o diariamente, dependiendo de la evaluación clínica del paciente. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente.
  En la institución se dispone de estrógenos conjugados 0.625 mg/tableta. Dosis usual: 0.625 mg -1.25 mg/día en forma continua para mujer sin útero y concomitante con progestágeno para mujer con útero.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Los estrógenos son solubles en agua y son bien absorbidos a través del tracto gastrointestinal.
- ***Distribución*:** Se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo. Los órganos blanco de hormonas sexuales contienen concentraciones más altas
- ***Unión* a proteínas:** Se une a la albúmina y la globulina fijadora de hormonas sexuales.
- ***TCmax*: Total estrona:** 7 horas.
- ***Metabolismo*:** Metabolizado en hígado, riñones, gónadas, tejido muscular involucrado en alguna extensión. Estrógenos son metabolizados parcialmente por CYP3A4. Sufre extensa conversión metabólica que toma lugar en el hígado (Ejemplo: Estradio es convertido a estrona; ambos son convertidos a estriol).
  Los estrógenos sufren recirculación enterohepática vía conjungación sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de los conjugados se da en el intestino y la hidrólisis en el intestino seguido por reabsorción.
- ***Vida media estrógenos conjugados*:** 10 – 28 horas.
- ***Excreción*:** Estrógenos y sus metabolitos son excretados principalmente en orina.

— **Precauciones**
  - Los estrógenos incrementan el riesgo de cáncer endometrial en mujer postmenopáusica.
  - No utilice estrógenos con o sin progestágenos para prevención de enfermedad cardiovascular.
  - **Retención de líquidos:** los estrógenos favorecen la retención de líquidos y la aparición de edemas. Debe vigilarse estrechamente a las pacientes con insuficiencia cardiaca o coronaria, insuficiencia renal o asma.
  - **Sangrado vaginal:** es normal en la pauta cíclica tras la deprivación estrogénica, aunque si se presentan antes del día 9-11, pueden deberse a que la dosis del progestágeno sea insuficiente, y si es muy abundante o escaso, podría deberse a una dosis alta o baja respectivamente de estrógeno. En cualquier caso, debe vigilarse el patrón de sangrado, y si no se encuentra un motivo debe valorarse el endometrio (eco transvaginal y/o biopsia endometrial).
  - **Fibroma uterino:** fibromas preexistentes pueden aumentar de tamaño durante el tratamiento.
  - **Hipertrigliceridemia**: en tratamientos con estrógenos se han notificado en raras ocasiones casos con notables incrementos de los triglicéridos en plasma que derivaron en pancreatitis. Debe realizarse un seguimiento periódico de estos niveles.
  - **Tromboembolismo venoso:** los estrógenos se asocian a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, más probable durante el primer año de tratamiento.
  - **Hiperplasia endometrial:** el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados. La combinación con progestágenos en mujeres no histerectomizadas reduce de manera importante este riesgo. Si aparece un sangrado persistente incluso después de interrumpir el tratamiento debe investigarse la causa.
  - **Carcinoma de mama:** el tratamiento a largo plazo aumenta el riesgo, independientemente de la vía utilizada. Este riesgo es tanto mayor cuando se asocia a un progestágeno (útero intacto) y cuanto más dura el tratamiento. Disminuye a partir de su retirada hasta desaparecer a los 5 años.
  - Enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular: el tratamiento con estrógenos asociados a progestágeno aumenta el riesgo de estas patologías en mayores de 60 años. Sin embargo, este riesgo disminuye en las mujeres que sólo reciben estrógenos (histerectomizadas).
  - **Carcinoma de ovario:** el tratamiento a largo plazo con estrógenos solos en mujeres histerectomizadas se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario. No está claro que la terapia combinada suponga un riesgo diferente.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en presencia de disfunción hepática conocida o enfermedad hepática de cualquier tipo.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Contraindicado durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** ocasionalmente a dosis altas trombosis venosa superficial o profunda, tromboflebitis, hipertensión, angina de pecho, cefalea, migraña, vasodilatación, astenia.
- ***Dermatológico*:** acné, erupción, prurito, alopecia, seborrea.
- ***Endocrino* y metabólico:** Hiperlipidemia, edema periférico, ganancia de peso.
- ***Gastrointestinal*:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia dispepsia, incremento del apetito.
- ***Genitourinario*:** mastalgia, tensión mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, dismenorrea. Raramente tumores de mama benignos, pólipos uterinos, exacerbación de fibromas uterinos, endometriosis, candidiasis vaginal, agrandamiento de las mamas, dismenorra, metrorragia, infección tracto urinario, resequedad vaginal, vaginitis, hemorragia vaginal.
- ***Hepático*:** Ocasionalmente alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestática.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** calambres musculares, dolor en las extremidades inferiores, dolor en las articulaciones.
- ***Sistema nervioso central*:** nerviosismo, depresión, vértigo.
- ***Otros*:** edema periférico por retención de sodio y agua, aumento de peso, astenia, aumento del apetito.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antifúngicos, azoles (itraconazol, ketoconazol):** Posible aumento de las concentraciones de estrógenos; potencial incremento de efectos adversos.
- **Macrólidos, antibióticos (claritromicina, eritromicina):** Posible aumento de las concentraciones de estrógenos.
- **Ritonavir**: Posible aumento de las concentraciones de estrógenos; potencial incremento de efectos adversos.

Efecto disminuido

- **Anticoagulantes, oral:** Posible disminución de la acción anticoagulantes.
- **Fenobarbital:** Posible disminución de las concentraciones de estrógenos, potencial para disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el sangrado uterino.

- **Rifampicina** Posible disminución de las concentraciones de estrógenos, potencial para disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el sangrado uterino.

Otros:

- **Agentes tiroideos:** incremento de las concentraciones de globulina fijadora de tiroide.

— **Contraindicaciones**

- Cáncer de mama o antecedentes familiares.
- Tumores estrógeno dependientes malignos (por ejemplo, cáncer de endometrio).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso o antecedentes (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (angina, infarto de miocardio).
- Alteración trombofílica conocida.
- Insuficiencia hepática grave, enfermedad hepática aguda o antecedentes, mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.

Etonogestrel (implante)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-36-6730. Etonogestrel micronizado 68 mg. Implante estéril para uso subdérmico. Unidosis.

Es un método anticonceptivo hormonal de larga acción hasta 3 años

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Subdérmico (subcutáneo).

— **Administración:**

Subdérmico: para inserción subdérmica por parte de proveedores de atención médica capacitados en el procedimiento de inserción y extracción. Inserte el implante subdérmicamente justo debajo de la piel en el lado interno de la parte superior del brazo no dominante sobre el músculo tríceps ~ 8 a 10 cm (3 a 4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3 a 5 cm (1,25 a 2 pulgadas) posterior al surco entre los músculos bíceps y tríceps. Si no es posible insertar en este lugar (p. Ej., En mujeres con brazos delgados), inserte lo más atrás posible del surco. Para garantizar una colocación adecuada justo debajo de la piel, vea el avance de la aguja desde un lado, no desde arriba del paciente. El implante debe ser palpable después de la inserción.

La administración en la Institución será por médicos y enfermeras obstetras debidamente capacitados.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Su uso, se rige por los siguientes lineamientos institucionales:

  - CCF 0551-02-18 Protocolo para uso de anticonceptivos en la CCSS.

  - DFE-AMTC-1778-06-2019. Etonogestrel implante subdérmico, autorización para un recambio en pacientes mayores de 19 años y 11 meses que usan este método desde adolescentes.

- Uso exclusivo en mujeres adolescentes con actividad sexual que requieren un método anticonceptivo, según CCF 0551-02-18:

Indicación	Contraindicación
– Pacientes adolescentes que inician relaciones sexuales. – Pacientes adolescentes que han demostrado pobre apego a las terapias con AOC. – Pacientes adolescentes pos-parto, todas. – Pacientes adolescentes con alto riesgo de embarazo no deseado. – Pacientes adolescentes con cefaleas migrañosas con o sin aura. – Pacientes con discapacidades mentales y condiciones psiquiátricas que dificultan el apego a las terapias con AOC. – En casos excepcionales o poblaciones especiales, en los que se requiera como método anticonceptivo se debe solicitar el aval del CCF	– Cáncer de mama. – *El uso institucional del implante comprende la población adolescente en alto riesgo de embarazo no deseado hasta los 20 años de edad*

Se autoriza un recambio del implante a aquellas pacientes que superen 19 años y 11 meses y que hayan empezado a planificar con este método siendo adolescentes; posteriormente, deberán continuar utilizando algún otro método de planificación disponible en la LOM.

Anticoncepción (mujeres): ***subdérmico***: inserte 1 implante de etonorgestrel (68 mg) cada 3 años en el lado interno del brazo superior no dominante.
Retirar a más tardar 3 años después de la fecha de inserción; puede reemplazarse con un nuevo implante en el momento de la extracción si se desea una protección anticonceptiva continua. Después de descartar el embarazo, el momento de la inserción se basa en el historial anticonceptivo de la paciente:

- **No hay anticonceptivos hormonales en el último mes:** inserte entre los días 1 a 5 de la menstruación, incluso si la mujer todavía está sangrando

- **Cambio de anticonceptivo hormonal combinado:** Tableta oral: insertar el día después de la última tableta activa (a más tardar, insertar el día siguiente al intervalo habitual sin tableta o placebo)

— **Farmacocinética**

- ***Duración*:** Cada implante mantiene los niveles de etonogestrel suficientes para inhibir la ovulación por 3 años.
- ***Biodisponibilidad*:** Implante: 1’’%
- ***Distribución*:** Vd: ~201 L
- ***Unión* a proteínas:** Albúmina (66%) y globulina fijadora de hormonas sexuales (~32%)
- ***Metabolismo*:** Hepático vía CYP3A4; forma metabolitos (actividad no conocía).
- ***Vida media de eliminación*:** ~25 horas.
- ***Excreción*:** Orina (principalmente); heces.

Observaciones: *El implante libera etonogestrel a una velocidad de 60 a 70 mcg / día en la semana 5 a 6, disminuyendo a ~ 35 a 45 mcg / día al final del primer año, ~ 30 a 40 mcg / día al final del segundo año, y ~ 25 a 30 mcg / día al final del tercer año. Después de retirar el implante, los niveles disminuyen rápidamente y son inferiores al nivel de detección dentro de 1 semana.*

— **Precauciones**

- **Cáncer de mama:** El cáncer de mama es un tumor sensible a las hormonas y el pronóstico para las mujeres con antecedentes actuales o recientes de cáncer de mama puede ser peor con el uso de anticonceptivos solo con progestágeno. Uso está contraindicado en mujeres con (o historia) de cáncer de mama.
- **Trombosis vascular de la retina:** suspenda si se produce pérdida de visión inexplicada, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares de la retina y evalúe de inmediato la trombosis de la vena retiniana.
- **Tromboembolismo:** La combinación de anticonceptivos hormonales puede incrementar el riesgo de tromboembolismo y otros eventos vasculares (Ej. Trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, embolismo pulmonar). Mujeres con trombofilias hereditarias (Ejemplo, deficiencia de proteína C o S) pueden tener un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso cuando usan anticonceptivos hormonales en combinación. Se espera que el riesgo de trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar se a menor con anticonceptivos solo con progestágenos que los observados con la combinación de anticonceptivos hormonales. El uso de etonogestrel está contraindicado en mujeres con trombosis o trastornos tromboembólicos (actual o historia).
- **Sangrado vaginal:** Cambios en los patrones de sangrado son comunes que ocurre. La presentación de hemorragia vaginal anormal no diagnosticada, persistente o recurrente requiere de una evaluación adicional para descartar malignidad.
- **Ganancia de peso:** El uso comúnmente resulta en un aumento de peso promedio de ~ 2.8 libras después de 1 año y ~ 3.7 libras después de 2 años de tratamiento.

- **Enfermedad cardiovascular:** Utilice con precaución en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Ejemplo, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad mórbida, diabetes, mujeres que fuman).
- **Diabetes:** Puede perjudicar la tolerancia a la glucosa; use con precaución en mujeres con diabetes o prediabetes.
- **Enfermedades que exacerban la retención de fluidos:** Use con precaución en pacientes con enfermedades que pueden ser exacerbadas por la retención de fluidos.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Uso está contraindicado en mujer embarazada.
El estado del embarazo debe evaluarse antes de la prescripción y el implante debe retirarse si ocurre el embarazo.

— **Lactancia:** El etonogestrel se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:**
- ***Dermatológico*:** Acné, eritema localizado (sitio del implante $<$ 3%).
- ***Endocrino* y metabólico:** Enfermedad menstrual ($<$ 3 episodios/90 días; 34%); sangrado menstrual prolongado duradero $>$ 14 días: 18%, $>$ 5 episodios/90 días; amenorrea (sin sangrado en 90 días; 22%), ganancia de peso 14%.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, náusea (6%).
- ***Genitourinario*:** Vaginitis mastalgia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de espalda
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad, 5%.
- ***Respiratorio*:** Faringitis leucorrea, síntomas tipo resfriado.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, mareo, labilidad emocional depresión, nerviosismo.
- ***Postcomercialización y o reportes de casos, <1%:*** Abceso, infarto agudo de miocardio, alopecia, anafilaxia, angioedema (incluyendo exacerbación de angioedema hereditario), ansiedad, artralgia, hipertrofia de mama, accidente cerebroascular, cloasma, estreñimiento, disminución de líbido, trombosis venosa profunda, diarrea, somnolencia, disuria, edema, fatiga, fiebre, flatulencia, fibrosis (sitio del implante), prurito genital, bochornos, hipertensión, aumento del apetito, insomnio, parestesia, prurito, embolismo pulmonar, rinitis, seborrea, vómito, périda de peso.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Atazanavir:** Puede incrementar las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).

Efecto disminuido

- **Acitretina:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los progestágenos (anticoncpetivo). Es posible la falla del anticonceptivo.
- **Anticoagulantes:** Progestágenos pueden disminuir el efecto terapéutico de los anticoagulantes. Más específicamente, los potenciales efectos protrombóticos de algunos progestágenos y combinaciones progestágeno-estrógeno pueden contrarrestar los efectos de los anticoagulantes.
- **Agentes antidiabéticos:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- **Aprepitant:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Artemeter:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Barbitúricos:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Bonsentan:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Carbamazepina:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Cladribina:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los anticonceptios hormonales
- **Cobazam:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Cobicistat:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Dabrafenib:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Darunavir:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Efavirenz:** Puede disminuir el efecto terapéutico del etonogestrel.
- **Griseofulvina:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Lamotrigina:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo).
- **Lopinavir:** Puede disminuir las concentraciones de los progestágenos (anticonceptivo). Puede incrementar las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivo). Considere utilizar método anticonceptivo alternativo o adicional.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a etonogestrel.
- Cáncer de mama (conocido o sospechado, o historia).
- Cáncer sensitivo a progestágeno (actual o historia).
- Tumor hepático (benigno o maligno) o enfermedad hepática activa.
- Embarazo (conocido o sospechado).
- Trombosis o trastornos tromboembólicos (actual o historia).
- Sangrado genital anormal no diagnosticado.

Levonorgestrel

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10- 36-1245. Levonorgestrel 1.5 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**

- Para maximizar su eficacia, la ingesta de la primera dosis debe ser en el menor tiempo posible una vez transcurrida la relación sexual, de preferencia, debe tomarse dentro del período de 72 horas (3 días) después de dicha relación sexual, y solo en su defecto puede ingerirse hasta en un período máximo de 120 horas después de la relación.

— **Indicaciones y dosificación:**

- **Anticoncepción de emergencia victimas de violación sexual:** debe cumplirse de previo con los siguientes lineamientos:

  - **Circular CCF-2320-04-2019** Anticoncepción de emergencia en pacientes víctimas de agresión sexual.
  - **Documento L.GM.DDSS.AAIP.PSM.051120-2020:** Lineamiento para la prescripción de la anticoncepción de emergencia mediante la aplicación de terapia con levonorgestrel 1.5 mg o con tabletas anticonceptivas combinadas (método yuzpe) en todos los niveles de atención de La Caja Costarricense de Seguro Social.

Prescribir dentro del periodo ideal de las primeras 72 horas o un máximo de 120 desde que transcurre la relación sexual, *uno de los dos siguientes métodos según su disponibilidad*:

1. *Levonorgestrel* 1.5mg en una dosis única.

2. *Método Yuzpe*: (refiérase a la *monografía de anticonceptivos orales en combinación fija monofásica [1-10-36-1250, 1-10-36-1260]*):

Actualmente en la CCSS se dispone para la prescripción de **uno de los dos esquemas** siguientes conocidos como **método Yuzpe**:

Presentación a utilizar	**Método Yuzpe** **Dosis** (según presentación a utilizar)
1-10-36-1250: Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta recubierta o **anticonceptivo oral en combinación fija monofásica:** etinilestradiol 30 ug con levonorgestrel 0.15 mg. Tableta	4 tabletas STAT y luego 4 tabletas a las 12 horas, vía oral.
1-10-36-1260: Anticonceptivo oral en combinación fija monofásica: Etinilestradiol 50 ug con norgestrel 0.5 mg. Tabletas recubiertas.	2 tabletas STAT y luego 2 tabletas a las 12 horas, vía oral.

Nota: En caso de utilizar el método Yuzpe, prescribir dimenhidrinato 50 mg una hora antes de ingerir las píldoras anticonceptivas de emergencia para disminuir la incidencia de náuseas y vómitos.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorción rápida y completa.
- ***Distribución*:** Vd: ~ 1.8 L/kg.
- ***Unión* a proteínas:** Altamente unido a albúmina (~ 50%) y globulina transportadora de hormonas sexuales (~ 47%).
- ***TCmax*:** Oral: ~ 2 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático vía CYP3A4; forma metabolitos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** Oral: 30 a 46 horas.
- ***Excreción*:** Orina (45%); heces (32%).

— **Precauciones**

- **Irregularidades de sangrado:** Pueden aparecer manchas después del uso; se debe considerar la posibilidad de embarazo si la menstruación se retrasa > 7 días del periodo menstrual esperado.
- **Embarazo ectópico:** Un historial de embarazo ectópico no es una contraindicación para el uso como anticonceptivo de emergencia. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en pacientes con dolor abdominal bajo, especialmente en asociación con periodos perdidos o sangrado vaginal en pacientes con amenorrea previa.
- **Uso apropiado:** No está diseñado para usarse como anticonceptivo de rutina y no es efectivo para interrumpir un embarazo existente.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:**

- No debe usarse en pacientes que se haya confirmado que están embarazadas.

— **Lactancia:** Levonorgestrel está presente en la leche materna.
Las concentraciones de levonorgestrel en leche materna se evaluaros después de la administración materna de una dosis oral única de 1.5 mg de levonorgestrel a 12 mujeres ~ 11 semanas después del parto:
  - Las concentraciones máximas en la lecha materna ocurrieron entre 2 y 4 horas después de la dosis y disminuyeron rápidamente durante las siguientes 12 horas. La vida media de levonorgestrel en la leche materna fue de 26 horas. Las concentraciones en la leche materna fueron paralelas a las concentraciones séricas maternas, pero fueron consistentemente más bajas (concentraciones séricas maternas máximas de 9,8 a 22.3 ng/mL; concentraicones máximas en leche materna de 4.1 a 10.7 ng/mL).

— **Reacciones adversas**

- ***Endocrino* y metabólico:** Menstruación irregular (26%, incluye menstruación retrasada, sangrado menstrual agudnante (14%), hipomenorrea (13%) y manchado.
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal (18%), náusea (23%), diarrea (5%), vómito (17%).
- ***Genitourinario*:** Sensibilidad en los senos (11%).
- ***Sistema nervioso central*:** Mareo (11%), fatiga (17%), dolor de cabeza (17%).

— **Interacciones**

Efecto disminuido
- **Agentes antidiabéticos:** Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- **Anticonvulsivantes (carbamazepina, felbamato, oxcarbamazepina, fenitoína, topiramato):** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.
- **Barbitúricos:** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.
- **Bonsentan:** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.
- **Griseofulvina:** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.
- **Rifampicina:** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.

- **Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):** Posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos.
- **Inductores de CYP3A4:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los anticonceptivos hormonales.

Otros

- **Agentes antirretrovirales:** Posibles cambios en la farmacocinética de progestágenos administrados por vía oral con algún inhibidor de la proteasa del VIH.

— **Contraindicaciones**

- No lo use si ya está embarazada.
- No lo use para el control de natalidad regular.

Medroxiprogesterona

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-36-4250. Medroxiprogesterona acetato 150 mg. Suspensión inyectable. Frasco ampolla con 1 mL a 3 mL o ampolla con 1 mL o jeringa prellenada con 1 mL.
- 1-10-36-1120. Medroxiprogesterona acetato 5 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-36-4250. Intramuscular.
- 1-10-36-1120. Oral.

— **Administración:**

- **Administración oral:** Puede ser administrado con alimentos.
- **Administración intramuscular (anticonceptivo):** Agite la suspensión vigorosamente; administrar por inyección IM profunda en el músculo glúteo o deltoides

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como medroxiprogesterona acetato; las dosis son expresadas en términos de la sal.
- Cuando la medroxiprogesterona es utilizada para el manejo de endometriosis, las dosis no requieren ser ajustada con base en el peso del paciente.

Adultos

- **Prevención de cambios en endometrio asociado con estrógenos:**
  - Oral: 1.5 – 5 mg día. Alternativamente, 5 – 10 mg día por 12 a 14 días consecutivos de cada mes.

- **Anticonceptivo en mujeres:** Con base en el protocolo institucional CCF 0551-02-18 para terapia contraceptiva a nivel Institucional está autorizado como anticonceptivo para:

Indicación	Contraindicación
– Pacientes en posparto a partir de los 21 días. – Pacientes fumadoras de más de 35 años. – Pacientes no candidatas a anticonceptivos orales con anomalías cérvico-uterino. – Pacientes adolescentes, se recomienda su uso; sin embargo, se ha relacionado con disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumento de peso en adolescentes con problemas de obesidad.	– Cáncer de mama. – Pacientes con cáncer de mama o antecedente de cáncer de mama. – Pacientes con alguna contraindiación para el uso de la via intramuscular.

- **Intramuscular:** 150 mg cada 3 meses (cada 13 semanas). Excluir la posibilidad de embarazo antes de administrar la primera dosis y siempre que hayan transcurrido ≥13 semanas desde la dosis anterior. Iniciar durante los primeros 5 días del ciclo menstrual; a las 6 semanas después del parto en mujeres que amamantan, o dentro de los 5 días posteriores al parto en aquellas que no amamantan

- **Amenorrea:** Oral: 5 – 10 mg día por 5 – 10 días.
  - Para inducir una transformación secretora óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos, 10 mg diarios durante 10 días.

- **Sangrado uterino:** Oral: 5 – 10 mg día por 5 – 10 días comenzando el día 16º o 21º día supuesto o calculado del ciclo menstrual.
  - Para inducir una transformación secretora óptima de un endometrio que ha sido preparado adecuadamente con estrógenos endógenos o exógenos, 10 mg diarios durante 10 días.

- **Hipersexualidad/parafilias:** Pacientes masculinos con diagnóstico de hipersexualidad/parafilias (fuera de indicaciones oficiales), debe documentarse en el expediente el respectivo consentimiento informado al paciente o a su responsable legal, si el paciente no está en capacidad para la toma de decisiones respecto a su tratamiento **(Nota: Evite su uso si la patología pituitaria activa, insuficiencia hepática o enfermedad tromboembólica):**
  - **Intramuscular:** 100 a 600 mg semanalmente.

Ajustar la dosis y/o frecuencia a un nivel de mantenimiento efectivo de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente y/o concentración plasmática de testosterona.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:**
  - **Oral:** Rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal.
  - **Intramuscular:** Lenta
- ***Inicio de la acción:*** Tiempo de ovulación (después de la última inyección): 10 meses (rango 6 a 12 meses).
- ***Biodisponibilidad*:** 0.6% - 10%
- ***Distribución*:** Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** 86% - 90% (principalmente albúmina; no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales).
- ***TCmax*:**
  - **Oral**: 2 – 4 horas.
  - **Intramuscular (anticonceptivo aplicación trimestral):** ~3 semanas.
- ***Metabolismo*:** Extensamente hepático vía hidroxilación y conjugación; forma metabolitos.
- ***Vida media eliminacion*:**
  - ***Oral:*** Aproximadamente 12 horas (dosis única) o 17 horas (dosis múltiples).
  - ***Intramuscular:*** 50 días (reportada para medroxiprogesterona intramuscular **anticoncetivo aplicación trimestral):**
- ***Excreción*:** Orina, principalmente como conjugados de glucurónido.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema, dolor pecho (<1%), taquicardia (<1%), síncope (<1%).
- ***Dermatológico*:** Acné, alopecia, brote en piel, prurito (<1%), urticaria (<1%).
- ***Endocrino* y metabólico:** Amenorrea (6% a 68&), cambio en el flujo menstrual (18%; incluyendo irregular, incremento o disminución del fluido y manchas), bochornos (≤ 36%), enfermedad menstrual (Intramuscular: 57% en 12 meses; 32%

en 24 meses), ganancia de peso (7 – 38%), disminución de la libido, retención de fluidos (<1%).

- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, náusea, hinchazón.
- ***Genitourinario*:** Sensibilidad en los senos, dismenorrea, leucorrea, mastalgia, infección del tracto urinario, vaginitis, candidiasis vulvovaginal, dispareunia.
- ***Hematológico*:** Anemia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, astenia, dolor de espalda, calambres en miembros inferiores,
- ***Respiratorio*:** Disnea (<1%), asma (<1%).
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (9-17%), nerviosismo (11%), ansiedad, depresión, mareo, fatiga, insomnio, irritabilidad, somnolencia (<1%), parestesia (<1%).
- ***Local*:** Atrofia en el sitio de la inyección.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Seleginina:** Progestágenos (anticonceptivos), pueden incrementar las concentraciones séricas de seleginina.

Efecto disminuido

- **Aminoglutetimida:** Disminuye las concentraciones de medroxiprogesterona.
- **Acitetrina:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los progestágenos (anticoncpetivo).
- **Anticoagulantes:** Progestágenos pueden disminuir el efecto terapéutico de los anticoagulantes. Más específicamente, los potenciales efectos protrombóticos de algunos progestágenos y combinaciones progestágeno-estrógeno pueden contrarrestar los efectos anticoagulantes.
- **Aprepitant:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Artemeter:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Barbitúricos:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Dabrafenib:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Darunavir:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Deferasirox:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los sustratos CYP3A4 .
- **Efavirenz:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).

- **Lamotrigina:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Lopinavir:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Nelfinavir:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Fenitoína:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Saquinavir:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los progestágenos (anticonceptivos).
- **Antagonistas de vitamina K (**Ej. Warfarina): Los progestágenos (anticonceptivos) pueden disminuir el efecto anticoagulante de los antagonistas de vitamina K.

— **Contraindicaciones**

- Disfunción hepática o enfermedad hepática.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a medroxiprogesterona.
- Malignidad en mama conocida o sospechada.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Tromboflebitis activa, actual o historia pasada de trastornos tromboembólicos o enfermedad cerebrovascular.

OXITÓXICOS Y TOCOLÍTICOS

Oxitocina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-37-4390. Oxitocina de origen sintético 5 unidades/mL. Solución estéril para inyección. Ampolla con 1 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Infusión intravenosa, intramuscular.

— **Indicaciones y dosificación:**

Mujeres adultas:
- **Con base en el Protocolo manejo de la oxitocina en el proceso de inducción en los tres niveles de atención. CÓDIGO: L.GM. DDSS.ARSDT-ENF-12062019:**

  - **Criterios para el uso de oxitocina.**
    - **Primer Nivel de Atención:** El médico general puede indicar la utilización de la oxitocina para el manejo activo del tercer estadio de la labor de parto (alumbramiento) y en el post parto inmediato para la prevención de la hemorragia postparto.

    - **Segundo y Tercer Nivel de Atención:** El médico ginecólogo durante la valoración al ingreso es quien establece si la usuaria, el feto o ambos, presentan condición de salud en la que continuar con el embarazo represente un riesgo, por lo que se deba iniciar el uso de la inducción o conducción de la labor de parto con oxitocina.

    - **Población diana:**
      Usuarias embarazadas con indicación médica de interrupción del embarazo mediante la administración de oxitocina, independientemente de su paridad y edad gestacional y que cumplan con los siguientes criterios:
      (a) Embarazo único o gemelar con primer feto cefálico
      (b) Peso fetal estimado menor a 4000 gramos.
      (c) Pelvis útil.
      (d) Consentimiento informado completo
      (e) Puntuación de Escala de Bishop mayor 6.
      (f) Prueba fetal ante parto que garantice bienestar fetal.

- **Inducción de labor de parto:** Una vez indicada la inducción/conducción, el profesional en Enfermería Obstétrica diluye 30 U (6 ampollas) de oxitocina en 500 mL de solución salina al 0,9% quedando una concentración de 1 mU/min en 1mL/h. Utilizando bomba de infusión, se inicia el goteo a 4 mU/min (4 mL/h), se realiza control de dinámica uterina cada 30 minutos. Según la necesidad, y criterio obstétrico se aumenta la infusión de 4 en 4 mU/min. Una vez alcanzada la DU regular (características: 3 a 5 contracciones en 10 minutos, duración de 45 a 60 segundos, de moderada a alta intensidad) los controles de DU son cada 60 minutos.
  Se establece como dosis máxima las 40mU/min y para infusiones mayores a la establecida se requiere indicación médica en el expediente de la usuaria.

  El tratamiento debe ser realizado en sala de partos con vigilancia y monitorización por parte del profesional especialista en obstetricia.

— **Farmacocinética**

- ***Inicio*:**
  - ***Intravenoso:*** Respuesta uterina es casi inmediata.
  - ***Intramuscular:*** Respuesta uterina ocurre dentro 3 – 5 minutos.
- ***Duración:***
  - ***Intravenoso***: Respuesta uterina disminuye dentro de 1 hora.
  - ***Intramuscular*:** Respuesta uterina disminuye en 2 – 3 horas.
- ***Concentraciones plasmáticas:*** Velocidades de infusión intravenosa de hasta 6 miliunidades/minuto producen concentraciones plasmáticas de oxitocina maternas comparables a las asociadas con labor espontánea.
- ***Distribución*:** Se distribuye a través del fluido extracelular. Cruza la placenta. Se distribuye en leche materna, probablemente en pequeñas cantidades.
- ***Metabolismo*:** Rápidamente metabolizado en hígado y riñones.
- ***Vida media*:** 3 - 5 minutos.
- ***Excreción*:** Pequeñas cantidades son excretadas en orina sin cambio.

— **Precauciones**

- **Efecto antidiurético:** Puede producir efecto antidiurético intrínseco (Ej. Intoxicación por agua). Severa intoxicación por agua con convulsiones, coma, y muerte puede ocurrir, particularmente con altas dosis (40 a 50 miliunidades/minuto) o cuando se administra como infusión lenta durante 24 horas y si el paciente recibe líquidos por vía oral.
- **Efectos cardiovasculares:** Arritmias, hipotensión, isquemia miocardio, vasodilatación periférica y taquicardia han sido reportados después de la administración. El riesgo de eventos adversos es influenciado por la dosis y ruta de administración y está aumentada en mujeres con enfermedad cardiovascular. Utilice con extrema precaución en pacientes hemodinámicamente inestables.

- **Muertes maternas:** las muertes maternas causadas por episodios hipertensivos, hemorragia subaracnoidea o ruptura del útero y muertes fetales se han producido con medicamentos oxitócicos cuando se usan para la inducción del parto o para el aumento en la primera y segunda etapa del parto.
- **Efectos uterinos:** Altas dosis o hipersensibilidad a oxitocina pueden causar hipertonicidad uterina, espasmo, contracción tetánica o ruptura de útero

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
- Para ser utilizado para la inducción médica del parto en lugar de la electiva.
- La literatura refiere que, según la experiencia, las propiedades químicas y farmacológicas, no se espera que causen anormalidades fetales cuando se usan como se indica.
- Puede causar efectos adversos fetales no teratógenos.

— **Lactancia:** La oxitocina endógena media la expulsión de la leche. La administración de oxitocina exógena puede interrumpir el inicio de la lactancia materna.

— **Reacciones adversas**

Los efectos secundarios por la exposición prolongada al uso de la oxitocina son:

- ***Cardiovascular*:** Hipertensión, taquicardia, arritmia, aumento del retorno venoso sistémico y gasto cardíaco.
- ***Endocrino y metabólico:*** Intoxicación por agua (la intoxicación grave por agua con convulsiones y coma se asocia con una infusión lenta de oxitocina durante 24 horas).
- ***Gastrointestinal*:** Náusea y vómito.
- ***Genitourinario*:** Hemorragia postparto, ruptura uterina
- ***Hematológico*:** Hematoma pélvico.
- ***Sistema nervioso central*:** Hemorragia subaracnoidea, convulsiones o coma.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Vasoconstrictores:** Hipertensión severa notificada con la administración de oxitocina 3–4 horas después de la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.

Efecto disminuido

- **Tiopental:** Se ha reportado un retraso en la inducción de la anestesia tiopental (acumulación periférica de tiopental causada por espasmo venoso).

— **Contraindicaciones**

- Presentación pélvica.
- Embarazo múltiple.
- Placenta previa.
- Retardo del crecimiento intrauterino con perfil hemodinámico alterado.
- Prolapso de cordón.

HIPOGLICEMIANTES E HIPERGLICEMIATES

Glibenclamida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-39-0800. Glibenclamida (no micronizada) 5 mg. Tabletas.

— **Sinónimo:** Gliburida.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**
Administrar con las comidas a la misma hora cada día (la dosificación dos veces al día puede ser beneficiosa si las dosis convencionales de gliburida son> 10 mg

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (vía oral):
- **Diabetes mellitus tipo 2:**
  - **Inicial:** 2.5 mg – 5 mg/día, administrado con el desayudo o la primera comida principal del día.
  - **Mantenimiento:** Aumentar la dosis con incrementos de ≤2.5 mg día a intervalos semanales. La dosis usual de mantenimiento es de 1.25 – 20 mg día.
  - **Dosis máxima:** 20 mg/día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Se absorbe casi completamente después de la administración oral.
- ***Inicio de la acción:*** Acción hipoglicémica generalmente empieza dentro 45 – 60 minutos y es máxima 1.5 – 3 horas.
- ***Duración de la acción:*** En pacientes diabéticos no en ayudas, la acción hipoglicémica puede persistir por hasta 24 horas.
- ***Distribución*:** Distribuida en cantidades importantes en la bilis. Parece que cruza la placenta. Se desconoce si se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** > 99% (para glibenclamida), > 97% (para el metabolito principal 4-*trans*- hidroxiglibenclamida).
- ***Metabolismo*:** Parece ser completamente metabolizado, probablemente en hígado.
- ***Vida media*:** 1.4 - 1.8 horas (para glibenclamida) o aproximadamente 10 horas (glibenclamida y metabolitos).
- ***Excreción*:** Excretado como metabolitos en orina y heces en aproximadamente iguales proporciones. Mínimamente removido por hemodiálisis.

— **Precauciones**
  - Hipoglicemia: Todas las sulfonilureas son capaces de producir hipoglicemia severa. La hipoglicemia es más común que ocurra cuando la ingesta calórica es deficiente, después de ejercicio fuerte o prolongado, cuando es ingerido etanol, o cuando uno o más fármacos hipoglicemiantes son utilizados. También, es común en pacientes ancianos, mal nutridos o debilitados o con enfermedad renal o hepática severa; insuficiencia adrenal y/o pituitaria; utilizar con precaución.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, glibenclamida generalmente no es recomendado en pacientes con enfermedad renal crónica; si la terapia con sulfonilureas es necesaria, otros agentes son preferidos.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Uso conservador en dosis inicial y de mantenimiento.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B
Muchos expertos recomiendan que la insulina debe ser utilizada durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si la glibenclamida se distribuye en leche materna. Se recomienda suspender la lactancia o el tratamiento.

— **Reacciones adversas**
  - ***Endocrino* y metabólico:** Hipoglucemia, hiponatremia, ganancia de peso.
  - ***Gastrointestinal*:** Plenitud epigástrica (≤2%), acidez estomacal (≤2%), náuseas (≤2%)
  - ***Genitourinario*:** Diuresis (menor).
  - ***Hematológico*:** Anemia hemolítica
  - ***Hepático*:** Ictericia colestásica, falla hepática, hepatitis.
  - ***Neuromuscular y esquelético*:**
  - ***Reacciones de hipersensibilidad:*** 2%; incluyendo eritema, brote maculopapular, brote morbiliforme, prurito, urticaria.
  - ***Sistema nervioso central*:** Reacción tipo disulfiram.
  - ***Postmercadeo y/o reporte de casos:*** < 1%, trastornos en la acomodación, angioedema, artralgia, visión borrosa, eritema multiforme, incremento transaminasas, mialgia, vasculitis.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
  - **Agentes bloqueadores betaadrenérgicos:** Intolerancia a la glucosa.

- **Agentes bloqueadores de los canales de calcio:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Agentes tiroideos:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Alcohol:** Posible reacción tipo disulfiram.
- **Anticoagulantes orales:** Posible desplazamiento de proteínas plasmáticas y potenciación de los efectos hipoglicémicos.
- **Anticonceptivos orales:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Antifúngicos, orales (Ejemplo fluconazol, miconazol):** Incremento en las concentraciones de glibenclamida; posible hipoglicemia.
- **Bosentan:** Incremento en el riesgo de elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas.
- **Corticosteroides:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Diuréticos:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Estrógenos:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Fenilbutazona:** Potenciación de efectos hipoglicémicos.
- **Fenitoína:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Fenotiazinas:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Fluoroquinolonas (antiinfeccioso):** Puede potenciar los efectos hipoglicémicos.
- **Hidantoínas:** Posible desplazamiento de proteínas plasmáticas y potenciación de los efectos hipoglicémicos.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa:** Potenciación de los efectos hipoglicémicos.
- **Isoniazida:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Rifampicina:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Sulfonamidas:** Posible desplazamiento de proteínas plasmáticas y potenciación de los efectos hipoglicémicos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la glibenclamida
- Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Uso concomitante con bosentan.

HIPOGLICEMIANTES E HIPERGLICEMIANTES

Gliclazida

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-39-0805. Gliclazida 80 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Las tabletas deben tragarse enteras. No fraccionar (no partir), no triturar.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos
Su uso se rige por DFE-AMTC-2893-10-2019. Recomendaciones para el uso de la gliclazida:

- Pacientes que presentan hipoglicemias con el uso de glibenclamida, en especial la población mayor a los 50 años de edad.
- Para prevenir las hipoglucemias en pacientes con factores de riesgo elevado.

Las dosis recomendadas:

- **Dosis inicial:** 80 mg (una tableta) diaria, antes del desayuno.

- **Titulación de la dosis:** Se realiza de acuerdo con el perfil glicémico. Valorar la necesidad de un incremento en forma gradual.

- **Dosis de 160 mg diarios o mayores, se debe administrar de la siguiente manera:**

DOSIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN PARA SU ADMINISTRACIÓN
160 mg diarios (2 tabletas), vía oral	*Administrar en una sola toma*, antes del desayuno
240 mg (3 tabletas) diarios, vía oral	*Se recomienda dividir la dosis en dos tomas al día.* Administrar de la siguiente manera: – 160 mg (dos tabletas) en la mañana media hora antes del desayuno y – 80 mg (una tableta) media hora antes de la comida de la tarde o cena.

DOSIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN PARA SU ADMINISTRACIÓN
320 mg (4 tabletas) diarios, vía oral.	*Se recomienda dividir la dosis en dos tomas al día.* Administrar de la siguiente manera: – 160 mg (dos tabletas) en la mañana media hora antes del desayuno y – 160 mg (dos tabletas) media hora antes de la comida de la tarde o cena.
Dosis máxima: 320 mg/24 horas.	

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápida.
- ***Distribución*:** Vd: 20% to 40% de peso corporal
- ***Unión* a proteínas:** ~94% a 95%
- ***TCmax*:** 4 a 6 horas
- ***Metabolismo*:** Hepático (vía CYP2C9 y CYP2C19) a metabolitos inactivos.
- ***Vida media de eliminación*:** 10.4 horas.
- ***Excreción*:** Orina (60% a 70%; < 1% como fármaco sin cambio); heces (10% a 20%) como metabolitos

— **Precauciones**

- **Hipoglicemia:** Todas las sulfonilureas son capaces de producir hipoglicemia severa; la incidencia de hipoglicemia es menor con gliclazida comparada con otras sulfonilureas (Ejemplo: glibenclamida). La hipoglicemia es más común que ocurra cuando la ingesta calórica es deficiente, después de ejercicio fuerte o prolongado, cuando hay ingesta de alcohol, o cuando más de un hipoglicemiante es utilizado. Esto es más común en pacientes ancianos o debilitados, malnutridos y en pacientes con trastornos endocrinos, enfermedad vascular severa, daño en la función hepática o renal; utilizar con precaución.
- **Insuficiencia hepática:** las sulfonilureas se eliminan por metabolismo hepático y existe riesgo de acumulación. Los pacientes con insuficiencia leve o moderada deben vigilarse estrechamente por el riesgo de hipoglucemia. Están contraindicadas en casos graves.
- **Insuficiencia renal:** puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Puede utilizarse en caso de insuficiencia leve o moderada, pero no grave (ClCr <30 ml/min).
- **Déficit G6PDH (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa):** las sulfonilureas favorecen el desarrollo de anemia hemolítica. Debe considerarse otra alternativa terapéutica en estos pacientes.

— **Insuficiencia renal:**

- Deterioro leve a moderado: Inicial: 40 mg una vez al día.

— **Insuficiencia hepática:**
  - Deterioro de leve a moderado: No hay recomendaciones específicas para ajuste de dosis; sin embargo, una reducción en la dosis puede ser requerida.
  - Deterioro severo: Uso está contraindicado.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Contraindicado su uso durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si la gliclazida se distribuye en leche materna. No se recomienda por el riesgo de producir hipoglucemia en el lactante.

— **Reacciones adversas**

  - ***Cardiovascular*:** Hipertensión (3% - 4%), angina pectoris (2%), edema periférico (1%).
  - ***Dermatológico*:** Dermatitis (1% a 2%), brote en piel, (1% incluye brote maculopapular, brote morbiliforme), prurito (≤ 1%).
  - ***Endocrino* y metabólico:** Hipoglicemia (11% a 12%), Hiperglicemia (2%), hiperlipidemia (≤ %), trastorno metabolito de lípidos (≤ 1%), incremento de lactato deshidrogenasa.
  - ***Gastrointestinal*:** Diarrea (2% a 3%), estreñimiento (1% a 2%), gastroenteritis (1% a 2%), dolor abdominal (1%), gastritis (1%), náusea (≤ 1%).
  - ***Genitourinario*:** Infección del tracto urinario (3%).
  - ***Neuromuscular y esquelético*:** Dolor de espalda (4% a 5%), artralgia (3% a 4%), astenia (2% a 3%), artropatía (2%), mialgia (2%), artritis (1% a 2%), tendinitis (1%).
  - ***Renal*:** Incremento de la creatinina sérica.
  - ***Respiratorio*:** Bronquitis (4% a 5%), rinitis (4% a 5%), faringitis (4%), tos (2%), neumonía (1% a 2%), sinusitis (1% a 2%).
  - ***Sistema nervioso central*:** Cefalea (4% a 5%), mareo, depresión, insomnio, neuralgia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

  - **Antagonistas de vitamina K:** puede potenciar su efecto anticoagulante.
  - **Beta-bloqueador:** pueden potenciar el efecto hipoglucemiante, especialmente los no cardioselectivos, aunque la cardioselectividad depende de la dosis. También pueden enmascarar la taquicardia secundaria a hipoglucemia. El riesgo de los beta-bloquean oftálmicos es mucho menor. Se recomienda monitorizar la glucemia si se añade un beta-bloqueador o se modifica la dosis.
  - **Miconazol:** por vía sistémica potencia su efecto hipoglucemiante.

Efecto disminuido

- **Rifampicina**: puede reducir la concentración plasmática de gliclazida por inducir su metabolismo hepático. Puede ser necesario aumentar la dosis de gliclazida.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a gliclazida o a alguno de los excipientes o a otras sulfonilureas o a las sulfamidas
- Diabetes tipo 1.
- Cetoacidosis diabética (con o sin coma).
- Insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos, se recomienda utilizar insulina.
- Condiciones de estrés (Ejemplo: infección severa, trauma, cirugía).
- Uso concomitante con miconazol (sistémico o gel oro-mucosa)
- Lactancia.
- Embarazo.

Insulina humana, cristalina (regular)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-39-4150. Insulina humana cristalina biosintética 100 UI/mL. Solución estéril. Frasco ampolla con 10 mL o 5 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**

- 1-10-39-4150. Subcutánea, intravenosa, infusión intravenosa.

— **Administración:**

- **Vía subcutánea:** puede aplicarse en muslo, pared abdominal, región glútea o deltoidea, habitualmente mediante un pliegue de la piel para minimizar el riesgo de inyección intramuscular. Los sitios de inyección deben rotarse entre sí y dentro de una región anatómica.
- **Vía intravenosa:** al ser una solución soluble y transparente, puede administrarse por esta vía en determinadas situaciones (coma cetoacidótico, etc.).

— **Indicaciones y dosificación:**

La insulina regular es una insulina de acción corta. Los requerimientos de insulina varían dramáticamente entre los pacientes y la terapia requiere de ajuste de dosis con una cuidadosa supervisión médica. Son comunes las combinaciones en las diferentes formulaciones de insulina (Ejemplo: insulina NPH en insulina regular, entre otras).

Adultos

- **Diabetes mellitus tipo 1: Subcutáneo:**

La **dosis diaria total (DDT)** presentada abajo son expresadas como unidades totales/kg/día de todas las formulaciones de insulina combinadas:

- **Dosis diaria total inicial, subcutáneo:** ~ 0.4 a 0.5 unidades/kg/día. Podrían recomendarse dosis conservadoras iniciales de 0.2 a 0.4 unidades/kg/día, para evitar una potencial hipoglicemia; dosis mayores iniciales pueden ser requeridas en pacientes que son obesos, sedentarios o presentan cetoacidosis.

- **Rango de dosis diaria total usual:** 0.4 a 1 unidad/kg/día en dosis divididas.

- **División de dosis diaria total (múltiples inyecciones diarias):**

- **Insulina basal:** Generalmente, 40% a 50% de la dosis diaria total es administrada como insulina basal (Ejemplo: intermedia [NPH]) en 1 a 2 inyecciones.
- **Insulina prandial:** La porción remanente (es decir 50% a 60% de la DDT es luego dividida y administrada antes o en los tiempos de comida (dependiendo de la formulación como insulina de acción corta (regular).

- **Ajuste de dosis:** La dosis debe ser titulada para alcanzar el control de la glucosa y evitar hipoglicemia. Ajustar la dosis para la mantener glucosa previa a la comida y a la hora de acostarse en el rango objetivo. Debido a que las combinaciones de agentes son utilizadas con frecuencia, el ajuste de la dosis debe abordar el componente individual del régimen de insulina que más directamente influye en el valor de glucosa en sangre en función del inicio y la duración conocidos del componente de insulina.

- **Diabetes mellitus tipo 2: Subcutáneo:**
  - **Inicial:** 4 a 6 unidades o 0.1 unidad/kg o 10% de la dosis de insulina **basal** administrada antes de la comida más grande del día.

    - **Nota:** *La adición gradual de insulina prandial comenzando con una sola comida y progresando a 2 o más comidas según sea necesario cada 3 meses se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia y una mayor satisfacción del paciente en comparación con la introducción inmediata de un régimen de bolo basal completo. La insulina regular generalmente se administra además de un régimen que incluye insulina **basal** (Ejemplo: diferentes formulaciones de insulina como insulina de acción intermedia [NPH]) y metformina +/- otros agentes no insulínicos). Considere reducir la dosis diaria total en 4 unidades o el 10% de la dosis de insulina basal si la HbA1c es <8% al iniciar la insulina prandial.*

  - **Ajuste de dosis:**
    - **Para alcanzar el objetivo de glucosa con autocontrol:** ajuste la dosis de insulina prandial en un 10% a 15% o de 1 a 2 unidades dos veces por semana
    - **Para hipoglicemia:** Si no está clara la razón de la hipoglicemia, disminuya la dosis prandrial de insulina en 10% a 20%. Para hipoglicemia severa (Es decir, requerir asistencia de otra persona o glucosa en sangre <40 mg / dL) reduzca la dosis en un 20 a 40%).

    La HbA1c aún no se controla a pesar de las valoraciones para alcanzar los objetivos glucémicos: *una opción es avanzar al 'bolo basal' (es decir, cobertura de insulina prandial antes de ≥2 comidas por día) además de la insulina **basal** y generalmente administrada en adición a metformina +/- otros agentes no insulínicos.*

- **Cetoacidosis diabética:** *Únicamente la insulina regular vía intravenosa debe usarse en pacientes con cetoacidosis diabética.* La glucosa sérica no es un indicador directo de esas alteraciones y podría disminuir más rápidamente que la corrección de la cetoacidosis. **Se debe consultar los protocolos específicos de abordaje de esta condición.**
  - **Insulina regular, Intravenoso:**
    - **Bolo:** 0.1 unidades /kg (opcional).
    - **Infusión:**
      (a) **Se administró un bolo**: seguir con 0.1 unidades / kg / hora.
      (b) **No se administró bolo:** iniciar con 0.14 unidades/kg/hora (dosis menores podrían no alcanzar concentraciones adecuadas de insulina para suprimir la producción corporal de cetona hepática).
    - **Ajuste:** Si la glucosa sérica no cae al menos 10% en la primera hora, administrar un bolo IV de 0.14 unidades/kg y continuar régimen previo. Además, si la glucosa sérica no cae en 50 a 75 mg/dL en la primera hora, la dosis de infusión de la insulina debe aumentarse a intervalos de una hora hasta que se logre una disminución constante de glucosa. Una vez que la glucosa sérica alcanza 200 mg/dL, disminuya la dosis de infusión a 0.02 a 0.05 unidades /kg/hora. Administre suero glucosado para mantener la glucosa sérica entre 150 a 200 mg/dL hasta la resolución de la cetoacidosis.
      (a) **Transición de la insulina intravenosa a subcutánea:** Después de la resolución de la cetoacidosis diabética, suplementar la insulina intravenosa con la insulina subcutánea, si fuera necesario, hasta que el paciente sea capaz de comer y hasta alcanzar una transición total al régimen con insulina subcutánea. Se recomienda un traslape de ~ 1 a 2 horas entre la suspensión de la insulina intravenosa y la administración de la insulina subcutánea para garantizar niveles plasmáticos adecuados de insulina.

— **Farmacocinética**

El inicio y la duración de los efectos hipoglucémicos dependen de la vía de administración, el sitio de inyección (el inicio y la duración son progresivamente más lentos con la inyección subcutánea en el abdomen, el brazo y la nalga, o muslo respectivamente), volumen y concentración de inyección, y la preparación administrada. La tasa de absorción, el inicio y la duración de la actividad pueden verse afectados por el ejercicio, la presencia de lipodistrofia, el suministro de sangre local y / o la temperatura.

- ***Inicio de la acción*:** Subcutáneo: 0.25 a 0.5 horas.
- ***Efecto pico:*** Subcutáneo: 100 U: 2.5 a 5 horas.
- ***Biodisponibilidad:*** Subcutáneo: 55% a 77%.

- ***Duración:***
  - **Intravenoso:** 100 U: 2 a 6 horas.
  - **Subcutáneo:** 100 U: 4 a 12 horas (puede incrementar con la dosis).
- ***Distribución*:** Intravenoso, subcutáneo: Vd: 0.26 a 0.36 L/kg.
- ***TCmax*:** Plasma: Subcutáneo: 0.8 a 2 horas.
- ***Vida media de eliminación*:** Intravenoso: ~ 0.5 a 1 hora (dosis dependiente); Subcutáneo: 1.5 horas.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**

- **Control de la glicemia:** El efecto adverso más común de la insulina es la hipoglicemia. La hipoglicemia puede resultar de los cambios en el patrón de alimentación (Ejemplo, contenido de macronutrientes, tiempo de alimentos), cambios en el nivel de actividad física, incremento de trabajo o ejercicio sin comida, o cambios de medicamentos coadministrados. Los requerimientos de insulina pueden alterarse durante una enfermedad, trastornos emocionales u otros factores estresantes.
- **Hipokalemia:** La insulina (especialmente insulina intravenosa) causa un cambio de potasio del espacio extracelular al espacio intracelular, posiblemente produciendo hipokalemia. Si no se trata, la hipocalemia puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular e incluso la muerte. Usar con precaución en pacientes con riesgo de hipocalemia (por ejemplo Uso de diuréticos de asa). Controle el potasio sérico con frecuencia con el uso de insulina IV y suplemente el potasio cuando sea necesario.

— **Insuficiencia renal:** Puede ser necesario ajustar la dosis ya que los requerimientos de insulina pueden reducirse debido a cambios en el aclaramiento de insulina o el metabolismo. Los siguientes ajustes han sido recomendados:

- **Subcutáneo, intravenoso:**
  - **ClCr > 50 mL / minuto:** No es necesario ajuste de dosis.
  - **ClCr 10 a 50 mL/minuto:** Administrar 75% de la dosis normal y vigilar de cerca la glucosa.
  - **ClCr < 10 mL/minuto:** Administrar 50% de la dosis normal y vigilar de cerca la glucosa.
  - **Hemodiálisis:** Debido a su gran peso molecular (6.000 daltons), la insulina no es significativamente removida por hemodiálisis; no es necesario dosis suplementarias.
  - **Diálisis peritoneal:** Debido a su gran peso molecular (6.000 daltons), la insulina no es significativamente removida por diálisis peritoneal; no es necesario dosis suplementarias.

- **Terapia de reemplazo renal continuo:** Administrar 75% de la dosis normal y vigilar de cerca la glucosa; dosis suplementarias no son necesarias.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los requerimientos de dosis pueden ser reducidos y los pacientes pueden requerir dosis más frecuentes y monitoreo de la glucosa.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B.
La insulina no atraviesa la placenta debido a su elevado tamaño molecular y puede utilizarse durante el embarazo. La insulina es el tratamiento preferido para la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en el embarazo, así como la diabetes mellitus gestacional cuando se necesita terapia farmacológica.

— **Lactancia:** Tanto la insulina exógena como la endógena están presentes en la leche materna.
No se han informado eventos adversos en lactantes después del uso materno de insulina regular para inyección. Cuando se ingiere por vía oral, la insulina se degrada en el tracto gastrointestinal. No se han informado eventos adversos en lactantes. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de insulina de la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema periférico.
- ***Dermatológico*:** Picazón en el sitio de la inyección.
- ***Endocrino* y metabólico:** Amiloidosis (localizado en el sitio de la inyección), hipoglicemia (puede manifestarse como sensación de hambre, palidez, sudor frío, palpitaciones, ansiedad, temblores y trastornos visuales. En casos graves puede provocar convulsiones y coma), hipokalemia, ganancia de peso.
- ***Inmunológico*:** Inmunogenicidad.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, reacción de hipersensibilidad.
- ***Local*:** Eritema en el sitio de la inyección, hipertrofia en el sitio de la inyección, lipoatrofia en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Andrógenos:** Puede aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes. Excepciones: Danazol.
- **Agentes betabloqueadores:** Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de las insulinas. Excepciones: Levobunolol, metipranolol.
- **Inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV**: Puede aumentar el efecto hipoglicémico de las insulinas.

- **Inhibidores de la monoamino oxidasa**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Pegvisomant**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Pioglitazona**: Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de insulinas. Específicamente, el riesgo de hipoglicemia, retención de fluidos y falla cardiaca pueden ser incrementados con esta combinación.
- **Quinolonas**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Rosiglitazona**: Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de insulinas. Específicamente, el riesgo de hipoglicemia, retención de fluidos y falla cardiaca pueden ser incrementados con esta combinación.
- **Salicilatos**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.

Efecto disminuido

- **Ritodrina:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- **Tiazidas:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.

— **Contraindicaciones**

- Hipoglucemia.
- Hipersensibilidad a la insulin, durante episodios de hipoglicemia.

Insulina humana isófana de acción intermedia (NPH)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-30-4145. Insulina humana isófana biosintética de acción intermedia 100 UI/mL. Suspensión estéril. Frasco ampolla con 10 mL o 5 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:**
- 1-10-30-4145. Subcutánea.

— **Administración:**
- **Vía subcutánea:** puede aplicarse en muslo, pared abdominal, región glútea o deltoidea, habitualmente mediante un pliegue de la piel para minimizar el riesgo de inyección intramuscular. Los sitios de inyección deben rotarse entre sí y dentro de una región anatómica.
- **La insulina NPH, NO se puede administrar IV.**

— **Indicaciones y dosificación:**

La insulina NPH es una formulación de insulina de acción intermedia. Los requerimientos de insulina varían dramáticamente entre los pacientes y la terapia requiere de ajuste de dosis con una cuidadosa supervisión médica. Son comunes las combinaciones en las diferentes formulaciones de insulina (Ejemplo: insulina NPH en insulina regular, entre otras).

Adultos
- **Diabetes mellitus tipo 1: Subcutáneo:**

La **dosis diaria total (DDT)** presentada abajo son expresadas como unidades totales/kg/día de todas las formulaciones de insulina combinadas:

- **Dosis diaria total inicial, subcutáneo:** ~ 0.4 a 0.5 unidades/kg/día. Podrían recomendarse dosis conservadoras iniciales de 0.2 a 0.4 unidades/kg/día, para evitar una potencial hipoglicemia; dosis mayores iniciales pueden ser requeridas en pacientes que son obesos, sedentarios o presentan cetoacidosis.

- **Rango de dosis diaria total usual:** 0.4 a 1 unidad/kg/día en dosis divididas.

- **División de dosis diaria total (múltiples inyecciones diarias):**
  - **Insulina basal:** Generalmente, 40% a 50% de la dosis diaria total es administrada como insulina basal (Ejemplo: intermedia [NPH]). La insulina NPH puede ser administrada en 2 dosis divididas diariamente (ya sea como dosis igualmente divididas, o como ~ 2/3 de la dosis antes del alimento de la mañana y ~ 1/3 de la dosis antes de la comida de la cena o a la hora de acostarse). Alternativamente, dividiendo la dosis de insulina NPH en 3 o 4 veces por día puede reducir el riesgo de hipoglicemia y establecer un perfil de insulina basal consistente.

  - **Insulina prandial:** La porción remanente (es decir 50% a 60% de la DDT es luego dividida y administrada antes o en los tiempos de comida (dependiendo de la formulación como insulina de acción corta (regular).

  - **Ajuste de dosis:** La dosis debe ser titulada para alcanzar el control de la glucosa y evitar hipoglicemia. Ajustar la dosis para la mantener glucosa previa a la comida y a la hora de acostarse en el rango objetivo. Debido a que las combinaciones de agentes son utilizadas con frecuencia, el ajuste de la dosis debe abordar el componente individual del régimen de insulina que más directamente influye en el valor de glucosa en sangre en función del inicio y la duración conocidos del componente de insulina.

- **Diabetes mellitus tipo 2: Subcutáneo:**
  - **Inicial:** 0.1 a 0.2 unidades/kg/día o 10 unidades/día administrada en 1 o 2 dosis divididas.

  - **Ajuste de dosis:**
    - **Para alcanzar el objetivo de glucosa con autocontrol:** ajuste la dosis por 2 unidades cada 3 días hasta alcanzar el objetivo de glucosa en plasma en ayunas mientras evita la hipoglicemia

    - **Para hipoglicemia:** Si no está clara la razón de la hipoglicemia, disminuya la dosis en 10% a 20%. Para hipoglicemia severa (Es decir, requerir asistencia de otra persona o glucosa en sangre <40 mg / dL) reduzca la dosis en un 20 a 40%.

    - **Ajuste de dosis cuando se añade insulina prandial:** Considere reducir la dosis de insulina basal en 4 unidades (o ~ 10%) si HBA1c es < 8% cuando inicia la insulina prandial.

— **Farmacocinética**

- ***Inició de la acción:*** 1 a 2 horas.

- ***Efecto pico*:** 4 a 12 horas.
- ***Duración*:** 14 a 24 horas.
- ***TCmax*:** Plasma: 6 a 10 horas.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**
- **Control de la glicemia:** El efecto adverso más común de la insulina es la hipoglicemia. El momento de la hipoglicemia difiere entre las diversas formulaciones de insulina. La hipoglicemia puede resultar de los cambios en el patrón de alimentación (Ejemplo, contenido de macronutrientes, tiempo de alimentos), cambios en el nivel de actividad física, incremento de trabajo o ejercicio sin comida, o cambios de medicamentos coadministrados. Los requerimientos de insulina pueden alterarse durante una enfermedad, trastornos emocionales u otros factores estresantes.
- **Hipokalemia:** La insulina (especialmente insulina intravenosa) causa un cambio de potasio del espacio extracelular al espacio intracelular, posiblemente produciendo hipokalemia. Si no se trata, la hipocalemia puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular e incluso la muerte. Usar con precaución en pacientes con riesgo de hipocalemia (p. Ej., Uso de diuréticos de asa). Controle el potasio sérico y suplemente el potasio cuando sea necesario.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los requisitos de insulina pueden reducirse debido a cambios en el aclaramiento de insulina o el metabolismo

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los requisitos de insulina pueden reducirse debido a cambios en el aclaramiento de insulina o el metabolismo.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B
La insulina no atraviesa la placenta debido a su elevado tamaño molecular y puede utilizarse durante el embarazo.

— **Lactancia:** No hay limitaciones en el tratamiento. Puede ser necesario reducir la dosis de insulina.
Tanto la insulina exógena como endógena están presentes en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema periférico.
- ***Dermatológico*:** Picazón en el sitio de la inyección.
- ***Endocrino* y metabólico:** Amiloidosis (localizado en el sitio de la inyección), hipoglicemia (puede manifestarse como sensación de hambre, palidez, sudor frío, palpitaciones, ansiedad, temblores y trastornos visuales. En casos graves puede provocar convulsiones y coma), hipokalemia, ganancia de peso.

- ***Inmunológico*:** Inmunogenicidad.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** Hinchazón de extremidades.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Anafilaxia, reacción de hipersensibilidad.
- ***Oftálmico:*** Trastornos en la visión.
- ***Local*:** Atrofia en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hipertrofia en el sitio de la inyección, lipoatrofia en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Andrógenos:** Puede aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes. Excepciones: Danazol.
- **Agentes betabloqueadores:** Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de las insulinas. Excepciones: Levobunolol, metipranolol.
- **Inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV**: Puede aumentar el efecto hipoglicémico de las insulinas.
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Pegvisomant**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Pioglitazona**: Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de insulinas. Específicamente, el riesgo de hipoglicemia, retención de fluidos y falla cardiaca pueden ser incrementados con esta combinación.
- **Quinolonas**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Rosiglitazona**: Puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de insulinas. Específicamente, el riesgo de hipoglicemia, retención de fluidos y falla cardiaca pueden ser incrementados con esta combinación.
- **Salicilatos**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina**: Pueden aumentar el efecto hipoglicémico de los agentes hipoglicemiantes.

Efecto disminuido

- **Ritodrina:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- **Tiazidas:** Puede disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la insulina NPH, durante periodos de hipoglicemia.

Metformina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-39-0900. Metformina hidrocloruro 500 mg. Tableta con o sin recubierta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- Administrar con alimentos para disminuir los efectos adversos a nivel gastrointestinal.
- Administrar las tabletas de liberación inmediata 2 o 3 veces al día. Administrar en 2 dosis divididas si la dosis total $\leq$ 2 g diarios o en 3 dosis divididas si la dosis total es $>$ 2 g diarios.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como metformina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.
- Metformina puede ser utilizada como monoterapia o en forma concomitante con sulfonilureas o insulina
- Individualice la dosis cuidadosamente basados en la respuesta glucémica y la tolerancia del paciente.

Adultos (vía oral):

- **Diabetes mellitus tipo 2.**
  - **Inicial:** 500 mg dos veces al día.
    La dosis puede ser aumentada gradualmente para minimizar los efectos adversos gastrointestinales. Incrementar la dosis diaria en 500 mg a intervalos de una semana, hasta un máximo de 2.500 mg al día.
  - **Dosis usual de mantenimiento:** 1 g dos veces al día.
  - **Máximo:** 2.5 g al día.

  Respuestas clínicamente importantes generalmente no son observadas a dosis $<$ 1.5 g/día.

— **Farmacocinética**

- ***Biodisponibilidad*:** 50 – 60% (absoluta) con dosis de 0.5 – 1.5 g.

- ***Inicio:*** La respuesta terapéutica usualmente es aparente dentro de pocos días a 1 semana. La respuesta glucémica máxima dentro de 2 semanas.
- ***Duración:*** Las concentraciones de glucosa en sangre incrementan dos semanas después de suspender el tratamiento con metformina.
- ***Distribución*****:** Rápidamente distribuida en los tejidos corporales periféricos y fluidos, particularmente tracto gastrointestinal. Lentamente distribuido en los eritrocitos y compartimento de tejido profundo (probablemente tejido gastrointestinal).
- ***Unión* a proteínas:** Despreciable
- ***TCmax*****:** Suero: liberación inmediata: 2 a 3 horas.
- ***Metabolismo*****:** No metabolizado en hígado.
- ***Vida media*****:** 6. 2 horas.
- ***Excreción*****:** Orina (aproximadamente 35 – 52%) y heces (20 – 33%). Eliminado como fármaco sin cambio.

— **Precauciones**
- Acidosis láctica: Reporte postcomercializacion de casos asociados con acidosis láctica que han resultado en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes.
- Concentraciones de vitamina B-12: Uso de metformina a largo plazo está asociado con deficiencia de vitamina B-12.

— **Insuficiencia renal:**
- No use en pacientes con enfermedad renal severa o disfunción.
- Evalúe la función renal previo al inicio del tratamiento y al menos anualmente a partir de entonces.
- Monitoree con más frecuencia si se anticipa el desarrollo de la función renal alterada (por ejemplo, aquellos con concentraciones de glucosa en sangre > 300 mg/dL, aquellos que pueden desarrollar disfunción renal como resultado de poliuria y depleción de volumen).
- Suspenda metformina si la tasa de filtración glomerular estimada es $<$ 30 mL/minuto por 1.73 m^2; contraindicado en tales pacientes.

— **Insuficiencia hepática:** En general, evite su uso en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. La eliminación de lactato puede ser sustancialmente reducida.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B

— **Lactancia:** Pequeñas cantidades se distribuyen en leche materna. Suspenda la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*****:** Bochornos, palpitaciones, molestias en el pecho.

- ***Dermatológico*:** Liquen plano.
- ***Endocrino* y metabólico:** Deficiencia de cianocobalamina, hipoglucemia.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea (Tabletas de liberación inmediata 12% a 53%), flatulencia, náusea, vómito, distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia, acidez.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Astenia (9%), mialgia (1% a 5%)
- ***Respiratorio*:** Disnea (1% - 5%), síntomas tipo resfriado (1% a 5%), rinitis (4% a 6%), infección del tracto respiratorio superior (1% a 5%)
- ***Sistema nervioso central*:** Escalofríos (1% a 5%), mareo, cefalea (5% a 6%), sabor metálico
- ***Postmercadeo*:**
  - ***Endocrino metabólico:*** Acidosis láctica (raro)
  - ***Hematológico y oncológico:*** Anemia hemolítica.
  - ***Hepático:*** Daño hepático (colestático, hepatocelular, y mezcla).
  - ***Sistema nervioso central:*** Encefalopatía.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos:** Puede deteriorar la intolerancia a la glucosa.
- **Alcohol:** Incremento en el riesgo de hipoglicemia y acidosis láctica.
- **Cimetidina:** Puede disminuir la excreción de metformina.
- **Diuréticos tiazida:** Puede exacerbar diabetes mellitus.
- **Furosemida:** Incrementa las concentraciones de metformina.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** Riesgo potencial de hipoglicemia/hiperglicemia cuando la terapia con inhibidor de enzima convertidora de angiotensina es iniciada o suspendida.

Efecto disminuido

- **Nifedipino:** Mejora la absorción e incrementa la excreción urinaria de metformina; mínimos efectos sobre la farmacocinética de la nifedipina.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a metformina.
- Disfunción renal severa (Tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/minuto/1.73 m^2).
- Acidosis metabólica aguda o crónica con o sin coma (incluyendo cetoacidosis diabética).

HORMONAS TIROIDEAS Y DROGAS ANTITIROIDEAS

Levotiroxina

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-40-1080. Levotiroxina sódica 0,10 mg. Tableta. La Levotiroxina sódica de origen sintético.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**

- Administrar vía oral con el estómago vacío, preferiblemente media hora o una hora antes del desayuno o del primer alimento del día.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como levotiroxina sódica; la dosis se expresa en términos de sal.
- Ajuste la dosis cuidadosamente de acuerdo con la respuesta clínica y de laboratorio. Evite el tratamiento insuficiente o excesivo.

Adultos (vía oral):
- **Hipotiroidismo:** En individuos sanos <50 años y en aquellos > 50 años de edad que han sido tratados recientemente por hipertiroidismo o que han sido hipotiroideos por un corto tiempo (es decir, varios meses), la dosis oral inicial habitual (dosis de reemplazo total) es de 1.7 mcg / kg por día (por ejemplo, 100–125 mcg por día para un adulto de 70 kg) administrado como como dosis única diaria. Pacientes mayores pueden requerir < 1 mcg/kg día.
  - **En raras ocasiones** se requieren dosis > 200 mcg al día; la falta de respuesta adecuada a las dosis orales ≥ 300 mcg al día es poco frecuente y debe provocar una reevaluación del diagnóstico o sugerir la presencia de malabsorción, incumplimiento del paciente y / o interacciones farmacológicas-
  - **Pacientes > 50 años:** La dosis inicial usual es de 25 – 50 mcg día administrada como dosis única; incremente la dosis a intervalos de 6 – 8 semanas.
  - **Para el tratamiento del hipotiroidismo severo o prolongado:** la dosis usual inicial es de 12.5 – 25 mcg al día, administrado como una dosis única. Incrementos se hacen con aumentos de 25 mcg a intervalos de 2 – 4 semanas hasta que las concentraciones séricas TSH retornen a niveles normales; algunos médicos sugieren que la dosis debe ser ajustada a intervalos de 4 – 8 semanas.
  - **Para el manejo de hipotiroidismo subclínico (si se considera necesario):** Inicie a bajas dosis (Ejemplo: 1 mcg/kg diario). Si la terapia con levotiroxina no se inicia la terapia con levotiroxina, controle anualmente a los pacientes para detectar cambios en el estado clínico y los parámetros de laboratorio de tiroides.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Variablemente absorbido desde el tracto gastrointestinal (rango 40 – 80%). La biodisponibilidad en estado de ayudo se ha reportado ser 79% a 81%. La absorción puede ser disminuida por la edad, alimentos específicos y fármacos.
- ***Inicio de la acción:*** Oral: 3 a 5 días; efecto terapéutico pico puede requerir de 4 a 6 semanas.
- ***Distribución*:** Las hormonas tiroideas no atraviesan fácilmente la placenta; sin embargo, se produce alguna transferencia. Mínima distribución en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** >99% se une a proteínas plasmáticas incluyendo globulina fijadora de tiroxina, prealbúmina fijadora de tiroxina y albúmina
- ***TCmax*:** Suero: 2 a 4 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático a triyodotironina (T3; activa); ~ 80% tiroxina (T4) desyodado en riñon y periferia; también ocurre glucuronidación/conjugación, sufre recirculación enterohepática.
- ***Vida media de eliminación*:**
  - 6 a 8 días para T4 (3 – 4 días en hipertiroidismo; 9 -10 días en hipotiroidismo).
  - ≤ 2 días para T3.
- ***Excreción*:** Orina (Ruta principal de eliminación, disminuye con la edad); heces (~ 20%).

— **Precauciones**
- **Enfermedad cardiovascular preexistente:** Use con precaución.
- **Insuficiencia adrenal:** Use con precaución; los síntomas pueden ser exagerados o agravados.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A.
No se ha demostrado que la levotiroxina aumente el riesgo de anomalías congénitas o aborto espontáneo. El hipotiroidismo materno puede asociarse con efectos adversos en la madre y el feto, incluido el aborto espontáneo, la muerte fetal, el parto prematuro, el bajo peso al nacer, el desarrollo neurocognitivo deteriorado en la descendencia, el desprendimiento prematuro de placenta, la hipertensión gestacional y la preeclampsia.

La terapia de reemplazo de tiroides minimiza el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con hipotiroidismo manifiesto y se recomienda el tratamiento durante el embarazo.

— **Lactancia:** La levotiroxina se distribuye en leche materna.
No se ha encontrado que cause efectos adversos al infante o madre durante la lactancia. Concentraciones adecuadas de hormona tiroidea son requeridos para alcanzar la lactancia normal. Las mujeres con hipotiroidismo manifiesto o hipotiroidismo subclínico que experimentan una lactancia deficiente y que desean amamantar deben recibir tratamiento.

De acuerdo al fabricante, la decisión de la lactancia durante la terapia con levotiroxina debe considerar el riesgo de exposición hacia el infante, los beneficios para el infante de la lactancia y los beneficios del tratamiento para la madre.

La Organización Mundial de la Salud consideran que la levotiroxina es compatible con la lactancia (WHO 2002). Cuando se necesita terapia de reemplazo de tiroides en mujeres que amamantan, se prefiere el uso de levotiroxina

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Angina pectoris, arritmia cardiaca, falla cardiaca, bochornos, incremento en la presión arterial, aumento pulso, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.
- ***Dermatológico*:** Alopecia, diaforesis, brote en piel.
- ***Endocrino y metabólico:*** Pérdida de peso.
- ***Gastrointestinal:*** Calambres abdominales, diarrea, aumento en el apetito, vómito.
- ***Genitourinario:*** Reducción en la fertilidad.
- ***Hepático:*** Incremento en las enzimas pancreáticas.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** Disminución de la densidad mineral ósea, espasmos musculares, tremor.
- ***Respiratorio:*** Disnea*.*
- ***Sistema nervioso central:*** Ansiedad, labilidad emocional, fatiga, cefalea, intolerancia al calor, hiperactividad, insomnio, irritabilidad, miastenia, nerviosismo, pseudotumor cerebral (niños).
- ***Misceláneo:*** Fiebre*.*
- ***Postmercadeo y/o reporte de casos:*** < 1%: Disgeusia, convulsiones.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Anticoagulantes, oral (Ejemplo coumarinas):** Potenciación de la actividad anticoagulante.

- **Antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina [SSRIs]):** Incrementa el riesgo de arritmias cardiacas y estimulación de sistema nervioso central cuando son utilizados con tricíclicos y tetracíclicos.
- **Ketamina:** Riesgo de marcada hipertensión y taquicardia.

Efecto disminuido

- **Agentes antidiabéticos (biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulinas, meglitinidas):** Levotiroxina puede causar incremento en los requerimientos de los agentes antidiabéticos o insulina.
- **Agentes secuestradores de ácidos biliares (Ejemplo: colestiramina, colestipol):** Retraso o deterioro en la absorción de levotiroxina.
- **Amiodarona:** Disminución del metabolismo de T3 y T4.
- **Bloqueadores betaadrenérgicos (Ejemplo: Dosis mayores 160 mg día propranolol, hidrocloruro):** Disminución del metabolismo de T3 y T4.
- **Carbamazepina:** Incremento potencial del metabolismo de levotiroxina.
- **Corticosteroides (Ejemplo dexametasona a dosis ≥ 4 mg/día):** Disminución del metabolismo de T3 y T4.
- **Fenobarbital.** Incremento del metabolismo de levotiroxina.
- **Glicósidos cardiacos:** Disminución en las concentraciones séricos de los glucósidos digitálicos en pacientes con hipertiroidismo o en pacientes con hipotiroidismo en quienes un estado eutiroideo ha sido alcanzado; reducción potencial de los efectos terapéuticos de los glicósidos digitálicos con levotiroxina.
- **Hidantoínas (Ejemplo fenitoína):** Incremento del metabolismo de levotiroxina.
- **Propiltiouracilo:** Disminución del metabolismo de T3 y T4.

— **Contraindicaciones**

- Oral: Insuficiencia adrenal no corregida.
- Hipersensibilidad a levotiroxina.

Propiltiouracilo

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-40-1500. Propiltiouracilo 50 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Se recomienda administrar la dosis diaria total en 3 dosis divididas en partes iguales a intervalos de aproximadamente 8 horas. En algunos casos, puede ser necesaria una administración más frecuente (por ejemplo, a intervalos de 4 o 6 horas)

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (vía oral):
- **Hipertiroidismo: Inicial:** 300 mg al día administrados en 3 dosis igualmente divididas (a intervalos ~ 8 horas); en pacientes con hipertiroidismo severo y/o con bocio muy grande; un paciente ocasionalmente podría requerir 600 a 900 mg diarios; **dosis usual de mantenimiento**: 100 a 150 mg día administrado en 3 dosis igualmente divididas.

  Ajuste la dosis según sea requerido para alcanzar y mantener niveles séricos de T3, T4 y TSH en un rango normal. Un T3 elevado puede ser el único indicador de un tratamiento inadecuado. Un TSH elevado indica un tratamiento antitiroideo excesivo.

- **Hipertiroidismo asociado con enfermedad de Graves: Inicial:** 50 a 150 mg (dependiendo de la severidad) 3 veces al día para restaurar el eutiroidismo; a medida que mejora la condición clínica, puede reducir la dosis a la dosis de mantenimiento habitual de 50 mg 2 a 3 veces al día para un total de ~ 12 a 18 meses, luego suspenda si las pruebas de función tiroidea (Ejemplo: TSH, anticuerpo de receptor de tirotropina son normales en el tiempo).

- **Crisis tirotóxica/Tormenta tiroidea:** Aunque las recomendaciones podrían variar, la *American Thyroid Association* recomienda una dosis de carga 500 a 1.000 mg seguido por 250 mg cada 4 horas.
- A medida que mejora la tirotoxicosis, se recomienda una reducción gradual de la dosis a una dosis dentro de los rangos de mantenimiento estándar.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la administración oral, el propiltiouracilo se absorbe rápida y fácilmente desde el tracto gastrointestinal.

- ***Biodisponibilidad*:** Aproximadamente 75%.
- ***Distribución*:** La distribución en los tejidos corporales y fluidos no está complemente caracterizada; sin embargo, parece estar concentrada en la glándula tiroides. Atraviesa fácilmente la placenta y también se distribuye en leche materna en una pequeña extensión.
- ***Unión* a proteínas:** x
- ***TCmax*:** 1 – 1.5 horas; sin embargo, las concentraciones plasmáticas no parecen estar correlacionadas con los efectos terapéuticos.
- ***Metabolismo*:** Extensamente metabolizado a su conjugado glucurónido y otros metabolitos menores.
- ***Vida media*:** Aproximadamente 1 – 2 horas.
- ***Excreción*:** 35% de la dosis es excretada en orina como fármaco sin cambio y sus metabolitos dentro de 24 horas.

— **Precauciones**
- **Lesión hepática** (incluida lesión hepática grave) que resulta en hepatitis, insuficiencia hepática (incluida insuficiencia hepática aguda), trasplante hepático o muerte notificada en pacientes adultos y pediátricos.
- **Sangrado**: Puede causar hipoprotrombinemia y sangrado. Monitoreo es recomendado, especialmente antes de los procedimientos quirúrgicos.
- **Supresión de médula ósea**: Puede causar significativa depresión de médula ósea; la manifestación más severa es la agranulocitosis (usualmente ocurre dentro de los primeros meses de terapia). También puede ocurrir anemia aplásica, trombocitopenia y leucopenia. Use con precaución en pacientes que reciben otros fármacos que se conocen causan mielosupresión (particularmente agranulocitosis). Suspenda si se produce una supresión significativa de la médula ósea, particularmente agranulocitosis o anemia aplásica.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Propiltiouracilo se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Edema, periarteritis, vasculitis (ANCA-positivo, cutáneo, leucocitoclástico)

- ***Dermatológico*:** Alopecia, úlcera dérmica, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, prurito, pigmentación en piel, brote en piel, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Ageusia, disgeusia, náusea, vómito, dolor de estómago.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, granulocitopenia, hemorragia, hipoprotrombinemia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia, trombocitopenia.
- ***Hepático*:** Falla hepática aguda, hepatitis, hepatotoxicidad (idiosincrática), ictericia.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, síndrome tipo lupus, mialgia.
- ***Renal*:** Falla renal aguda, glomerulonefritis, nefritis.
- ***Respiratorio*:** Neumonitis intersticial, hemorragia alveolar pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Somnolencia, fiebre por fármaco, cefalea, neuritis, parestesia, vértigo.
- ***Misceláneo*:** Fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Glicósidos digitálicos:** Posible incremento de las concentraciones séricas de los digitálicos cuando pacientes hipertiroideos reciben un régimen estable de glicósido digitálico y se vuelven eutiroideos. Puede ser necesario una reducción de la dosis de glucósido digitálico cuando el paciente se vuelve eutiroieo.

Efecto disminuido

- **Agentes bloqueadores beta adrenérgicos (Ejemplo: propranolol):** Posible incremento del aclaramiento de los agentes bloqueadores beta adrenérgicos con una alta relación de extracción durante el estado de hipertiroidismo. La reducción de la dosis de la beta bloqueadores puede ser necesaria cuando el paciente llega a ser eutiroideo.

Otro

- **Anticoagulantes, orales (Ejemplo warfarina):** La actividad de los anticoagulantes orales puede ser incrementada debido a la potencial inhibición de la actividad de vitamina K por el propiltiouracilo; sin embargo, el efecto anticoagulante de la warfarina puede ser disminuido.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a propiltiouracilo.

Solución de yodo fuerte (solución lugol)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-40-7750. Solución de yodo fuerte (Solución Lugol). Fórmula. Solución oral. Frasco gotero con 30 mL o frasco con gotero adjunto con 30 mL.

  La solución de Lugol es una solución acuosa que contiene 5% (50 mg/mL) de yodo y 10% (100 mg/mL) de yoduro de potasio. Contiene aproximadamente 130 mg de yodo total por mililitro. (*Si se administra utilizando un gotero medicinal estándar, cada gota contiene 8 mg de yodo)*

  NO confundir con la solución saturada de yoduro de potasio o con soluciones a base de yoduro de potasio.

— **Sinónimo:** La solución de yodo fuerte también es conocida como solución de Lugol.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- La dosis que administrar, debe diluirse en agua o jugo.
- Verificar en el etiquetado los mg de yodo por gota.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos (vía oral):

- **Hipertiroidismo:**
  - **Uso preoperatorio en pacientes con enfermedad de Graves sometidos a tiroidectomía:** Solución de yodo fuerte (también conocida como Solución de Lugol): 5 a 7 gotas o 0.25 a 0.35 mL 3 veces al día por 10 días en el periodo preoperatorio inmediato; si no es eutoroideo antes de la cirugía, considere tratamiento concomitante con beta bloqueador (Ejemplo: propranolol) en el periodo preoperatorio inmediato para reducir el riesgo de tormenta tiroidea.
  - Idealmente, administrar solo después de que el paciente está eutoroideo después del tratamiento con agentes antitiroideos.

- **Crisis tirotóxica/tormenta tiroidea:** Solución de yodo fuerte (también conocida como Solución de Lugol): 4 a 8 gotas cada 6 -8 horas; iniciar tratamiento al menos 1 hora seguida de la dosis iniciar de la terapia antitiroidea (Ejemplo: propiltiouracilo)

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** El yodo de la dieta es bien absorbido (> 90%) bajo condiciones normales.
- ***Inicio:*** Los efectos sobre la función tiroidea usualmente son observados durante 24 horas después de la dosis de yoduro de potasio y son máximos (efecto pico) después de 10 – 15 días de terapia continua.
- ***Duración:*** Cuando es administrado durante radiación de emergencia,
- ***Biodisponibilidad*:** x
- ***Distribución*:** Se distribuye selectivamente en la glándula tiroides en cantidades que requeridas para una adecuada síntesis de hormona tiroidea. También se distribuye en menor extensión en glándulas salivares, mama, plexo coroideo y mucosa gástrica. Atraviesa fácilmente la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Excreción*:** El yoduro no concentrado en la glándula tiroides se excreta principalmente en la orina. Pequeñas cantidades se excretan en las heces y el sudor.

— **Precauciones**

Relacionadas a los efectos adversos:

- **Hipotiroidismo:** Uso prolongado puede conllevar a hipotiroidismo.
- **Reacciones en piel:** Puede causar brotes de acné y/o dermatitis.
- **Use con precaución en pacientes con:** Enfermedad de Addison, enfermedad cardiaca, miotonía congénita, tuberculosis activa bronquitis aguda o insuficiencia renal.

— **Relacionadas a enfermedad:**

- **Insuficiencia adrenal:** Use con precaución en pacientes con enfermedad de Addison.
- **Bronquitis:** Use con precaución en pacientes con bronquitis aguda.
- **Enfermedad cardiaca:** Use con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca.
- **Miotonía congénita:** Use con precaución en pacientes con miotonía congénita.
- **Insuficiencia renal:** Use con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- **Enfermedad tiroidea:** Use con precaución en pacientes con historia de hipertiroidismo; uso está contraindicado en afecciones nodulares de tiroides con enfermedad cardíaca.
- **Tuberculosis:** Use con precaución en pacientes con tuberculosis.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna, posible brote y supresión de tiroides en el lactante.

— **Reacciones adversas**
- ***Cardiovascular*:** Arritmia cardiaca, mixedema.
- ***Dermatológico*:** Brote en piel.
- ***Endocrino* y metabólico:** Bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, agrandamiento de las glándulas salivares, hemorragia gastrointestinal, náusea, enfermedad de las glándulas salivares (sensibilidad), dolor de estómago, vómito.
- ***Hematológico*:** Adenopatía, adenoma tiroideo.
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, debilidad.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad (angioedema, hemorragia cutánea y mucosa, síntomas tipo enfermedad del suero).
- ***Respiratorio*:** Edema faríngeo.
- ***Sistema nervioso central*:** Confusión, fatiga, sabor metálico, entumecimiento, sensación de hormigueo.
- ***Misceláneo*:** Sobredosis (con uso prolongado/altas dosis), fiebre.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antitiroideos (Ejemplo: metimazol):** Posible efecto aditivo hipotiroideo y efecto bociogénico.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Fármacos conteniendo potasio:** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Ejemplo: captopril, enalapril):** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Litio:** Posibles efectos hipotiroideos aditivos o sinérgicos.

— **Contraindicaciones**

- Sensibilidad conocida a yoduros.
- Tuberculosis.
- Dermatitis herpetiforme.
- Enfermedad tiroidea nodular (Ejemplo: bocio multinodular) con enfermedad cardiaca.
- Vasculitis hipocomplementémica

VITAMINAS

Ácido ascórbico (vitamina C)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-42-6080. Ácido ascórbico (Vitamina C) 100 mg/mL. Solución oral. Frasco gotero con 30 mL.
- 1-10-42-0070. Ácido ascórbico 500 mg. Tableta o tableta masticable o ácido ascórbico 250 mg más ascorbato sódico 281,25 mg o ácido ascórbico 260 mg más ascorbato de sodio 290 mg. Tableta o tableta masticable o ácido ascórbico 500 mg. Tableta efervescente.

— **Sinónimo:** Ácido ascórbico es sinónimo de Vitamina C.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**

- Administrar con un vaso lleno de agua. Se puede tomar sin tener en cuenta las comidas.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como ácido ascórbico, ascorbato cálcico y ascorbato sódico; las dosis son expresadas en términos de ácido ascórbico.

Pediatría (vía oral):

- **Escorbuto:**
  - **Profilaxis: Niños:** 25 mg – 75 mg día.
  - **Tratamiento: Niños**: 100 – 300 mg día por 1 mes o hasta recuperación completa.

- **Requerimientos dietéticos y de reemplazo:**
  - **Infantes ≤ 6 meses: Ingesta adecuada recomendada:** 40 mg (cerca 6 mg/kg) día.
  - **Infantes 7 – 12 meses: Ingesta adecuada recomendada:** 50 mg (cerca 6 mg/kg) día.
  - **Niños 1 – 3 años: RDA:** 15 mg día.
  - **Niños 4 – 8 años: RDA:** 25 mg día.
  - **Niños 9 – 13 años: RDA:** 45 mg día.

  - **14 – 18 años: RDA:**
    - **Hombres:** 75 mg día.
    - **Mujeres:** 65 mg día.

Adultos (vía oral):

- **Escorbuto:**
  - **Profilaxis:** 25mg – 75 mg día.
  - **Tratamiento:** 300 mg – 1 gramo día por 1 mes o hasta recuperación completa.

- **Requerimientos dietéticos y de reemplazo:**
  - **Hombres ≥ 19 años: RDA:** 90 mg día.
  - **Mujeres ≥ 19 años: RDA:** 75 mg día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbido por un proceso activo en el intestino que puede ser saturable y dosis dependiente (30 a 180 mg/día: 70% a 90%; > 1.000 mg/día: ≤ 50%).
- ***Inicio de la acción:*** Reversión de síntomas de escorbuto: 2 días a 3 semanas.
- ***Biodisponibilidad*:** Oral: para dosis de hasta 200 mg; casi 100%; disminuye con dosis crecientes con ~ 33% para una dosis única de 1250 mg.
- ***Distribución*:** Ampliamente distribuido en los tejidos corporales. Cruza la placenta. Se distribuye en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** Cerca 25%.
- ***Metabolismo*:** Oxidada reversiblemente a ácido deshidroascórbico. Tanto ácido ascórbico domo ácido deshidroascórbido son activos. El ácido ascórbico sin absorber es degradado en instestino.
- ***Vida media de eliminación*:** 10 horas. Vida media biológica: 8 a 40 días.
- ***Excreción*:** Excretada en orina. Removida por hemodiálisis.

— **Precauciones**

- **Litiasis renal:** en pacientes con antecedentes de litiasis por oxalato, hiperoxaluria o gota no se aconseja su consumo continuado porque la vitamina C acidifica la orina y puede contribuir a formar cálculos.
- **Sobrecarga de hierro:** dado que el ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro, no se recomienda en caso de enfermedades que cursan con exceso de hierro (síndrome de sobrecarga de hierro, hematocromatosis, talasemia, anemia sideroblástica).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o

pacientes propensos a cálculos renales recurrentes; puede tener un mayor riesgo de desarrollar nefropatía aguda o crónica por oxalato.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A/C.
Cuando se utiliza en dosis superiores a las dosis diarias recomendadas, la categoría de riesgo en el embarazo cambia a "C".

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

***Endocrino* y metabólico:** Hiperoxaluria (con altas dosis).
***Gastrointestinal*:** Diarrea, mareo, fatiga, dolor en el costado, bochorno, cefalea, pirosis, náusea, vómito.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Ácido acetilsalicílico:** Incrementa la excreción urinaria de ácido ascórbico y disminuye la excreción de ácido acetilsalicílico (reportado con administración concomitante con ácido acetilsalicílico).

Efecto disminuido
- **Flufenenazina:** Disminuye las concentraciones de flufenazina.
- **Warfarina:** Se ha reportado efecto anticoagulante disminuido, otros investigadores no reportaron este efecto.

— **Contraindicaciones**
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Anemia hemolítica
- Hemocromatosis
- Nefrolitiasis
- Enfermedad renal o falla renal o daño renal.
- Restricción de sodio (cada 1 gramo de ascorbato de sodio contiene aproximadamente 5 mEq de sodio; considere el contenido de sodio en pacientes con dieta con restricción a sodio).

Piridoxina (vitamina B-6)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-42-1350. Piridoxina hidrocloruro (Vitamina B-6) 50 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Administrar con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como piridoxina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de piridoxina hidrocloruro.

Pediatría (vía oral):

- **Requerimientos de la dieta y de reemplazo:**
  - **Infantes ≤ 6 meses: Ingesta adecuada recomendada:** 0.1 mg (0.01 mg/kg) diario.
  - **Infantes 7 – 12 mees: Ingesta adecuada recomendada:** 0.3 mg (0.03 mg/kg) diario.
  - **Niños 1 – 3 años: RDA:** 0.5 mg día.
  - **Niños 4 – 8 años: RDA:** 0.6 mg día.
  - **Niños 9 – 13 años: RDA:** 1 mg día.
  - **14 – 18 años: RDA:**
    - **Hombres:** 1.3 mg día.
    - **Mujeres:** 1.2 mg día.

- **Tratamiento de la deficiencia de piridoxina:**
  - **Niños:** 5 – 25 mg/día por 3 semanas, luego 2.5 a 5 mg/día como tratamiento de mantenimiento (en preparado multivitamínico).
  - **Adolescentes:** 10 a 20 mg/día por 3 semanas, luego 2 a 5 mg/día como tratamiento de mantenimiento (en preparado multivitamínico).

- **Neuritis inducida por fármacos:**
  - **Profilaxis:**
    - **Niños:** 1 a 2 mg/kg una vez al día o 10 – 50 mg día.
    - **Adolescentes:** 25 a 50 mg día.

Adultos: (vía oral):

- **Requerimientos de la dieta y de reemplazo:**
  - **Hombres y mujeres 19 – 50 años: RDA:** 1.3 mg día.
  - **Hombres ≥ 51 años: RDA:** 1.7 mg día.
  - **Mujeres ≥ 51 años: RDA:** 1.5 mg día.

- **Deficiencia de piridoxina:** 2.5 – 10 mg día.

- **Neuropatía periférica asociada a terapia con isoniazida por *Mycobacterium tuberculosis* (prevención):**
  - **Régimen de dosis diaria:** 25 a 50 mg día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal.
- ***Distribución*:** Almacenada principalmente en el hígado con menores cantidades en músculo y cerebro.
- ***Unión* a proteínas:** Altamente unida a proteínas
- ***Metabolismo*:** Metabolizado a ácido 4-piridóxico en hígado.
- ***Vida media*:** 15 – 20 días.
- ***Excreción*:** Metabolito excretado en orina.

— **Precauciones**

- La administración a largo plazo (> 2 meses) y altas dosis (≥ 2 g día) pueden causar neuropatía sensorial o síndromes de neuropatía.

— **Insuficiencia renal:** No hay ajustes de dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay ajustes de dosis recomendados en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A/C.
La categoría respecto al embarazo cambia a “C” si la dosis supera la dosis diaria recomendada.

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna. Uso contraindicado por el riesgo de neurotoxicidad en el lactante. La piridoxina a dosis altas (600 mg/día) puede suprimir la lactancia.

— **Reacciones adversas**

***Endocrino* y metabólico:** Acidosis, deficiencia de folato.
***Gastrointestinal*:** Náusea.
***Hepático*:** Incremento del AST sérico.
Reacciones de hipersensibilidad: Reacción de hipersensibilidad.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- **Anticonvulsivantes:** Disminución de las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes.
- **Levodopa:** Piridoxina interfiere con el efecto terapéutico de la levodopa (interacción no se presenta con la levodopa/carbidopa).

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la piridoxina.

Tiamina (vitamina B-1)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-42-1650. Tiamina hidrocloruro 100 mg. Tableta.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral**.**

— **Administración:**
- Administrar con o sin alimentos.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como tiamina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría (vía oral):

- **Requerimientos dietéticos y de reemplazo:**
  - **Infantes ≤ 6 meses de edad: Ingesta diaria recomendada:** 0.2 mg (0.03 mg/kg) día.
  - **Infantes 7 – 12 meses: Ingesta diaria recomendada:** 0.3 mg (0.03 mg/kg) día.
  - **Niños 1 – 3 años: RDA:** 0.5 mg día.
  - **Niños 4 – 8 años: RDA:** 0.6 mg día.
  - **Niños 9 – 13 años: RDA:** 0.9 mg día.
  - **14 – 18 años:**
    - **Hombres: RDA:** 1.2 mg día.
    - **Mujeres RDA:** 1 mg día.
  - No se espera que las RDA satisfagan las necesidades de las personas con síndrome de malabsorción o que se someten a hemodiálisis o diálisis peritoneal.
  - *RDA (complemento diario recomendado)*

- **Beriberi (Deficiencia de tiamina):**
  - **Niños:** 10 – 50 mg/dosis vía oral una vez al día por 2 semanas, seguidas por 5 – 10 mg/dosis una vez al día por 1 mes.

Adultos (vía oral):
- **Requerimientos dietéticos y de reemplazo:**
  - **Hombres ≥ 19 años: RDA:** 1. 2 mg día.
  - **Mujeres ≥ 19 años: RDA:** 1.1 mg día.
  - No se espera que las RDA satisfagan las necesidades de las personas con síndrome de malabsorción o que se someten a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

- **Beriberi (Deficiencia de tiamina):** 5 – 30 mg día por 1 mes.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Pequeñas dosis son rápidamente absorbidas desde el tracto gastrointestinal. La velocidad, pero no la extensión, de la absorción gastrointestinal es disminuida cuando se administra con alimentos.
- ***Distribución*:** Se distribuye en todos los tejidos, concentraciones mayores en hígado, cerebro, riñón y corazón.
- ***Metabolismo*:** Hepático.
- ***Excreción*:** Orina como fármaco sin cambio y metabolitos.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A/C.
La categoría respecto al embarazo cambia a "C" si se usa en dosis por encima de la DDR

— **Lactancia:** Se distribuye en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Diaforesis, picazón, urticaria.
- ***Gastrointestinal*:** Náusea.
- ***Hematológico*:** Hemorragia (en el tracto gastrointestinal).
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad.
- ***Respiratorio*:** Cianosis, edema faríngeo, edema pulmonar.
- ***Sistema nervioso central*:** Sensación de rubor, inquietud.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes bloqueadores neuromusculares:** Posible mejora en la acción bloqueo neuromuscular.

— **Contraindicaciones**

- Sensibilidad conocida a la tiamina.

Vitamina D-3 (colecalciferol)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-42-6800. Vitamina D-3 (Colecalciferol) 10.000 unidades/mL. Solución oral. Frasco gotero con 30 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**
- Colecalciferol se presenta en forma oleosa. Se recomienda separar 2 horas la toma de otros medicamentos para evitar que interfieran la absorción de colecalciferol. Puede tomarse directamente o mezclarse con leche, zumo o una pequeña cantidad de comida.

— **Indicaciones y dosificación:**

Factor de conversión de dosis: 1 mcg colecalciferol = 40 UI.

***Colecalciferol*:** *se considera una prohormona y se convierte en el hígado por un grupo de enzimas activadoras del citocromo P450 (CYP), CYP2R1, CYO27A1 y CYP27B1, en 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D, calcidiol), la forma predominante de vitamina D en la sangre. Este metabolito tiene una vida media de aproximadamente 15 días.*

Pediatría (vía oral):

- **Ingesta diaria de colecalciferol, recomendada para prevenir la deficiencia de vitamina D:**
  - **Infantes 0 – 12 meses:** 5 mcg/día.
  - **Niños 1 – 8 años:** 5 mcg/día.
  - **9 – 14 día:** 5 mcg/día.

- **Prevención de deficiencia de vitamina D:**
  - **Neonato:** 10 mcg (400 unidades) día.
  - **Infantes o niños:** 10 – 15 mcg (400 – 600 unidades) día.

- **Tratamiento de deficiencia de vitamina D; tratamiento del raquitismo por deficiencia de vitamina D:**
  - **Infantes < 6 meses:** 75 mcg (3.000 unidades) día, ajustar si fuera necesario.

- **Infantes > 6 meses o niños:** 150 mcg (6.000 unidades) día; ajustar si fuera necesario.

- **Hipocalcemia asociada con hipoparatiroidismo:**
  - **Niños:** 1.25 – 5 mg (50.000 – 200.000 unidades) día con suplementos de calcio.
- **Tratamiento de deficiencia de vitamina D causada por malabsorción o enfermedad hepática crónica:**
  - **Niños:** 250 – 625 mcg (10.000 – 25.000 unidades) día, ajustar si fuera necesario.

Adultos (vía oral):

- **Para la suplementación nutricional de vitamina D basada en las ingestas dietéticas de referencia recomendadas:**
  Nota: Los pacientes con riesgo aumentado de deficiencia de Vitamina D (Ejemplo: fibrosis quística y otras condiciones que causan malabsorción crónica de grasas, pacientes con enfermedad, pacientes con enfermedad crónica renal, pacientes VIH o pacientes que toman ciertos medicamentos inductores de enzimas, otros) pueden requerir dosis suplementarias mayores que las recomendadas en individuos sanos para mantener el estado normal de la vitamina D. En tales personas las concentraciones 25 (OH)D pueden ser utilizadas para guiar la suplementación dietética adecuada.
  - **Adultos y pacientes geriátricos 18 a 70 años:** 15 mcg/día (600 UI/día) es la RDA de vitamina D en adultos hasta los 70 años.
  - **Adultos > 70 años:** 20 mcg/día (800 UI/día) es la RDA de vitamina D en adultos mayores de 70 años.

- **Tratamiento y profilaxis de la osteoporosis (CCF 4033-08-13):** 1.500 UI (3 gotas) por día.

- **Tratamiento de la deficiencia de vitamina D:** 25 a 50 mcg (1.000 a 2.000 UI) una vez al día. El uso a corto plazo de dosis de hasta 1.250 mcg (50.000 UI) vía oral una vez a la semana por 6 semanas han sido utilizadas. La dosis debe ser individualizada y dependiente de la condición clínica del paciente, las concentraciones séricas 25 (OH)D y las concentraciones séricas de calcio.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorbida en el intestino delgado en presencia de sales biliares; es soluble en grasa, requiere bilis.

- ***Máximo efecto clínico:*** El efecto clínico máximo desde una dosis dada son usualmente observadas en 4 semanas.
- ***Metabolismo*****:** Inactivo hasta ser hidroxilado en hígado a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D; calcifediol] luego renalmente a metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol).
- ***Vida media, circulante*****:** 25(OH)D: 2 a 3 semanas; 1,25-dihidroxivitamina D: ~ 4 horas.
- ***Excreción*****:** Heces.

— **Precauciones**
- Toxicidad vitamina D: Puede ocurrir con dosis excesivas; síntomas pueden incluir náusea, vómito, pérdida del apetito, estreñimiento, deshidratación, fatiga, irritabilidad, confusión, debidlidad y/o pérdida de peso. Los efectos de la vitamina D pueden durar ≥ 2 meses después de suspender el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Factor de riesgo en embarazo:** A/D.
La categoría de riesgo de utilización en el embarazo cambia a "D" si se utiliza en dosis superiores a las DDR recomendadas (en Estados Unidos).

— **Lactancia:** Colecalciferol está presente en leche materna. Después de la administración de colecalciferon, las concentraciones de colecalciferon y 25(OH)D aumentan en el suero materno y podrían correlacionarse con las concentraciones en leche materna.

— **Reacciones adversas**
Los efectos adversos generalmente solo ocurren con sobredosis.

Poco común:

***Endocrino* y metabólico:** Incremento de las concentraciones de calcio y fosfato en plasma y orina.
Gastrointestinal**:** Anorexia, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso, sed.
Genitourinario**:** Poliuria.
Sistema nervioso central**:** Cefalea, vértigo.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Digoxina:** el colecalciferol puede provocar hipercalcemia y potenciar la toxicidad de la digoxina.
- **Tiazidas:** el colecalciferol puede provocar hipercalcemia y potenciar la toxicidad de la digoxina.

Efecto disminuido

- **Corticoides:** Puede contrarrestar los efectos de la vitamina D.
- **Fenitoína, fenobarbital:** Inducen el metabolismo de colecalciferol y pueden disminuir su eficacia.

— **Contraindicaciones**

- Hipercalcemia.
- Hipercalciuria.
- Litiasis cálcica
- Hipervitaminosis D.

ANTIVENENO OFÍDICO

Antiveneno ofídico anticoral

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-44-4640. Antiveneno ofídico anticoral. Solución inyectable. Frasco ampolla con 10 mL.

  El antiveneno ofídico anticoral se obtiene del plasma de caballos hiperinmunes inyectados con el veneno de serpiente ***Micrurus nigrocinctus***. Enel proceso de extracción, los anticuerpos en solución son purificados del plasma equino utilizando la técnica de precipitación con ácido caprílico, en la cual se agrega ácido caprílico al plasma y de esta manera se precipitan las proteínas plasmáticas que no son inmunoglobulinas. El filtrado que contiene los anticuerpos es dializado mediante ultrafiltración y posteriormente formulado de la siguiente manera: Cloruro de sodio 0.85% p/v (0.85 g/dL); fenol 0.25% p/v (0.25 g/dL), pH 7,0 y proteína en cantidad suficiente para que cumpla con la potencia del producto que se requiere.

  Las inmunoglobulinas equinas expresadas en concentración de proteínas; no más de 12 g/dL.

  Cada mililitro del antiveneno ofídico anticoral neutraliza no menos de 0.3 mg del veneno de ***Micrurus nigrocintus***, no menos de 0.3 mg de veneno de ***Micrurus carinicaudus*** y no menos de 0.125 mg de veneno de ***Micrurus fulvius***.

La información del antiveneno ofídico anticoral, está basada en la monografía del producto del Instituto Clodomiro Picado y prospecto.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Infusión intravenosa, intramuscular.

— **Administración:**

- **Infusión intravenosa:**
  - Diluir el antiveneno en 500 mL de solución salina (200 mL en el caso de niños para evitar sobrecarga de fluidos) e iniciar infusión a goteo lento.
  - Si no hay reacción en 15 minutos se incrementa el flujo, de manera que la totalidad del antiveneno pase en una hora.
  - Si se producen reacciones adversas (urticaria, hipotensión etc.), se suspende inmediatamente la seroterapia y se administran antihistamínicos por vía intravenosa y una solución de adrenalina 1/1000 por vía subcutánea. Una vez controlada la reacción, se reinicia la administración del antiveneno.
  - En términos generales, los signos y síntomas del envenenamiento deben disminuir una vez administrada la primera dosis de antiveneno. Si al cabo de 10

horas no hay cambios favorables, se debe administrar una dosis adicional de 5 o 10 frascos de antiveneno, según la severidad del caso.

- **Intramuscular**: En tratamiento de campo.
  - **El antiveneno solo deberá ser administrado si la prueba de hipersensibilidad o alergia al antiveneno es negativa.**
  - En condiciones de campo, el antiveneno ofídico anticoral solo se debe aplicar por vía INTRAMUSCULAR (en los glúteos o nalgas).

— **Prueba de hipersensibilidad o alergia:**

- **Prueba intradérmica.**
  - **Diluir el antiveneno** ofídico 1/10 en solución salina estéril. Usar una dilución 1/100 si la historia del paciente sugiere alergia.
  - **Inyecte en la parte externa del antebrazo (vía intradérmica)** 0.1 mL de antiveneno diluido, de tal forma que se levante una ampolla en el sitio de la inyección.
  - **Lectura de resultados:** Si la persona es alérgica al antiveneno, en los próximos 20 minutos se presentará enrojecimiento y picazón en la zona de la inyección. Pacientes con sensibilidad extrema pueden manifestar síntomas de anafilaxis general, aún con la dosis de la prueba intradérmica; debe tenerse a mano en ese momento adrenalina 1/1000 para tratar la reacción alérgica.

- **Interpretación de la prueba de hipersensibilidad:**
  - **Prueba de alergia positiva:** No se deberá inyectar el antiveneno en condiciones de campo y solo se podrá aplicar en el hospital, ya que su administración podría conllevar a riesgo de choque anafiláctico. El médico es quien debe juzgar si se administra el antiveneno y la forma de hacerlo. La mayoría de las personas que presentan una prueba de hipersensibilidad negativa aceptan sin complicación los sueros de origen equino. Sin embargo, debe tenerse presente que existe la posibilidad, en un número pequeño de esos individuos, de reacciones alérgicas más o menos graves.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Accidentes causados por las serpientes ***Micrurus nigrocinctus, Micrurus d. carinicaudus.***
  Este suero **NO ES EFICAZ** para neutralizar el veneno de ***Micrurus mipartitus, Micrurus multifasciatus*** **(gargantilla)**.

Los venenos de los corales no originan efectos locales importantes ni alteran la coagulación, por lo que la evaluación clínica de estos casos debe basarse en una adecuada vigilancia de la evolución del cuadro neurotóxico. El principal efecto de este veneno es la parálisis flácida de diversos músculos. Uno de los primeros signos de neurotoxicidad es la ptosis palpebral; también se puede presentar oftalmoplejía, diplopía, disartria y debilidad muscular. En los caos más severos, se presenta parálisis de los músculos respiratorios. En caso de que haya suficiente evidencia de que la serpiente agresora fue una coral venenosa y de que hubo inyección de veneno, es recomendable administrar el suero antes de que aparezcan los signos y síntomas.

Adultos

- **Aplicación del antiveneno en condiciones de campo:**
  - No aplique torniquete.
  - No haga incisiones.
  - Use el suero solamente cuanto tenga seguridad de que la mordedura fue causa por una serpiente venenosa que inyectó veneno. En muchos casos la serpiente no inyecta el veneno o no es necesario usar el antiveneno.
  - El tratamiento con antiveneno ofídico en condiciones de campo conlleva ciertos riesgos, sobre todo el de reacciones alérgicas y solo se debe efectuar si el paciente se encuentra muy lejos (a más de 4 horas) de un hospital o centro de salud y si el envenenamiento es potencialmente grave, en cuyo caso el paciente presentará efectos neurotóxicos, tales como caída de párpados y dificultad respiratoria.
  - Antes de aplicar el suero se debe estar seguro de que el paciente no es alérgico al mismo. Se debe tomar las siguientes precauciones:
    - Revisión cuidadosa de la historia del paciente, en cuanto a sus antecedentes alérgicos en general y si ha recibido otros sueros producidos en caballo (antiofídico, antitetánico, etc.).
    - Realización prueba de hipersensibilidad o alergia.
  - El antiveneno deberá ser administrado si la prueba de hipersensibilidad o alergia al antiveneno es negativa.
  - En condiciones de campo, el antiveneno ofídico anticoral líquido solo se debe administrar por vía intramuscular (en los glúteos o nalgas).
  - La dosis mínima en caso de un envenenamiento es de 4 frascos, los cuales deben administrarse en ambos glúteos en un lapso de 15 minutos.
  - Independientemente de si el paciente recibió el antiveneno o no, deberá ser trasladado lo más rápido posible a un hospital, para su observación y tratamiento complementario.

Niños y adultos:

- **Tratamiento hospitalario (vía intravenosa):**
  - **Dosis inicial:** 10 frascos.
  - La administración intrahospitalaria del suero antiofídico se hará en su totalidad vía intravenosa.
  - En términos generales, los signos y síntomas del envenenamiento deben disminuir una vez administrada la primera dosis de antiveneno. Si al cabo de 10 horas no hay cambios favorables en las pruebas de coagulación, o si el cuadro local y el sangrado sistémico se mantienen, se debe administrar una dosis adicional de 5 o 10 frascos de antiveneno, dosis que se define con base en la severidad del caso.
  - Puede ser necesario complementar el tratamiento antiofídico con antibióticos en las fases tempranas del tratamiento hospitalario.
  - Se debe administrar toxoide tetánico o antitoxina tetánica, de acuerdo con las vacunaciones del paciente.

— **Farmacocinética**

- ***Volumen de distribución IgG equinas en humanos:*** 90 mL/kg.
- ***Vida media de distribución*****:** 0,46 horas.
- ***Vida media de eliminación:*** 82 horas.

— **Precauciones**

- Antes de aplicar el antiveneno se debe realizar prueba de hipersensibilidad o alergia.

El equipo médico debe estar preparado para el correcto manejo de reacciones alérgicas inmediatas. El antiveneno ofídico nunca debe administrarse profilácticamente a un paciente asintomático.

— **Reacciones adversas**

- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacciones anafilactoides (urticaria, broncoespasmo e hipotensión), enfermedad del suero.

— **Interacciones**

No se reportan interacciones con otras drogas para antivenenos de IgG equina.

Antiveneno ofídico polivalente

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-44-4650. Antiveneno ofídico polivalente. Solución inyectable. Frasco ampolla con 10 mL. El antiveneno ofídico polivalente se obtiene del plasma de caballos hiperinmunes inyectados con el veneno de la serpiente ***Bothrops asper, Crotalus simus y Lachesis stenophrys.*** El producto de este estímulo se da una respuesta inmunológica en la que se producen anticuerpos, principalmente de la clase IgG. En el proceso de extracción, los anticuerpos en solución son purificados del plasma equino utilizando la técnica de precipitación con ácido caprílico, en la cual se agrega ácido caprílico a plasma y de esta manera se precipitan las proteínas plasmáticas que no son inmunoglobulinas. El filtrado que contiene los anticuerpos es dializado mediante ultrafiltración y posteriormente formulado de la siguiente manera: Cloruro de sodio 0.85% p/v (0.85 g/dL); fenol 0.25% p/v (0.25 g/dL), pH 7,0 y proteína en cantidad suficiente para que cumpla con la potencia del producto que se requiere.
- Las inmunoglobulinas equinas expresadas en concentración de proteínas; nomás de 12 g/dL.
- Cada mililitro del antiveneno ofídico polivalente neutraliza no menos de 3.00 mg de veneno ***Bothrops asper***, no menos de 3,00 mg de veneno de ***Lachesis stenophrys*** y no menos de 2,00 mg de veneno ***Crotalus simus.***

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Infusión intravenosa, intramuscular.

La información del antiveneno ofídico polivalente, está basada en la monografía del producto del Instituto Clodomiro Picado y prospecto.

— **Administración:**

- **Infusión intravenosa:**
  - Diluir el antiveneno en 500 mL de solución salina (200 mL en el caso de niños para evitar sobrecarga de fluidos) e iniciar infusión a goteo lento.
  - Si no hay reacción en 15 minutos se incrementa el flujo, de manera que la totalidad del antiveneno pase en una hora.
  - Si se producen reacciones adversas (urticaria, hipotensión etc.), se suspende inmediatamente la seroterapia y se administran antihistamínicos por vía intravenosa y una solución de adrenalina 1/1000 por vía subcutánea. Una vez controlada la reacción, se reinicia la administración del antiveneno.

- **Intramuscular**: En tratamiento de campo.

- **El antiveneno solo deberá ser administrado si la prueba de hipersensibilidad o alergia al antiveneno es negativa.**
- En condiciones de campo, el antiveneno ofídico anticoral solo se debe aplicar por vía INTRAMUSCULAR (en los glúteos o nalgas).

— **Prueba de hipersensibilidad o alergia:**

- **Prueba intradérmica.**

  - **Diluir el antiveneno** ofídico 1/10 en solución salina estéril. Usar una dilución 1/100 si la historia del paciente sugiere alergia.
  - **Inyecte en la parte externa del antebrazo (vía intradérmica)** 0.1 mL de antiveneno diluido, de tal forma que se levante una ampolla en el sitio de la inyección.
  - **Lectura de resultados:** Si la persona es alérgica al antiveneno, en los próximos 20 minutos se presentará enrojecimiento y picazón en la zona de la inyección. Pacientes con sensibilidad extrema pueden manifestar síntomas de anafilaxis general, aún con la dosis de la prueba intradérmica; debe tenerse a mano en ese momento adrenalina 1/1000 para tratar la reacción alérgica.

- **Interpretación de la prueba de hipersensibilidad:**

  - **Prueba de alergia positiva:** No se deberá inyectar el antiveneno en condiciones de campo y solo se podrá aplicar en el hospital, ya que su administración podría conllevar a riesgo de choque anafiláctico. El médico es quien debe juzgar si se administra el antiveneno y la forma de hacerlo.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Accidentes causados por todas las serpientes venenosas centroamericanas, excepto las corales y la serpiente de mar.
  Este veneno **NO ES EFICAZ** contra el veneno de serpiente de cascabel sudamericanas.

- **Ausencia de envenenamiento:** No se presentan signos ni síntomas locales u otro tipo de alteración sistémica.
- **Envenenamiento leve:** solo hay efectos locales (edema y dolor), sin alteraciones sistémicas.
- **Envenenamiento moderado:** se presentan efectos locales (edema, dolor y sangrado) acompañado de alteraciones sistémicas no muy severas (coagulopatía e hipotensión leve).
- **Envenenamiento severo:** se observan efectos locales prominentes junto con alteraciones sistémicas importantes, como coagulopatía, sangrado sistémico, hipotensión y alteraciones renales.

Adultos

- **Aplicación del antiveneno en condiciones de campo:**
  - No aplique torniquete.
  - No haga incisiones.
  - Use el suero solamente cuanto tenga seguridad de que la mordedura fue causa por una serpiente venenosa que inyectó veneno. En muchos casos la serpiente no inyecta el veneno o no es necesario usar el antiveneno.
  - El tratamiento con antiveneno ofídico en condiciones de campo conlleva ciertos riesgos, sobre todo el de reacciones alérgicas y solo se debe efectuar si el paciente se encuentra muy lejos (a más de 4 horas) de un hospital o centro de salud y si el envenenamiento es potencialmente grave, en cuyo caso el paciente presentará efectos neurotóxicos, tales como caída de párpados y dificultad respiratoria.
  - Antes de aplicar el suero se debe estar seguro de que el paciente no es alérgico al mismo. Se debe tomar las siguientes precauciones:
    - Revisión cuidadosa de la historia del paciente, en cuanto a sus antecedentes alérgicos en general y si ha recibido otros sueros producidos en caballo (antiofídico, antitetánico, etc.).
    - Realización prueba de hipersensibilidad o alergia.
  - El antiveneno deberá ser administrado si la prueba de hipersensibilidad o alergia al antiveneno es negativa.
  - En condiciones de campo, el antiveneno ofídico anticoral líquido solo se debe administrar por vía intramuscular (en los glúteos o nalgas).
  - La dosis mínima en caso de un envenenamiento es de 4 frascos, los cuales deben administrarse en ambos glúteos en un lapso de 15 minutos.
  - Independientemente de si el paciente recibió el antiveneno o no, deberá ser trasladado lo más rápido posible a un hospital, para su observación y tratamiento complementario.
  - Puede ser necesario complementar el tratamiento antiofídico con antibióticos en las fases tempranas del tratamiento hospitalario.

- Se debe administrar toxoide tetánico o antitoxina tetánica, de acuerdo con las vacunaciones del paciente.

- **Niños y adultos:**

  - **Tratamiento hospitalario (vía intravenosa):** Las mordeduras en niños y adultos deben ser tratadas con la misma cantidad de antiveneno.
    - Con base en la severidad del envenenamiento defina la dosis inicial de antiveneno que va a utilizar. En el caso del antiveneno polivalente, se recomienda:
      (a) **Casos leves:** 5 frascos.
      (b) **Casos moderados:** 10 frascos.
      (c) **Casos severos:** 15 frascos.
  - Los envenenamientos por ***Lachesis stenophrys*** (Cascabel muda, matabuey o plato negro) son por lo general muy severos y exigen una dosis inicial de 15 frascos.
  - Si al cabo de 10 horas no hay cambios favorables en las pruebas de coagulación, o si el cuadro local y el sangrado sistémico se mantienen, se debe administrar una dosis adicional de 5 o 10 frascos de antiveneno, dosis que se define sobre la base en la severidad del caso.
  - Hay casos en los que una vez controlado el envenenamiento, reaparecen signos y síntomas al cabo de 12 o 24 horas posiblemente como son secuencia de la liberación tardía de veneno acumulado en los tejidos. En estos casos se recomienda administrar 5 frascos adicionales de antiveneno.

— **Farmacocinética**

- ***Volumen de distribución IgG equina en humanos:*** 90 mL/kg.
- ***Vida media de distribución:*** 0.46 horas.
- ***Vida media de eliminación*****:** 82 horas.

— **Precauciones**

- Antes de aplicar el antiveneno se debe realizar prueba de hipersensibilidad o alergia.

El equipo médico debe estar preparado para el correcto manejo de reacciones alérgicas inmediatas. El antiveneno ofídico nunca debe administrarse profilácticamente a un paciente asintomático.

— **Reacciones adversas**

- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacciones anafilactoides (urticaria, broncoespasmo e hipotensión), enfermedad del suero.

— **Interacciones**

No se reportan interacciones con otras drogas para antivenenos de IgG equina.

AGENTES OFTALMOLÓGICOS

Fluorometolona oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-45-7010. Fluorometolona al 0.1% (1 mg/mL). Suspensión estéril para uso oftálmico. Frasco gotero con 5 mL o Fluorometolona acetato al 0.1% (1 mg/mL). Suspensión estéril para uso oftálmico. Frasco gotero con 5 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una "bolsa". Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Haga que el paciente cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.

— **Indicaciones y dosificación:**

Disponible como fluorometolona y fluorometolona acetato.
La dosis de fluorometolona acetato son expresadas en términos de la sal.

Pediatría

- **Inflamación oftálmica.**
  - **Niños ≥ 2 años (Vía oftálmica):**
    - **Fluorometolona 0.1% Suspensión:** Aplique una gota en el saco conjuntival del (los) ojo(s) afectado(s) 2 – 4 veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse a 1 gota cada 4 horas.
    - Si no hay mejoría después de 2 días, revalorar el paciente.
    - La duración del tratamiento depende del tipo y severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Adultos

- **Inflamación oftálmica:**
  - **Vía oftálmica:**
    - **Fluorometolona 0.1% suspensión:** Instilar una gota en el saco conjuntival del (los) ojo(s) afectado(s) 2 – 4 veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse a 1 gota cada 4 horas.

    - **Fluorometolona acetato 0.1% suspensión:** Instilar 1 – 2 gotas en el saco conjuntival del (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día. Durante las primeras 24 – 48 horas, la dosis puede ser aumentada a 2 gotas cada 2 horas.
    - Si no hay mejoría después de 2 días, revalorar el paciente.
    - La duración del tratamiento depende del tipo y severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Los corticosteroides se absorben a través del humor acuoso; Debido a que solo se administran dosis bajas, se produce poca o ninguna absorción sistémica.

— **Precauciones**

- **Adelgazamiento de la córnea:** varios trastornos oftálmicos, así como el uso prolongado de corticosteroides, pueden provocar un adelgazamiento de la córnea y la esclerótica. El uso continuado en un paciente con adelgazamiento puede resultar en perforación.
- **Cataratas:** El uso prolongado de corticosteroides puede resultar en la formación de cataratas subcapsulares posteriores. El uso después de una cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización o aumentar la incidencia de formación de ampollas.
- **Glaucoma**: el uso prolongado de corticosteroides puede resultar en aumento de la presión intraocular y / o glaucoma; daño al nervio óptico; y defectos en la agudeza visual y los campos de visión. Usar con precaución en pacientes con glaucoma; controlar la presión intraocular en cualquier paciente que reciba tratamiento durante ≥10 días.
- **Inmunosupresión**: el uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infecciones secundarias (incluidas las infecciones por hongos). Las infecciones oculares purulentas agudas pueden enmascararse o exacerbarse con el uso.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la administración oftálmica de corticosteroides puede resultar en una suficiente absorción sistémica para producir cantidades detectables en leche materna. Utilizar con precaución en mujer en periodo de lactancia. La mayoría de los fabricantes recomiendan suspender la lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Erupción cutánea.
- ***Gastrointestinal*:** Disgeusia.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad.
- ***Oftálmico*:** Infección bacteriana en el ojo (secundaria), visión borrosa, sensación de ardor en los ojos, cataratas, disminución de la agudeza visual, eritema del párpado, secreción ocular, irritación ocular, edema palpebral, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, infección ocular por hongos (secundaria), glaucoma, aumento intraocular presión, aumento del lagrimeo, daño del nervio óptico, escozor en los ojos, hinchazón del ojo, infección ocular viral (secundaria), defecto del campo visual, deterioro de la cicatrización de heridas

— **Contraindicaciones**

- Enfermedades virales de la córnea y conjuntiva (Por ejemplo, queratitis epitelial por herpes simple [queratitis dendrítica], vaccinia, varicela).
- Infección por micobacterias, del ojo.
- Enfermedad micótica de las estructuras oculares.
- Infecciones del ojo agudas, purulentas y no tratadas.
- Hipersensibilidad conocida a fluorometolona y otros corticosteroides.

Gentamicina oftálmica

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-45-7100. Gentamicina al 0.3% (3 mg/mL) (como gentamicina sulfato). Solución estéril para uso oftálmico. Frasco gotero con 5 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una "bolsa". Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Haga que el paciente cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.

— **Indicaciones y dosificación:**
Las dosis de gentamicina son expresadas en términos de la base.

Pediatría
- **Infecciones oftálmicas bacterianas (vía oftálmica):**
  - ≥ **1 mes:** Instilar una o dos gotas en ojo(s) afectado(s) cada 4 horas. Para infecciones severas hasta 2 gotas pueden ser aplicadas cada hora.
  - La duración usual del tratamiento antiinfeccioso tópico para la conjuntivitis bacteriana es de 5 a 10 días; de 5 a 7 días suele ser suficiente para conjuntivitis bacteriana leve.

Adultos
- **Infecciones oftálmicas bacterianas (vía oftálmica):** Instilar una o dos gotas en ojo(s) afectado(s) cada 4 horas. Para infecciones severas hasta 2 gotas pueden ser aplicadas cada hora.
- La duración usual del tratamiento antiinfeccioso tópico para la conjuntivitis bacteriana es de 5 a 10 días; de 5 a 7 días suele ser suficiente para conjuntivitis bacteriana leve.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorción sistémica: indetectable (<0.5 mcg/mL)

— **Precauciones**
- **Cicatrización corneal:** Puede retrasar la curación corneal.
- **Sensibilización**: El uso tópico se ha asociado con sensibilización local (enrojecimiento, irritación); suspender si se observa sensibilización.
- **Superinfección**: el uso prolongado puede resultar en una superinfección fúngica o bacteriana; si aumentan la secreción purulenta, la inflamación o el dolor, se debe reevaluar la terapia.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
Se observaron eventos adversos después de la administración sistémica de gentamicina en estudios de reproducción animal. La cantidad de gentamicina disponible sistémicamente después de la aplicación de las gotas oftálmicas está por debajo del límite de detección (<0,5 mcg/mL). En general, si se necesitan agentes oftálmicos en mujeres embarazadas, la dosis mínima efectiva debe usarse en combinación con la oclusión puntual para disminuir la absorción sistémica.

— **Lactancia:**
La cantidad de gentamicina disponible sistémicamente después de la aplicación de las gotas oftálmicas está por debajo del límite de detección (<0,5 mcg / mL). En general, si se necesitan agentes oftálmicos en mujeres en período de lactancia, la dosis mínima eficaz debe utilizarse en combinación con la oclusión puntual para disminuir la absorción sistémica.

— **Reacciones adversas**

- ***Oftálmico*:** >1%: Sensación de ardor en los ojos, irritación del ojo.
  Postcomercialización y/o reportes de casos (<1%): úlcera corneal, reacción de hipersensibilidad, púrpura, trombocitopenia.

— **Interacciones**
No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a gentamicina.

Lágrimas artificiales oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-45-7200 (código compartido). **Hipromelosa al 0.5% (5 mg/mL)** solución estéril para uso oftálmico con preservante (cloruro de benzalconio). Frasco gotero con 10 mL o 15 mL o **Hipromelosa al 0.3% (3 mg/mL)** solución estéril para uso oftálmico, con preservante (perborato de sodio tetrahidratado como preservante in situ) o cloruro de benzalconio. Frasco gotero con 10 mL o 15 mL o **Carboximetilcelulosa sódica al 0.5% (5 mg/mL)**. Solución estéril para uso oftálmico. Con preservante como el Purite (Complejo de oxicloro estabilizado) Frasco gotero con 15 mL o 30 mL.

— **Sinónimo de hipromelosa:** hidroxipropilmetilcelulosa**.**

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una “bolsa”. Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Haga que el paciente cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.
- Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

— **Alivio sintomático de la sequedad ocular:** Instilar 1 – 2 gotas en ojo(s) afectado (s) según sea necesario. La duración del tratamiento queda a criterio médico.

Adultos.

— **Alivio sintomático de la sequedad ocular:** Instilar 1 – 2 gotas en ojo(s) afectado (s) tres a cuatro veces al día, si fuera necesario.

— **Precauciones**

- **Uso apropiado:** Remueva los lentes de contacto antes de su uso.
- Las formulaciones que contienen conservantes (cloruro de benzalconio, cetrimida) tienen más riesgo de producir efectos adversos cuando se usan con mucha frecuencia. Su uso intermitente no tiene porqué asociarse con efectos adversos.

— **Reacciones adversas**

- ***Oftálmico*:** Visión borrosa, irritación ocular y escozor transitorios. Raramente reacciones de hipersensibilidad (relacionadas con el cloruro de benzalconio que contienen algunos preparados).

— **Interacciones**

No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.

Oximetazolina hidrocloruro oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-45-7630 (código compartido). Tetrizolina hidrocloruro al 0.05% (0.5 mg/mL) u Oximetazolina hidrocloruro al 0.025% (0.25 mg/mL). Solución estéril isotónica para uso oftálmico, frasco gotero con 10 mL a 15 mL.

Esta monografía corresponde al medicamento oximetazolina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Se recomienda quitar los lentes de contacto antes de administrar la solución oftálmica
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una "bolsa". Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.
- Deje transcurrir 15 minutos entre la aplicación de otros agentes oftálmicos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Disponible como oximetazolina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría

- **Descongestionante ocular: Vía oftálmica):**
  - **Oximetazolina hidrocloruro al 0.025%**
    - ≥ **6 años:** 1 o 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 6 horas, según sea necesario.

Adultos

- **Descongestionante ocular: Vía oftálmica): Oximetazolina hidrocloruro al 0.025%:** 1 o 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 6 horas, según sea necesario.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Ocasionalmente, la absorción puede ser suficiente para producir efectos sistémicos.
- ***Inicio de la acción:*** Después de la administración ocular, la vasoconstricción local puede ocurrir dentro de minutos.
- ***Duración de la acción:*** Después de la administración oftálmica, la vasoconstricción local persiste por hasta 6 horas.
- ***Unión* a proteínas:** ~ 57 %.
- ***TCmax*:** Mediana 2 horas (rango: 0.5 a 12 horas).
- ***Metabolismo*:** Hepático: mínimamente a productos mono-oxigenado y deshidrogenados de oximetazolina.
- ***Vida media de eliminación*:** Terminal: 8.3 horas (rango 5.6 a 13.9 horas).

— **Precauciones**
- **Abuso**: Posible hiperemia ocular (enrojecimiento); Evite el uso prolongado.
- **Enfermedad cardiovascular:** Utilice con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa o inestable incluyendo hipotensión ortostática, hipertensión no controlada, o hipotensión no controlada.
- **Enfermedad vascular:** Use con precaución en pacientes con insuficiencia cerebral, insuficiencia coronaria, o Síndrome de Sjögren.
- **Glaucoma**: Use con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no tratado.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la tetrahidrozolina es distribuida en leche materna. Precaución si es utilizada en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Sistema nervioso central*:** Ardor o escozor transitorio en los ojos.

— **Interacciones**

No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a oximetazolina.

Tetracaína hidrocloruro oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-45-7610. Tetracaína hidrocloruro al 0.5 % (5 mg/mL). Solución estéril para uso oftálmico. Frasco gotero con 10 mL.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una "bolsa". Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Haga que el paciente cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible con tetracaína hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría
- **Anestesia oftálmica (Para producir anestesia local para procedimientos diagnósticos y terapéuticos):**
  - **Neonato, infantes o niños:** Instilar una gota, repetir en 5 minutos, si fuera necesario hasta un máximo de una gota cada 5 minutos por 5 dosis.

Adultos
- **Anestesia oftálmica (Para producir anestesia local para procedimientos diagnósticos y terapéuticos):** Procedimientos de corta duración: Instilar 1 – 2 gotas previo a la evaluación.
  - **Procedimientos quirúrgicos menores:** Instilar 1 – 2 gotas cada 5 – 10 minutos por 1 – 3 dosis.
  - **Anestesia prolongada:** Instilar 1 – 2 gotas cada 5 minutos por 3 – 5 dosis.
  - **No para uso prolongado.**

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:** 25 – 30 segundos.
- ***Duración de la acción:*** ≥ 15 minutos.
- El fármaco absorbido sistémicamente se desintoxica en sangre por las esterasas plasmáticas.

— **Precauciones**

- **Hipersensibilidad**: En raras ocasiones se han notificado reacciones corneales alérgicas de tipo inmediato, caracterizadas por queratitis / formación de filamentos epiteliales, desprendimiento del epitelio necrótico, edema estromal e iritis. Usar con precaución en pacientes con alergias conocidas; si se desarrollan signos de sensibilidad, suspenda su uso.
- **Enfermedad cardiaca:** Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca.

Insuficiencia renal: No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la tetracaína (oftálmica) está presente en leche materna. El fabricante recomienda tener precaución al administrar tetracaína (oftálmica) a mujeres que amamantan.

— **Reacciones adversas**

- ***Oftálmico*:** Quemosis, eritema conjuntival (transitorio), lagrimeo, fotofobia, ardor o escozor transitorio en los ojos.
- ***< 1%, postcomercialización y/o reporte de casos:*** Reacción de hipersensibilidad (corneal).

q

— **Interacciones**

No hay interacciones conocidas que impliquen un cambio significativo en el efecto o donde se recomienda para evitar el uso concomitante.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a tetracaína u otros anestésicos locales del tipo éster, al ácido p-aminobenzoico o sus derivados.
- Inflamación en el ojo o infección.

Tetraciclina hidrocloruro oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-45-2692. Tetraciclina hidrocloruro al 1% (10 mg/g) u Oxitetraciclina al 0.5% (5 mg/g) (como hidrocloruro de oxitetraciclina) y polimixina B 10.000 U/g (1 mg/g) (como sulfato de Polimixina B). Ungüento oftálmico. Tubo con 5 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Para su aplicación oftálmica depositar una pequeña cantidad, de la pomada en el saco conjuntival del ojo afectado.
- Evitar contaminar la punta del tubo en el momento de la aplicación.
- Cerrar los párpados con suavidad sin apretarlos para lograr que el medicamento se distribuye uniformemente por el ojo.

— **Indicaciones y dosificación:**

Tetraciclina ungüento oftámico 1%: Utilizado en blefaritis, conjuntivitis y queratitis producida por bacterias susceptibles. La tetraciclina también es utilizada en el tratamiento de tracoma causado por *Chlamydia trachomtis* y en la profilaxis de la conjuntivitis neonatal (ophthalmia neonatorum) causada por *N. gonorrhoea* y *C.trachomatis.*

Pediatría

- **Infección bacteriana superficial:** Aplique directamente a el ojo.
  - **Niños > 8 años:** 1 aplicación del ungüento 3 – 4 veces al día.

- **Profilaxis de conjuntivitis neonatal:** Aplique directamente en el ojo.
  - **Neonatos:** tan pronto como sea posible, después del parto y posterior a limpiar los ojos con una gasa estéril: Una aplicación del ungüento en cada ojo; cierre los párpados y masajee suavemente para ayudar a esparcir el ungüento.

- **Tracoma, tratamiento intermitente:** Aplique directamente en el ojo.

- **Niños:** Una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día por 5 días o una vez al día por 10 días, cada mes por 6 meses consecutivos de cada año, repita según sea necesario.

- **Tracoma, tratamiento intensivo continuo:** Aplique directamente en el ojo.
  - **Niños:** Una aplicación de ungüento en cada ojo dos veces al día por al menos 6 semanas.

Adultos:

- **Infección bacteriana superficial:** Aplique directamente a el ojo. 1 aplicación del ungüento 3 – 4 veces al día.

- **Tracoma, tratamiento intermitente:** Aplique directamente en el ojo. Una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día por 5 días o una vez al día por 10 días, cada mes por 6 meses consecutivos de cada año, repita según sea necesario.

- **Tracoma, tratamiento intensivo continuo:** Aplique directamente en el ojo. Una aplicación de ungüento en cada ojo dos veces al día por al menos 6 semanas.

— **Precauciones**
- El uso prolongado de antibióticos puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Erupción**.**
- ***Oftálmico*:** Raramente ardor y escozor.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a tetraciclinas.

Tetrizolina hidrocloruro oftálmico

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-45-7630 (código compartido). Tetrizolina hidrocloruro al 0.05% (0.5 mg/mL) u Oximetazolina hidrocloruro al 0.025% (0.25 mg/mL). Solución estéril isotónica para uso oftálmico, frasco gotero con 10 mL a 15 mL.

— **Sinónimo de tetrizolina hidrocloruro:** Tetrahidrozolina hidrocloruro

Esta monografía corresponde al medicamento tetrizolina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso oftálmico.

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en el ojo; no administrar por ninguna otra vía.
- Lavarse las manos antes y después de aplicar el medicamento.
- Se recomienda quitar los lentes de contacto antes de administrar la solución oftálmica
- Incline la cabeza del paciente ligeramente hacia atrás y tire del párpado inferior hacia abajo para formar una "bolsa". Trate de no tocar el ojo, las yemas de los dedos o cualquier otra superficie con la punta del gotero. Aplique la cantidad de gotas prescritas.
- Cierre el ojo suavemente para esparcir las gotas.
- Con una gasa apriete sobre el conducto lacrimal durante 1 – 2 minutos. Con ello se previene el rebosamiento hacia las vías nasales y la faringe y la absorción a la circulación sistémica.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como tetrahidrozolina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría
- **Descongestionante ocular: Vía oftálmica: Tetrizolina hidrocloruro al 0.05% oftálmica:**
  - ≥ **6 años:** Instilar 1 a 2 gotas en el ojo(s) hasta 4 veces al día.

Adultos

- **Descongestionante ocular: Vía oftálmica: Tetrizolina hidrocloruro al 0.05% oftálmica:** Instilar 1 a 2 gotas en el ojo(s) hasta 4 veces al día.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** En ocasiones, la absorción puede ser suficiente para producir efectos sistémicos.
- ***Inicio de la acción*:** Después de la administración ocular la vasoconstricción local usualmente se presenta en minutos.
- ***Duración*:** Vasoconstricción local puede persistir por 4 – 8 horas.

— **Precauciones**
- Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho u otra enfermedad ocular grave.
- Abuso: Posible irritación de la conjuntiva y efectos sistémicos adversos (especialmente en niños) con dosis excesivas y / o uso prolongado o demasiado frecuente. A, Posible hiperemia ocular (enrojecimiento); Evite el uso prolongado.
- Utilice con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea (Ejemplo: hipertiroidismo), enfermedad cardiaca (Ejemplo: enfermedad coronaria), hipertensión o diabetes mellitus.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la tetrahidrozolina es distribuida en leche materna. Precaución si es utilizada en mujer en periodo de lactancia.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipertensión, palpitaciones, taquicardia
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Tremor
- ***Oftálmico*:** Visión borrosa.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea, ardor transitorio o escozor en los ojos.

— **Interacciones**

No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a tetrahidrozolona.

PRERACIONES DERMATOLÓGICAS

Aceite mineral (tópico)

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-6006. Aceite mineral para uso tópico. Envase con 500 mL. Líquido aceitoso, incoloro, transparente.

— **Sinónimo:** Aceite mineral liviano.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

— **Administración:**

- Lávese las manos antes y después de la aplicación.
- Evite el contacto con los ojos.

— **Indicaciones y dosificación:**

Niños y adultos:
- Piel seca y con picazón.
- Como emoliente y limpiador en determinadas afecciones de la piel
    - **Dosis:** Queda a criterio del médico.

Acetato de aluminio (fórmula)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-6180. Acetato de aluminio. Fórmula ***. Polvo para solución. Sobres con 2.2 gramos.

  *** Fórmula:

Sulfato de aluminio	51.80 g
Acetato de calcio	35.45 g
Excipientes csp.	100.00 g
Solución con pH de 3.9 a 4.8.	
Al disolver un sobre de 2.2 gramos den 250 mL o 500 mL de agua produce la Solución de Burow (acetato de aluminio), de aspecto lechoso, uniforme. Astringente	

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo

— **Administración:**

- Sólo para uso externo.
- Evitar contacto con los ojos.
- Aplique la solución de acetato de aluminio por vía tópica en el área afectada de la piel como un apósito o compresa húmeda o en remojo.
- No ocluya el apósito para evitar la evaporación. No permita que el apósito se seque.
- Cuando se usa como compresa o vendaje húmedo, empape un paño suave y limpio en la solución. Aplique un paño sin apretar en el área afectada durante 15 a 30 minutos.
- Deseche la solución después de cada uso (cuando se use para remojar / vendaje húmedo/compresa).

— **Preparación:**

- Siga las instrucciones indicadas en el etiquetado para la preparación.
- Utilice ÚNICAMENTE agua, preferiblemente fría o a temperatura ambiente.
- No disuelva el polvo tópico en soluciones que no sean agua.
- No colar ni filtrar la solución reconstituida.

— **Indicaciones y dosificación:**

Niños y adultos:

- **Irritación de la piel:**
  - La solución tópica actúa como astringente. Alivio de la inflamación y lesiones cutáneas húmedas o supurantes.

- Alivio temporal de las irritaciones leves de la piel debido a la hiedra, el roble o el zumaque venenosos; picor; picaduras de insectos; pie de atleta; y erupciones causadas por jabones, detergentes, cosméticos o joyas.

    - **Compresa o apósito: Tópico:** Sature o empape un paño blanco limpio y suave con la solución y apriete suavemente y luego aplique el paño sin apretar en el área afectada durante 15 a 30 minutos. Repetir según las indicaciones del médico.

    - **Remojo: Tópico:** Remoje el área afectada durante 15 a 30 minutos; repetir 3 veces al día o según las indicaciones del médico.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La absorción sistémica sustancial de piel intacta o desnuda, heridas o membranas mucosas parece improbable después de la aplicación tópica.

— **Precauciones**

- **Uso adecuado:**
    - Solo para uso externo; no cubra el área tratada con plástico u otro material. Evitar contacto visual.
    - El remojo prolongado puede resultar en resequedad excesiva en la piel.
    - El uso simultáneo de jabón puede reducirla acción astringente del acetato de aluminio.
    - Suspenda su uso si se produce irritación, la condición empeora o si los síntomas persisten más de 7 días.
    - Consulte al médico o farmacéutico en caso de aumentar la irritación o la sensibilidad.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el ajuste de la dosis es poco probable debido a la baja absorción sistémica.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, el ajuste de la dosis es poco probable debido a la baja absorción sistémica.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Desconocido

— **Lactancia:**
Se desconoce si el acetato de aluminio administrado por vía tópica se excreta en la leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** irritación local, inflamación, resequedad.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- **Colagenasa:** Disminuye la eficacia de la colagenasa tópica. Evite el uso concomitante.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al acetato de aluminio.

Ácido salicílico en colodión

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-6120. Ácido salicílico del 15% al 17% en colodión flexible. Solución tópica. Frasco con 15 mL. Es una preparación queratolítica, como callicida. La fórmula podría contener además alcohol y éter en el colodión flexible. Frasco de vidrio con aplicador incorporado a la tapa de rosca

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo, aplicar tópicamente como callicida.

— **Administración:**

- Solamente para uso externo. No lo use cerca de los ojos, nariz, boca u otras membranas mucosas. No aplicar en áreas de piel inflamadas o dañadas. Evite el contacto con la piel sana circundante sana.
- Suspenda si se presenta una exfoliación excesiva y picor.
- Lávese las manos después de la aplicación para eliminar cualquier medicamento restante.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos

- **Callicida:**
  - **Tópico**: Antes de aplicar el producto, remoje el área en agua tibia durante 5 minutos; seque bien el área y luego aplique el medicamento.
  - Aplique una gota para cubrir el callo. Deje secar. Repita una o dos veces al día hasta que Deje secar. Repita una o dos veces al día hasta que se elimine el callo. En algunos casos se requiere aplicar hasta por 14 días.

— **Farmacocinética**

Después de la aplicación tópica, ocurre la absorción percutánea de ácido salicílico; sin embargo, la exposición sistémica se considera insignificante con el uso normal de prescripción médica. Aproximadamente el 10% de los salicilatos aplicados pueden permanecer en la piel después de la aplicación dérmica; sin embargo, rara vez se observa toxicidad aguda por exposición dérmica para el ácido salicílico. El salicilismo se ha producido usando altas concentraciones de ácido salicílico en áreas extensas de piel hiperqueratósica, pero no se han reportado casos resultantes de cosméticos con ácido salicílico o productos para el acné aplicados tópicamente.

— **Precauciones**
  - **Salicilatos:** No combine el uso de ácido salicílico tópico con el uso de otros salicilatos o medicamentos que puedan aumentar las concentraciones séricas de salicilatos; Puede producirse una absorción sistémica después del uso tópico y provocar toxicidad.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Los salicilatos son excretados en leche materna después de la administración oral. La absorción sistémica del ácido salicílico tópico ocurre y varía dependiendo de la duración y el vehículo (~ 9% a 25%) y es aumentado con la oclusión.

— **Reacciones adversas**

  - ***Dermatológico*:** Irritación de la piel, resequedad.

— **Interacciones**

Debido a que el ácido salicílico se absorbe rápida y eficazmente por vía percutánea después de la aplicación tópica en la piel, es posible que haya interacciones medicamentosas como resultado de la exposición sistémica al medicamento.

— **Contraindicaciones**
  - Las preparaciones de ácido salicílico están contraindicadas en pacientes que hayan presentado previamente hipersensibilidad a los salicilatos.
  - Las preparaciones tópicas de ácido salicílico en concentraciones superiores al 6% están contraindicadas en pacientes con diabetes mellitus y otras afecciones con mala circulación sanguínea como la enfermedad vascular periférica.
  - No use estas preparaciones en lunares, marcas de nacimiento, verrugas con pelo creciendo, verrugas genitales o verrugas en la cara o membranas mucosas.

Betametasona crema

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-2460. Betametasona base al 0.1% (1 mg/g) (como valerato de betametasona). Crema. Tubo con 15 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo.

— **Administración:**

- Solo para uso dermatológico. Evitar contacto con los ojos.
- Aplique crema o en una capa delgada en el área afectada.
- No debe usarse en piel lesionada o en áreas de infección.
- No lo aplique sobre la piel húmeda a menos que se lo indique; no lo cubra con vendaje oclusivo.
- No aplique agentes de muy alta potencia en la cara, la ingle, las axilas o el área del pañal.
- No para uso oral, oftálmico o intravaginal.
- Lávese las manos después de su uso.

— **Indicaciones y dosificación:**
- Disponible como betametasona valerato; las dosis usualmente son expresadas en términos de betametasona.
- Administre la menor cantidad de preparaciones tópicas que proporcionen una terapia eficaz

Pediatría
- **Dermatosis**: alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides.
  - **Niños y adolescentes:** Aplique una delgada capa en el área afectada una a 3 veces al día.
    Nota: aplicaciones 1 o 2 veces al día, usualmente son efectivas.

Adultos
- **Dermatosis**: alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides.
  - **Betametasona valerato 0.1% crema: Uso externo:** Aplique 1 a 3 veces al día.
    Nota: Aplicaciones 1 o dos veces al día, usualmente son efectivas.

— **Farmacocinética**
- ***Absorción*:** La betametasona valerato puede ser absorbida a través de piel normal intacta. La penetración percutánea puede ser aumentada con disminución de la

edad; también, por el uso de apósitos oclusivos y por la presencia de inflamación y/u otra enfermedad de la barrera epidérmica (por ejemplo, psoriasis, eczema).

- ***Metabolismo*:** Una vez absorbido a través de la piel, los corticosteroides tópicos son metabolizados principalmente en el hígado.
- ***Excreción*:** Los corticosteroides tópicos y metabolitos son excretados por los riñones y, en una menor extensión en la bilis.

— **Precauciones**

- **Supresión suprarrenal:** puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), particularmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede provocar una crisis suprarrenal.

- **Dermatitis de contacto:** la dermatitis de contacto alérgica puede ocurrir y generalmente se diagnostica por falta de curación en lugar de exacerbación clínica; suspenda su uso si se produce irritación y trátelo adecuadamente.

- **Inmunosupresión:** el uso prolongado de corticosteroides también puede aumentar la incidencia de infección secundaria, enmascarar una infección aguda (incluidas las infecciones por hongos), prolongar o exacerbar las infecciones virales o limitar la respuesta a las vacunas

- **Efectos oculares:** los corticosteroides tópicos, incluida la betametasona, pueden aumentar el riesgo de cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma. Vigilar síntomas oculares. Evitar contacto con los ojos.

- **Reacciones cutáneas:** suspenda el tratamiento si se produce irritación cutánea o dermatitis de contacto; no usar en pacientes con circulación cutánea disminuida.

- **Efectos sistémicos:** los corticosteroides tópicos pueden absorberse por vía percutánea. La absorción de corticosteroides tópicos puede causar manifestaciones de síndrome de Cushing (poco común), hiperglucemia o glucosuria. La absorción aumenta con el uso de vendajes oclusivos, la aplicación sobre la piel desnuda, la aplicación en áreas de gran superficie o el uso prolongado.

- **Pediatría:** Los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores después de la aplicación tópica y pueden ser más propensos a los efectos sistémicos. Se han notificado casos de supresión del eje HPA, hipertensión intracraneal y síndrome de Cushing en niños que reciben corticosteroides tópicos. El uso prolongado puede afectar la velocidad de crecimiento; el crecimiento debe controlarse de forma rutinaria en pacientes pediátricos. Use la dosis más baja posible durante el período de tiempo más corto para evitar la supresión del eje HPA.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si la absorción sistémica después de la administración tópica resulta en cantidades detectables de betametasona en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Acné, alopecia.
- ***Endocrino* y metabólico:** Supresión eje HPA.
- ***Local*:** Reacción en el sitio de aplicación (≤ 54%; incluye ardor en el lugar de aplicación, escozor de la piel y prurito en el lugar de aplicación; la mayoría de las reacciones fueron leves)
- ***Sistema nervioso central*:** Parestesia.
- ***Postcomercialización o reporte de casos (< 1%):*** Dermatitis bullosa, catarata, dermatitis de contacto, dermatitis, disgeusia, eritema, brote eritematoso, foliculitis, glaucoma, hiperglicemia, reacción hipersensibilidad, presión intraocular aumentadas, vesiculación localizada, decoloración de la piel, brote en piel, telangiectasia.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Corticosteroides:** Interacción potencial farmacológica con otras preparaciones conteniendo corticosteroides.
- **Deferasirox:** Corticosteroides pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos de deferasirox. Especialmente, puede incrementar el riesgo de ulceración/irritación gastrointestinal o sangrado gastrointestinal.
- **Ritodrina:** Corticosteroides pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos de la ritodrina.

Efecto disminuido

- **Hialuronidasa:** Corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la hialuronidasa.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la betametasona valerato.

Brea concentrada (champú)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-6390. Brea concentrada. Fórmula tópica. *** Champú. Envase con 150 a 180 mL.

Fórmula tópica***:	
Alquitrán de pino F.E.U.	0.30 gramos
Aceite de enebro F.E.U.	0.30 gramos
Alquitrán de hulla	0.08 gramos
Aceite de aráquida F.E.U.	0.24 gramos
Alcohol oleílico	1.00 gramo
Excipientes csp	100.00 mL
pH	4.5 a 6.2.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Tópica o uso externo.

— **Administración:**

- Uso tópico: solo para uso externo; evitar contacto con los ojos.
- **Champú**: Frote el champú sobre el cabello y el cuero cabelludo mojados y haga espuma, déjelo en el cabello y el cuero cabelludo durante varios minutos; enjuague bien y repita
- No aplique en o cerca de áreas anogenitales.
- Lávese las manos antes y después de la aplicación.

— **Indicaciones y dosificación:**

- Tópicamente para controlar la caspa, la dermatitis seborreica o la psoriasis.

- **Adolescentes y adultos:**
  - **Control caspa, dermatitis seborreica, psoriasis:**
    - **Champú:** Frote el champú sobre el cabello y el cuero cabelludo mojados, enjuague bien; repetir; dejar actuar 5 minutos; enjuague bien; aplicar dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez a la semana o con más frecuencia si es necesario

— **Precauciones**

- **Fotosensibilidad**: puede aumentar la fotosensibilidad; Evite la exposición a la luz solar directa durante 24 horas después de la aplicación.
- **Cambios en el color del cabello:** el champú puede provocar la decoloración del cabello gris, rubio, teñido o decolorado.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Se desconoce si las preparaciones de alquitrán de hulla pueden causar daño fetal cuando las mujeres embarazadas las usan tópicamente. Las preparaciones de alquitrán de hulla deben usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario.

— **Lactancia:**
No se sabe si el alquitrán de hulla aplicado tópicamente se absorbe y / o se distribuye en la leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves (es decir, carcinogenicidad) de las preparaciones de alquitrán de hulla en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la mujer.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Dermatitis, foliculitis, irritación de la piel, fotosensibilidad cutánea

— **Interacciones**
Aunque hasta la fecha no se han informado interacciones medicamentosas conocidas, se recomienda que las preparaciones de alquitrán de hulla no se utilicen concomitantemente con medicamentos (p. Ej., Tetraciclinas, psoralenos, tretinoína) que tengan potencial fototóxico y / o fotoactivante.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad brea concentrada fórmula tópica, champú o a cualquiera de sus componentes.

Bifonazol

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-2695 (código compartido). **Tioconazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g o **Bifonazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 15 g o **Miconazol nitrato al 2%** (20 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g.

Esta monografía corresponde al medicamento bifonazol

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo o uso tópico

— **Administración:**

- Aplicar y extender una pequeña cantidad del medicamento hasta cubrir completamente el área afectada, con especial atención entre los pliegues, friccionar hasta su completa absorción.
- Se recomienda lavar las manos después de cada aplicación.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría
Vía tópica: Una aplicación cada 24 horas sobre la zona afectada, preferentemente por la noche, para tratamiento de:

TIPO DE TINEA	DURACIÓN DE TRATAMIENTO
Tinea pedis	3 semanas
Tinea cuerpo, mano, pliegues cutáneos	2 – 3 semanas
Candidiasis cutánea superficial	2 – 4 semanas
Pitiriasis versicolor	2 semanas.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:
Vía tópica: Una aplicación cada 24 horas sobre la zona afectada, preferentemente por la noche, para tratamiento de:

TIPO DE TINEA	DURACIÓN DE TRATAMIENTO
Tinea pedis	3 semanas
Tinea cuerpo, mano, pliegues cutáneos	2 – 3 semanas
Candidiasis cutánea superficial	2 – 4 semanas
Balanitis candidiásica	2 – 4 semanas
Pitiriasis versicolor	2 semanas.

— **Precauciones**

- Evitar el contacto con los ojos.

- Lavar y secar las zonas afectadas antes de su aplicación.
- No utilizar vendajes oclusivos o que no dejen transpirar, ya que podría favorecerse el desarrollo de levaduras.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** Algunos antimicóticos azólicos son embriotóxicos, pero no teratógenos en roedores. Aunque la absorción sistémica tras su aplicación tópica es variable, debe valorarse la relación riesgo/beneficio.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si el bifonazol se excreta en leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Ocasionalmente decoloración de las uñas, reacciones alérgicas cutáneas, como eritema, prurito, sensación de quemazón, más raramente dermatitis de contacto.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a antifúngicos azólicos.

Calamina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-6400. Loción de calamina al 8% (8g/100 mL). Fórmula ***. Envase con 100 a 120 mL.

*** Fórmula:	
Calamina	8 gramos
Óxido de zinc	8 gramos
Excipientes csp	100 mL

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Tópica o Uso externo.

— **Administración:**

- Agite bien antes de usar. Aplicar sobre la piel limpia y seca (se puede aplicar con algodón o un paño suave).
- Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas; no lo use en heridas abiertas o quemaduras.

— **Indicaciones y dosificación:**

La calamina es un antipruriginoso tópico representativo. Varios medicamentos pueden servir como alternativas.
Los preparados de calamina tienen poco valor para el tratamiento de picaduras o picaduras de insectos.

Pediatría

- **Prurito leve:**
  - **Niños (uso externo):** aplicar generosamente de 3 a 4 veces al día.

Adulto

- **Prurito leve:**
  - **Niños (uso externo):** aplicar generosamente de 3 a 4 veces al día.

— **Precauciones**

- Evite la aplicación de preparaciones que contiene óxido de zinc antes de la realización radiografía (el óxido de zinc puede afectar el resultado de la radiografía).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Reacciones adversas**
No hay efectos adversos reportados en la literatura.

— **Interacciones**
No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

Crema de rosas

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-2500. Crema de rosas. Fórmula. Crema. Tubo con 40 a 60 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo o uso tópico.

— **Administración:**
Extender una capa fina de la crema de rosas sobre el área afectada (piel).

— **Indicaciones y dosificación:**
- Por sus propiedades lubricantes y emolientes de la piel se puede utilizar para:
  - Ayuda en la protección y la curación de heridas superficiales, quemaduras y abrasiones menores.
  - Alivio de la picazón, ardor y dolor experimentado con varios tipos de dermatosis (incluyendo dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto y dermatitis por radiación).
  - **Dosis**: a criterio del médico

Crotamitón loción

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-6570. Crotamitón al 10% (100 mg/mL). Loción. Uso tópico. Envase con 60 mL.
  La formulación de la loción en una base emoliente contiene propilenglicol.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo o uso tópico.

— **Administración:**

- **Tópico**: solo para uso externo.
- Evite contacto con los ojos y las membranas mucosas.
- Agite bien la loción antes de usarla.
- Tome un baño o una ducha antes de la aplicación. Lave bien y frote las escamas sueltas, luego seque con una toalla.
- Aplique una capa delgada y masajee suavemente el medicamento sobre la piel de todo el cuerpo desde el cuello hasta los dedos de los pies (con especial atención a los pliegues, arrugas y espacios interdigitales de la piel); también aplique loción debajo de las uñas después de cortarlas.
- Dado que la sarna puede afectar la cabeza, el cuero cabelludo y el cuello en bebés y niños pequeños, aplíquese en el cuero cabelludo, el cuello y el cuerpo de este grupo de edad; no lo aplique en la cara, ojos, boca, membranas mucosas o meato uretral.
- Tomar un baño limpiador 48 horas después de la última aplicación.
- La ropa y la ropa de cama contaminadas deben lavarse en ciclo caliente o en seco y toda la ropa y la ropa de cama deben cambiarse al día siguiente de la aplicación.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- Tratamiento de escabiosis (*Sarcoptes scabiei*).

  - **Escabiosis: Infantes, niños y adolescentes: Tópico:** Aplique una capa fina y uniforme y masajee minuciosamente todas las superficies de la piel debajo del mentón (especialmente en todos los pliegues), incluido todo el tronco y las extremidades desde el cuello hasta los dedos de los pies (incluidas las plantas de los pies y debajo de las uñas de las manos) una vez al día por dos días seguidos. Lavar con un baño 48 horas después de la última aplicación. El tratamiento puede repetirse después de 7 días si aparecen ácaros.

— **Adultos**

- **Escabiosis: Tópico:** Aplique una capa fina y masajee el fármaco en la piel de todo el cuerpo desde el cuello hasta los dedos de los pies (con especial atención a los pliegues, arrugas y espacios interdigitales de la piel). Repetir la aplicación en 24 horas. Puede volver a tratar si aparecen nuevas lesiones o si la picazón persiste más de 2 a 4 semanas después del tratamiento inicial.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Es absorbido sistémicamente después de la aplicación tópica (la cantidad absorbida después de la aplicación tópica no ha sido determinada).
- ***Vida media*:** Después de la aplicación tópica en la piel, la vida media absorción es de 2.7 horas y la velocidad de eliminación es de 30.9 horas.
- ***Excreción*:** En un estudio en adultos sanos utilizando crotamitón 10 % loción, radiomarcado y aplicado tópicamente 2 veces al día (0.229 mL aplicado en un área del antebrazo 229 cm^2), 4,8% - 8.8% de la dosis (medida como radioactividad) fue eliminada en orina.

— **Precauciones**

- **Uso adecuado:** Solo para uso externo; evite el contacto con la cara, los ojos, las membranas mucosas y el meato uretral.
- No aplicar sobre piel agudamente inflamada, con heridas.
- Suspenda su uso si se produce una irritación o sensibilización graves.
- **Consideraciones adicionales en pediatría:** Algunas formas de dosificación pueden contener propilenglicol; en recién nacidos, grandes cantidades de propilenglicol administrado por vía oral, intravenosa (p. ej.,> 3000 mg / día) o tópicamente se han asociado con toxicidades potencialmente mortales que pueden incluir acidosis metabólica, convulsiones, insuficiencia renal y depresión del SNC; también se han informado toxicidades en niños y adultos, incluyendo hiperosmolalidad, acidosis láctica, convulsiones y depresión respiratoria; Use con precaución.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Se desconoce si el crotamitón es excretado en leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Dermatitis de contacto, prurito, erupción cutánea.
- ***Local*:** Irritación local.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad local.
- ***Sistema nervioso central*:** Sensación de calor localizada.

— **Interacciones**

No se conocen interacciones significativas.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a crotamitón.
- Pacientes que manifiestan una respuesta de irritación primaria a los medicamentos tópicos.

Hidrocortisona crema

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-2610. Hidrocortisona base al 0.25% (2.5 mg/g). Crema tópica. Tubo con 15 g o hidrocortisona base al 0.25% (2.5 mg/g) (como acetato de hidrocortisona). Crema tópica. Tubo con 15 g.
- 1-10-46-2620. Hidrocortisona base al 1% (10 mg/g) o hidrocortisona base al 1% (10 mg(g) (como acetato de hidrocortisona). Crema tópica. Tubo con 15 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo o uso tópico.

— **Administración:**

- Únicamente para uso dermatológico. Evite contacto con los ojos.
- No aplique en la cara, axilas o ingle, áreas del pañal.
- En general, para una absorción óptima, aplique corticosteroides tópicos sobre la piel húmeda inmediatamente después del baño.
- Aplique la crema con moderación en una película delgada y frote suavemente en el área afectada.
- Después de que se ha alcanzado una respuesta favorable, la frecuencia de aplicación o la concentración pueden ser disminuidas al mínimo necesario para mantener control y para evitar recaída; suspenda si es posible.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

Consideraciones pediátricas adicionales: El grado de absorción percutánea depende de varios factores, que incluyen la integridad epidérmica (piel intacta frente a raspada), la formulación, la edad del paciente, la duración prolongada del uso y el uso de apósitos oclusivos. La absorción percutánea de esteroides tópicos aumenta en recién nacidos (especialmente recién nacidos prematuros), lactantes y niños pequeños. Los lactantes y los niños pequeños pueden ser más susceptibles a la supresión del eje HPA, la hipertensión intracraneal, el síndrome de Cushing u otras toxicidades sistémicas debido a una mayor relación entre la superficie de la piel y la masa corporal.

- **Trastornos cutáneos inflamatorios de la piel, leve: Tópico:**
  - **Niños:** Aplique una capa fina en el área afectada 1 a 2 veces al día hasta mejoría, luego disminuya la frecuencia de administración.

Adultos

- **Dermatosis que responden a corticosteroides: Tópico:**
  - **Usual:** Aplique una capa fina en el área afectada 1 a 2 veces al día.
  - **Duración de la terapia: Dermatosis que responden a corticosteroides:** Los corticosteroides tópicos generalmente se toleran bien cuando se usan de manera apropiada. Los ciclos de tratamiento de alrededor de 2 semanas son comunes para ciertas afecciones crónicas de la piel; sin embargo, pueden ser apropiados tratamientos intermitentes más prolongados o repetidos, especialmente según criterio médico. Por el contrario, un ciclo más corto puede ser suficiente dependiendo de la respuesta y cuando se usa para afecciones cutáneas menores autolimitadas.

— Farmacocinética

- ***Absorción*:** La absorción sistémica después de la aplicación tópica de hidrocortisona depende del vehículo, el estado de la piel en el lugar de aplicación, el uso de apósitos oclusivos y la edad del paciente. La absorción aumenta en áreas que tienen daño cutáneo, inflamación u oclusión, o donde el estrato córneo es delgado, como los párpados, los genitales y la cara. Los factores que pueden aumentar la absorción sistémica de la hidrocortisona tópica incluyen apósitos oclusivos, gran área de superficie, aplicación frecuente, mayor duración del tratamiento, aumento de la humedad o temperatura y una edad más joven.
- ***Metabolismo*:** Una vez absorbido a través de la piel; los corticosteroides aplicados tópicamente son metabolizados principalmente en el hígado.
- ***Excreción*:** Orina (principal); bilis.

— Precauciones

- Los apósitos oclusivos pueden aumentar la absorción hasta de 10 a 100 veces, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas sistémicas.
- **Adrenal supresión:** Puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), particularmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede provocar una crisis suprarrenal.
- **Pediatría:** Evite el uso prolongado. Los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores después de la aplicación tópica y pueden ser más propensos a los efectos sistémicos. Se han notificado casos de supresión del eje HPA, hipertensión intracraneal y síndrome de Cushing en niños que reciben corticosteroides tópicos. El uso prolongado puede afectar la velocidad de crecimiento; el crecimiento debe controlarse de forma rutinaria en pacientes pediátricos. Use la dosis más baja posible durante el período de tiempo más corto para evitar la supresión del eje HPA.

- **Uso adecuado:** Evite el uso de preparaciones tópicas con vendajes oclusivos o sobre lesiones supurantes o exudativas. No para el tratamiento de la dermatitis del pañal.
- **Efectos sistémicos:** Los corticosteroides tópicos pueden absorberse por vía percutánea. La absorción de corticosteroides tópicos puede causar manifestaciones de síndrome de Cushing, hiperglucemia o glucosuria. La absorción aumenta con el uso de vendajes oclusivos, la aplicación sobre la piel desnuda, el uso prolongado o la aplicación en grandes superficies.
- **Interrupción de la terapia:** después de un uso prolongado, suspenda la terapia con una disminución gradual de la dosis.
- **Reacciones anafilactoides:** Se han observado casos raros de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben corticosteroides.
- **Dermatitis de contacto:** La dermatitis de contacto alérgica puede ocurrir y generalmente se diagnostica por falta de curación en lugar de exacerbación clínica; suspenda su uso si se produce irritación y trátelo adecuadamente.
- **Inmunosupresión:** El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infección secundaria, enmascarar una infección aguda (incluidas las infecciones por hongos), prolongar o exacerbar las infecciones virales o limitar la respuesta a las vacunas. Debe evitarse la exposición a la varicela o al sarampión; Los corticosteroides no deben usarse para tratar el herpes simple ocular. Los corticosteroides no deben usarse para la malaria cerebral, las infecciones fúngicas o la hepatitis viral. Se requiere una estrecha observación en pacientes con tuberculosis latente y / o reactividad a la tuberculosis; Restringir el uso en casos de tuberculosis activa (solo tuberculosis fulminante o diseminada junto con el tratamiento antituberculoso). La amebiasis debe descartarse en cualquier paciente con un viaje reciente a climas tropicales o diarrea inexplicable antes del inicio de los corticosteroides.
- **Miopatía:** Se han notificado casos de miopatía aguda con corticosteroides en dosis altas, generalmente en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular; puede involucrar músculos oculares y / o respiratorios; monitorear la creatina quinasa; la recuperación puede retrasarse.
- **Trastornos psiquiátricos:** El uso de corticosteroides puede causar trastornos psiquiátricos, como depresión, euforia, insomnio, cambios de humor y cambios de personalidad. Las condiciones psiquiátricas preexistentes pueden exacerbarse con el uso de corticosteroides.
- **Sensibilización:** El uso tópico se ha asociado con sensibilización local (enrojecimiento, irritación); suspender si se observa sensibilización.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:**
No se sabe si la absorción sistémica después de la administración tópica de hidrocortisona da como resultado cantidades detectables en la leche materna.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Erupción acneiforme, estrías atróficas, sensación de ardor en la piel, foliculitis, hipertricosis, hipopigmentación, maceración de la piel, miliaria, dermatitis perioral, prurito, infección secundaria de la piel, atrofia cutánea, irritación cutánea, xerodermia, dermatitis alérgica de contacto

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad
- **Corticosteroides:** Interacción farmacológica potencial con otras preparaciones que contienen corticosteroides.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a la hidrocortisona.
- Infecciones fúngicas sistémicas.

Miconazol crema

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-2695 (código compartido). **Tioconazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g o **Bifonazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g o **Miconazol nitrato al 2%** (20 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g.

Esta monografía corresponde al medicamento miconazol

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

— **Administración:**

- Aplicar y extender una pequeña cantidad del medicamento hasta cubrir completamente el área afectada, con especial atención entre los pliegues, friccionar hasta su completa absorción.
- No utilice en el cuero cabelludo o uñas
- Se recomienda lavar las manos después de cada aplicación.
- Al tratar dermatomicosis o candidiasis cutánea, aplique con moderación en el área limpia, seca e infectada.
- Al tratar la *tinea pedis*, preste especial atención a los espacios entre los dedos de los pies. Además, use zapatos ventilados y que le queden bien y cámbiese los zapatos y las medias al menos una vez al día.
- Cuando trate la dermatitis del pañal por *Candida*, aplique en cada cambio de pañal. Limpie suavemente la piel con agua tibia y seque con una toalla suave. Aplique suavemente una capa delgada en el área del pañal con las yemas de los dedos; no frote la piel ya que esto puede causar irritación adicional.

— **Indicaciones y dosificación:**

Miconazol crema 2%: Uso tópico:

Pediatría

- ***Tinea Corporis o Tinea Cruris*:**
  - **Niños ≥ 2 – 11 años:** *Tópico*: Aplicar dos veces al día (mañana y tarde) por dos semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevaluar diagnóstico.
- ***Tinea pedis*:**
  - ***Niños ≥ 2 – 11 años:*** *Tópico:* Aplicar dos veces al día (mañana y tarde) por 1 mes. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevaluar diagnóstico.

- ***Pitiriasis (Tinea) Versicolor:***

- ***Niños ≥ 2 – 11 años:*** *Tópico:* Aplicar una vez al día por 2 semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevaluar diagnóstico.

- ***Candidiasis cutánea:***
  - ***Niños ≥ 2 – 11 años:*** *Tópico:* Aplicar dos veces al día (mañana y tarde) por 2 semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevaluar diagnóstico.

- ***Dermatitis del pañal:***
  - ***Infantes ≥ 4 semanas:*** Aplicar en el área afectada en cada cambio de pañal por 7 días. Continuar el tratamiento durante 7 días, incluso si hay mejora.

Adultos

- ***Tinea corporis* o *Tinea Cruris*: Tópico:** Aplicar dos veces al día (mañana y noche) por 2 semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevalúe el diagnóstico.

- ***Tinea pedis*: Tópico:** Aplicar dos veces al día (mañana y noche) por 1 mes. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevalúe el diagnóstico.

- ***Pitiriasis (Tinea) Versicolor*: Tópico:** Aplicar una vez al día por 2 semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevalúe diagnóstico.

- ***Candidiasis cutánea*: Tópico:** Aplicar dos veces al día (mañana y noche) por 2 semanas. Si no hay mejoría clínica después del tratamiento, reevalúe diagnóstico.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la aplicación en la piel, la absorción sistémica es mínima.
- ***Distribución*:** Se desconoce si el miconazol absorbido sistémicamente es distribuido en leche materna.

— **Precauciones**
- **Irritación:** Suspensa si se presenta sensibilidad o irritación.
- **Solamente para uso tópico, evite contacto con los ojos.**

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

- **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Factor de riesgo en embarazo:** C

- **Lactancia:** Se desconoce si el miconazol es distribuido en leche materna. Use con precaución en mujer amamantando.

- **Reacciones adversas**

  - ***Dermatológico*:** Irritación, ardor, picazón, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel.

- **Interacciones**
  Se desconoce el potencial de interacción con miconazol aplicado tópicamente en la piel.

- **Contraindicaciones**
  - Hipersensibilidad conocida al miconazol.

Óxido de zinc crema

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-2670. Óxido de zinc. Fórmula. Crema. Tubo con 45 g o 50 g o 60 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución: Uso tópico o uso externo.**

— **Administración:**
- **Sólo para uso externo;** Evitar contacto con los ojos y membranas mucosas. Limpie suavemente el área afectada y seque con un paño suave limpio o deje secar al aire. Puede usar un pañuelo seco para eliminar el exceso de producto.
- Aplique generosamente óxido de zinc tantas veces como sea necesario en el área afectada.
- No lo use en áreas grandes de piel con ampollas / heridas.
- **Para la dermatitis del pañal:** Cambie rápidamente los pañales mojados y sucios, limpie el área del pañal y deje secar. Aplique generosamente con tanta frecuencia como sea necesario, con cada cambio de pañal, especialmente a la hora de acostarse o en cualquier momento cuando la exposición a pañales mojados pueda ser prolongada.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría
- Prevención o tratamiento para abrasiones, dermatitis del pañal (dermatitis del pañal), e irritaciones leves de la piel.

  - **Infantes, niños y adolescentes: Tópico:** Aplicar según sea necesario en el área afectada varias veces al día o con cada cambio de pañal o después de episodios de incontinencia.

Adultos: Tópico:
- Prevención o tratamiento para abrasiones, dermatitis del pañal (dermatitis del pañal), e irritaciones leves de la piel.

  - **Tópico:** Aplicar según sea necesario en el área afectada varias veces al día o con cada cambio de pañal o después de episodios de incontinencia.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Después de la aplicación de óxido de zinc tópico, absorción de zinc en la piel puede ocurrir; sin embargo, la extensión no es conocida.

— **Factor de riesgo en embarazo:**
No se espera que el óxido de zinc se absorba sistémicamente después de la administración tópica en una piel sana. Sería necesaria la absorción sistémica para que el óxido de zinc atraviese la placenta y llegue al feto.

— **Reacciones adversas**

- ***Local*:** Irritación local.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad local.

— **Interacciones**
No se reportan interacciones medicamentosas asociadas a productos con óxido de zinc.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad al óxido de zinc.

Peróxido de benzoílo gel

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-2675. Peróxido de benzoílo al 5% (50 mg/gramo). Gel. Tubo con 30 a 60 g o envase con 60 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

— **Administración:**

- **Uso tópico:** Evite el contacto con los ojos y otras membranas mucosas. Algunos productos pueden manchar ciertos tejidos; Evite el contacto con ropa o muebles. Puede decolorar el cabello. Si se produce sequedad o descamación molesta, reduzca la frecuencia de la dosis o la concentración del fármaco. Si ocurre un ardor o escozor excesivo después de una sola aplicación, retírelo con agua y jabón suave; reanude el uso al día siguiente.
- Informar a los pacientes que deben usar protección para la piel (p. Ej., Bloqueador solar) y minimizar la exposición prolongada al sol o las camas solares.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Acné: Tópico:**
  - **Adolescentes ≥12 años:** aplicar con moderación una vez al día; aumente gradualmente de 2 a 3 veces al día si es necesario. Si se produce sequedad o descamación excesiva, reduzca la frecuencia o concentración de la dosis. Si se produce ardor o escozor excesivo, retírelo con agua y jabón suave; reanude el uso al día siguiente.

Adultos: Tópico:
- **Acné: Formulación tópica:** aplicar con moderación una vez al día; aumente gradualmente de 2 a 3 veces al día si es necesario. Si se produce sequedad o descamación excesiva, reduzca la frecuencia o concentración de la dosis. Si se produce ardor o escozor excesivo, retírelo con agua y jabón suave; reanude el uso al día siguiente.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Absorción: a través de la epidermis. ~ 5% del ácido benzoico es absorbido sistémicamente.
- ***Metabolismo*:** Convertido a ácido benzoico en la piel.
- ***Excreción*:** Orina.

— **Precauciones**

- **Irritación de la piel:** puede producirse irritación de la piel (p. Ej., Ardor, picazón, descamación, enrojecimiento, hinchazón); suspenda el uso si se desarrolla irritación severa.

- **Productos conteniendo sulfona:** El uso concomitante de peróxido de benzoilo con productos con sulfona (p. Ej., Dapsona, sulfacetamida) puede causar una decoloración temporal (amarillo / naranja) del vello facial y la piel. La aplicación de productos en momentos separados durante el día o el lavado del peróxido de benzoilo antes de la aplicación de otros productos pueden evitar la decoloración de la piel.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C
No se sabe si el peróxido de benzoilo causa daño fetal o puede afectar la capacidad reproductiva. Sin embargo, la aplicación tópica generalmente se considera segura durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si el peróxido de benzoilo se distribuye en leche materna.
Aunque el fabricante recomienda tener precaución al administrar peróxido de benzoílo a mujeres que amamantan, el peróxido de benzoílo se considera compatible con la lactancia. Evite aplicar grandes cantidades durante períodos prolongados para disminuir el potencial de absorción sistémica. Evite el contacto directo del niño con la piel tratada.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Descamación (≤ 5%), eritema (≤ 5%), dermatitis de contacto (1% a 3%). Irritación en piel, xeroderma.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Dapsona (Tópica):** Peróxido de benzoilo puede aumentar los efectos adversos/efectos tóxicos de la dapsona tópica. Específicamente, el uso de esos agentes en combinación puede causar que la piel y el vello facial se tornen temporalmente de color bronceado o amarillo / naranja.

Efecto disminuido

- **Isotretinoína (tópica):** Peróxido de benzoilo puede disminuir el efecto terapéutico de la isotretinoína (tópica). Evite combinar el uso de peróxido de benzoilo e isotretinoína tópica. Si el uso concomitante no puede ser evitado, considere separar los tiempos de aplicación y vigile por signos y síntomas de falla clínica a isotretinoína.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a peróxido de benzoilo.

Podofilina resina

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-7410. Podofilina resina al 25% en solución tópica USP, origen de materia prima ***Podophyllum peltatum L***. (Fam. Berberidaceae). Es una solución tópica en alcohol consistiendo de resina de podofilina y un extracto alcohólico de benjuí o Podofilina Resina 25% en solución tópica, de origen de la materia prima ***Podophyllum hexandrim Royle*** (P. emodi Wall). Frasco con 5 mL o 15 mL. Frasco de vidrio.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

— **Administración:**

- Administración intrahospitalaria.
- Limpiar y secar el área afectada antes de la aplicación.
- Use el aplicador provisto con el producto. Cuando se aplique por primera vez, déjelo actuar solo de 30 a 40 minutos para determinar la sensibilidad del paciente. Después del primer uso puede dejar de 1 a 4 horas dependiendo de la gravedad de la lesión; Puede ocurrir absorción sistémica con un contacto prolongado. No trate áreas grandes o muchas verrugas a la vez. Elimine el fármaco con alcohol o agua y jabón una vez transcurrido el tiempo de tratamiento.
- Aplique la solución con moderación a las verrugas intactas del VPH y déjela secar al aire. No la aplique sobre verrugas sangrantes, lunares, marcas de nacimiento, verrugas inusuales con pelo creciendo o verrugas que hayan sido biopsiadas recientemente. No aplicar sobre tejido normal o mucosas.
- La piel adyacente puede protegerse aplicando vaselina o colodión flexible antes de la aplicación del fármaco.
- Inmediatamente después del período de tratamiento prescrito, retire completamente el fármaco seco del sitio de aplicación con alcohol o agua y jabón.
- Las verrugas generalmente palidecen unas pocas horas después de la aplicación, se vuelven necróticas dentro de las 24 a 48 horas y comienzan a desprenderse y desaparecer gradualmente sin dejar cicatrices después de aproximadamente 72 horas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adultos

- **Verrugas genitales y perianales externas del VPH:** Uso tópico: Aplique podofilina resina con moderación en cada verruga, una vez a la semana durante un máximo de 3 a 6 semanas.

Para cada sesión de tratamiento, el CDC se recomienda un área de tratamiento máxima de 10 cm^2 y un total de < 0.5 mL de la solución.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Se absorbe sistémicamente después de la aplicación tópica.

— **Precauciones**

- Uso adecuado: Debe evitarse el uso de grandes cantidades de fármaco. Sólo para uso externo. De aplicación únicamente por el profesional en salud.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Se desconoce si la podofilina resina aplicada tópicamente es distribuida en leche materna. Contraindicada en mujer amamantando.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Reacciones locales (eritema, dolor a la palpación, prurito, ardor, dolor, hinchazón).

— **Interacciones**

- **Corticosteroides**: Uso concomitante está contraindicado.

— **Contraindicaciones**

- No debe usarse en verrugas sangrantes, marcas de nacimiento, lunares o verrugas con crecimiento de cabello.
- Diabetes mellitus o pobre circulación.
- Terapia concurrente de esteroides.
- Embarazo
- Amamantamiento.

Sulfadiazina plata crema

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-46-2680. Sulfadiazina de plata al 1% (10 mg/g). Crema tópica. Tubo con 120 – 130 g.
- 1-10-46-2690. Sulfadiazina de plata al 1% (10 mg/g). Crema tópica. Tubo con 40 a 50 g.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

Administración:

- Solo para uso tópico.
- Evitar contacto visual.
- Aplicar con la mano cubierta con guante estéril (Usar técnica estéril) sobre áreas quemadas debridadas y limpias.
- El área quemada debe cubrirse con crema en todo momento; vuelva a aplicar en las áreas donde la actividad del paciente ha eliminado la crema.
- Se pueden usar apósitos si es necesario.
- Vuelva a aplicar inmediatamente después de la hidroterapia.
- No utilizar si la crema se ha oscurecido.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como sulfadiazina plata; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría

- **Infantes ≥ 2 meses, niños y adolescentes: Uso tópico:** Cubra completamente las áreas afectadas 1 – 2 veces al día. Aplicar la crema hasta un grosor de 1.6 mm usando técnica estéril.

Adultos

- **Prevención y tratamiento de infecciones por quemaduras debido a organismos susceptibles en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado: Uso tópico:** Cubra completamente las áreas afectadas 1 – 2 veces al día. Aplicar la crema hasta un grosor de 1.6 mm usando técnica estéril. Reaplica la crema cada vez que sea necesario en las áreas afectadas donde el fármaco ha sido removido por actividad o hidroterapia.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** La sulfadiazina de plata por sí misma no parece absorberse después de la administración tópica. Cuando entra en contacto con tejidos y líquidos corporales, la sulfadiazina de plata reacciona lentamente con cloruro de sodio, grupos sulfhidrilo y proteínas, dando lugar a la liberación de sulfadiazina. Sulfadiazina puede ser absorbido sistémicamente desde el sitio de aplicación, particularmente cuando se aplica sulfadiazina de plata a áreas extensas y / o al tejido dañado.
- ***Concentraciones plasmáticas:*** Cuando es aplicado a quemaduras extensas, se han reportado concentraciones de sulfadiazina séricas de $\leq$ 12 mg/dL. Los pacientes tratados con aplicaciones diarias de 5 – 10 g de sulfadiazina plata 1% crema, se han reportado concentraciones en sangre de 1 – 2 mg/dL.
- ***Distribución*:** Se desconoce si la sulfadiazina plata crema aplicada tópicamente es distribuida en leche materna; sin embargo, las sulfonamidas son distribuidas en leche materna.
- ***Unión* a proteínas:** x
- ***TCmax*:** x
- ***Metabolismo*:** x
- ***Vida media de eliminación*:** x
- ***Excreción*:** Sulfadiazina absorbida sistémicamente es excretada en orina.

— **Precauciones**

- **Efectos sistémicos:** La absorción sistémica puede ser significativa; por lo que se pueden presentar reacciones adversas.
- **Utilizar con precaución en pacientes con:**
  - Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada (puede ocurrir hemólisis).
  - Insuficiencia hepática; la sulfadiazina puede acumularse.
  - Insuficiencia renal; la sulfadiazina puede acumularse.
- **Alergia a sulfonamida:** existen similitudes químicas entre las sulfonamidas, las sulfonilureas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, las tiazidas y los diuréticos del asa (excepto el ácido etacrínico). Existe un riesgo de reacción cruzada en pacientes con alergia a cualquiera de estos compuestos; Evite su uso cuando la reacción previa haya sido grave.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Use con precaución. La sulfadiazina plata puede acumularse, lo cual dependerá del área de superficie corporal involucrada y la extensión del daño al tejido.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Use con precaución. La sulfadiazina plata puede acumularse.

— **Factor de riesgo en embarazo:** B / Debido a que las sulfonamidas pueden causar kernicterus en neonatos, la sulfadiazina plata crema está contraindicada en mujeres embarazadas cerca o a término.

— **Lactancia:** Se desconoce si la sulfadiazina plata crema aplicada tópicamente es distribuida en leche materna. Sin embargo, las sulfonamidas son distribuidas en leche materna y podrían causar kernicterus en neonatos prematuros y neonatos ≤ 2 meses de edad. Suspender lactancia o el fármaco.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Eritema multiforme, prurito, decoloración de la piel, fotosensibilidad en piel, brote en piel.
- ***Hematológico*:** Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia.
- ***Hepático*:** Hepatitis.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad (puede estar relacionado con el componente sulfa).

— **Interacciones**

No hay estudios formales a la fecha de interacciones medicamentosas. Debido a que la absorción sistémica de sulfadiazina puede ocurrir después de la aplicación tópica, se debe considerar posibles interacciones medicamentosas como las informadas con la administración sistémica de sulfonamida y medicamentos relacionados.

Efecto aumentado/toxicidad

- **Cimetidina:** Aumenta la incidencia de leucopenia cuando es usado concomitantemente con sulfadiazina plata tópica.

Efecto disminuido

- **Enzimas proteolíticas, tópica (Ejemplo: colagenasa):** La plata contenida en la sulfadiazina plata crema potencialmente puede inactivar las enzimas proteolíticas tópicas usada para debridamiento

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a sulfadiazina.
- Recién nacidos prematuros y en lactantes ≤2 meses de edad debido a la posibilidad de ictericia nuclear.
- Embarazo (cerca del parto).

Sulisobenzona loción

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-7590. Sulisobenzona al 10% (100 mg/mL). Loción. Uso tópico. Envase con 60 a 75 mL. La formulación de la loción en una base emoliente amortiguante. El pH tomado en una dilución de 1 en 10 de la muestra debe estar entre 5,0 a 6,0. Ámbito de viscosidad de 8.000 a 10.000 cps. Factor de protección solar 15.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso tópico o uso externo.

— **Administración:**

Aplicación uso externo de 15 a 30 minutos antes de la exposición solar para permitir la formación de una película protectora en la piel. Use lo suficiente para cubrir todo su rostro y cuerpo (evitando los ojos y la boca).

En promedio se necesita al menos una onza de protector solar para cubrir uniformemente el cuerpo de la cabeza a los pies. Sin embargo, pueden ser necesarias cantidades mayores, de hasta 45 mL, para una cobertura óptima.

— **Indicaciones y dosificación:**

La radiación ultravioleta (UV) (290 a 400 nm es responsable de varios efectos perjudiciales agudos y crónicos en la piel humana.
El ADN es mutado por UVB. La absorción de UVA conduce a la liberación de especies reactivas de oxígeno que provocan la oxidación de lípidos y proteínas que afectan la reparación del ADN, producen despigmentación y provocan fotoenvejecimiento y carcinogénesis. Entre los factores de fotoprotección se encuentran los filtros solares, cuya función es prevenir o reducir los daños potenciales asociados con la exposición de los rayos ultravioleta.
Los agentes de protección solar químicos actúan absorbiendo los dañinos rayos ultravioleta y transformándolos en radiación inofensiva de onda más larga.

Los protectores solares deben aplicarse de 15 a 30 minutos antes de la exposición solar para permitir la formación de una película protectora en la piel.

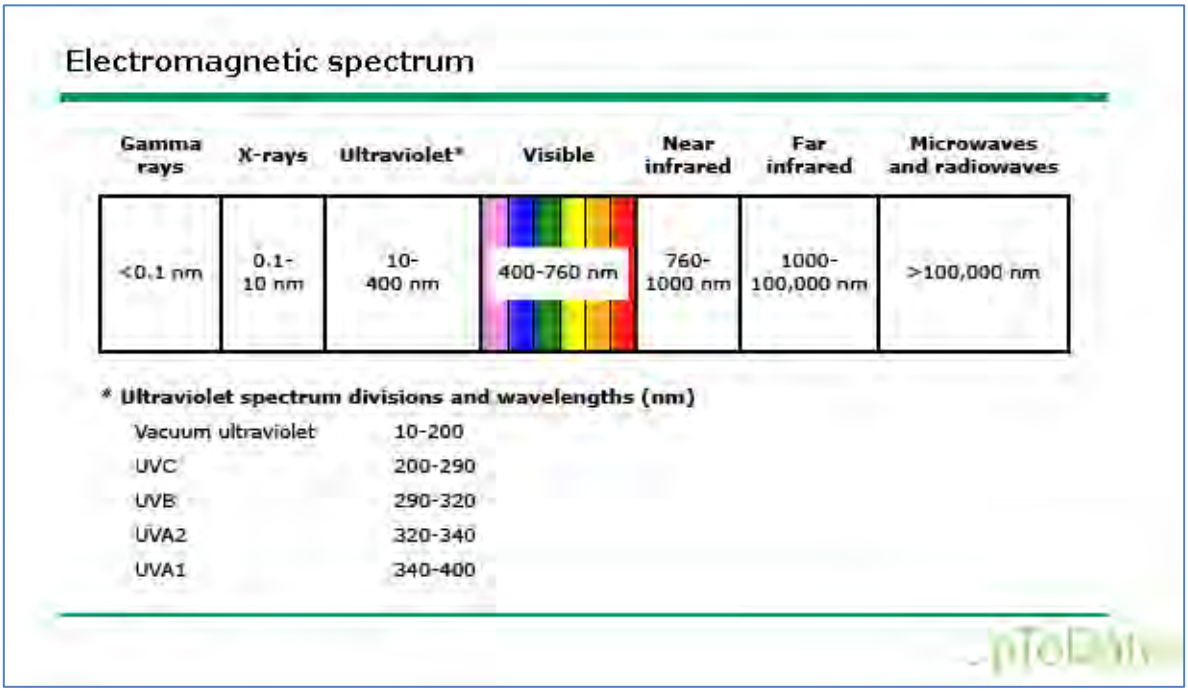
Se recomienda esperar al menos unos minutos (idealmente, de 10 a 20) después de la aplicación del protector solar antes de vestirse.

Es necesaria una nueva aplicación al menos cada dos horas. Debido a que todos los protectores solares se eliminan al nadar o sudar, es necesario volver a aplicarlos después de cada exposición al agua (natación).

— **Generalidades de la sulisobenzona:**

- **Filtro solar orgánico:** grupo benzofenona-4

- **Rango de protección**: UVB, UVA2.
  - **Sulisobenzona 10%: Pico absorción máximo:** 366 nm.



Tomado de: Baron E. Selection of sunscreen and sun-protective measures. Consultado en: http://uptodate.com

- **Factor de protección solar (FPS):** 15.

  - **FPS:** el valor de FPS mide principalmente el nivel de protección contra los rayos ultravioleta B (UVB) y ultravioleta A2 (UVA2) y se basa en la proporción de la dosis mínima de eritema en la piel protegida con protector solar en comparación con la piel sin protección. La relación entre el FPS y la absorción de la radiación UVB no es lineal. De hecho, cuando se aplica en cantidad suficiente, la cantidad de radiación UVB absorbida por los productos de protección solar FPS 15 es del 93%.

— **Precauciones**

- **Para infantes y niños pequeños:** la Academia Americana de Pediatría recomienda evitar el uso de productos de protección solar en bebés menores de seis meses.
- Ningún protector solar bloquea por completo la radiación ultravioleta y se necesitan otras protecciones, como ropa protectora, gafas de sol y permanecer a la sombra.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Los protectores solares químicos rara vez pueden causar dermatitis de contacto alérgica o reacciones fotoalérgicas en algunos pacientes.

Tioconazol crema

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-2695 (código compartido). **Tioconazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g o **Bifonazol al 1%** (10 mg/gramo). Crema. Tubo con 15 g o **Miconazol nitrato al 2%** (20 mg/gramo). Crema. Tubo con 30 g.

Esta monografía corresponde al medicamento tioconazol

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso externo o uso tópico

— **Administración:**

- Aplicar y extender una pequeña cantidad del medicamento hasta cubrir completamente el área afectada, con especial atención entre los pliegues, friccionar hasta su completa absorción.
- En los procesos intertriginosos se aplicará una pequeña cantidad extendiéndola muy bien para evitar los efectos de maceración
- Se recomienda lavar las manos después de cada aplicación.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Niños**: Tratamiento de micosis superficiales de la piel y mucosas, sobreinfectadas o no por gérmenes Grampositivos, tales como: Dermatofitosis; Tinea pedis (pie de atleta), Tinea cruris (eczema marginado de Hebra), Tinea corporis; Candidiasis (moniliasis); Pitiriasis versicolor y Eritrasma.

- La duración del tratamiento requerida para obtener la curación varía de un paciente a otro en función del agente etiológico y de la localización de la infección.

  - **Dosificación**: ***Tópico***: Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día.

  - ***Duración*** usual del tratamiento suele ser:

    * ***Pitiriasis versicolor:*** Tópico. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana.

- ***Dermatofitosis en general, candidiasis y eritrasma:*** Tópico. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana por 2 a 4 semanas.

- ***Tinea pedis:*** Tópico. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana, especialmente en la forma hiperqueratósica puede alcanzar hasta 6 semanas.

Adultos: Tópico: Tratamiento de micosis superficiales de la piel y mucosas, sobreinfectadas o no por gérmenes Grampositivos, tales como: Dermatofitosis; Tinea pedis (pie de atleta), Tinea cruris (eczema marginado de Hebra), Tinea corporis; Candidiasis (moniliasis); Pitiriasis versicolor y Eritrasma.

- La duración del tratamiento requerida para obtener la curación varía de un paciente a otro en función del agente etiológico y de la localización de la infección.

  - **Dosificación**: ***Tópico***: Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día.

  - ***Duración*** usual del tratamiento suele ser:

    - ***Pitiriasis versicolor: Tópico***. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana.

    - ***Dermatofitosis en general, candidiasis y eritrasma:*** Tópico. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana por 2 a 4 semanas.

    - ***Tinea pedis: Tópico***. Aplicar en la lesión y zonas circundantes, una o dos veces al día por una semana, especialmente en la forma hiperqueratósica puede alcanzar hasta 6 semanas.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*****:** Absorción dérmica muy escasa.

— **Precauciones**

- **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

- **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Factor de riesgo en embarazo:** La seguridad de uso durante el embarazo ha sido establecida. Al menos durante el primer trimestre. Solamente se utilizará cuando la valoración de la relación riesgo-beneficio aconseje su utilización.

— **Lactancia:**
La seguridad de uso durante la lactancia no ha sido establecida.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** síntomas de irritación local, sensación de quemazón y picor normalmente moderados y transitorios, que no suelen determinar la suspensión del tratamiento y que normalmente se presentan con más frecuencia durante los primeros días del mismo.

— **Interacciones**
No se han descrito.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a antifúngicos azólicos.

Yoduro de potasio (solución saturada)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-46-7450. Potasio Yoduro 1 g/mL. Fórmula *** según la F.E.U. Solución saturada oral F.E.U. Frasco gotero con 30 mL o frasco con gotero con 30 mL. Fórmula *** según la F.E.U. contiene 5 mg de tiosulfato de sodio por cada gramo de yoduro de potasio. Cada gramo de yoduro de potasio contiene aproximadamente 6 mEq de potasio. Con gotero calibrado para dosificar para uso oral. En rotulación debe indicar número de gotas por mililitro y número de miligramos por gota.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Oral.

— **Administración:**

- La solución oral de yoduro de potasio 1 g/mL (conocida también como solución saturada de yoduro de potasio): se recomienda diluir la dosis en un vaso de agua, jugo de frutas o leche.
- Para minimizar la irritación gastrointestinal, se recomienda tomar la dosis con alimentos o leche. El fabricante proporciona un gotero calibrado para dosificar para uso oral.
- Debe verificarse la información aportada en la etiqueta por el fabricante en relación con el número de gotas por mililitro y número de miligramos por gota. Con esta información se debe hacer la conversión de la dosis correspondiente al número de gotas.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Niños y adolescentes:**
  - **Esporotricosis (cutánea, linfocutánea):** Solución saturada de yoduro de potasio 1 g/mL: Vía oral: **Inicial**: 50 mg 3 veces al día. Las dosis se pueden aumentar gradualmente según tolerancia hasta la **dosis máxima** de lo que sea menor; 50 mg/kg/dosis o 2 g – 2.5 g 3 veces al día.
  - **Duración del tratamiento:** 4 – 6 semanas después de que las lesiones hayan curado por completo.

Adultos:

- **Esporotricosis (cutánea, linfocutánea):** Solución saturada de yoduro de potasio 1 g/mL: Vía oral: **Inicial:** 250 mg 3 veces al día. Las dosis se pueden aumentar gradualmente según tolerancia hasta un máximo de 2 – 2.5 g 3 veces al día.
  - **Duración usual del tratamiento:** 3 – 6 meses. IDSA recomienda continuar tratamiento por 2 – 4 semanas después de que las lesiones cutáneas resuelven.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** El yodo de la dieta es bien absorbido (> 90%) bajo condiciones normales.
- ***Inicio de la acción:*** Efectos sobre la función tiroidea son observados 24 horas después de la administración de la dosis de yoduro de potasio y son máximos después de 10 – 15 días de terapia continua.
- ***Distribución*:** Se distribuye selectivamente en la glándula tiroides en cantidades requeridas para una adecuada síntesis de la hormona tiroidea. También se distribuye en una menor extensión en glándulas salivares, mama, mucosa gástrica y plexo coroideo. Cruza la placenta y se distribuye en leche materna.
- ***Excreción*:** El yodo no concentrado en la glándula tiroides es excretado principalmente en orina. Pequeñas cantidades son excretadas en heces y en el sudor.

— **Precauciones**
- **Hipotiroidismo:** Uso prolongado puede conllevar a hipotiroidismo.
- **Reacciones en piel:** Puede causar brotes de acné y/o dermatitis.
- **Use con precaución en pacientes con:** Enfermedad de Addison, enfermedad cardiaca, miotonía congénita, tuberculosis activa bronquitis aguda o insuficiencia renal.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** D

— **Lactancia:** El yoduro de potasio es excretado en leche materna. Puede causar brote en piel y supresión de la tiroides en el infante en lactantes.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Arritmias cardiacas, entumecimiento, vasculitis
- ***Dermatológico*:** Acné vulgar, dermatitis, urticaria.
- ***Endocrino* y metabólico:** Bocio, hipertiroidismo (uso prolongado), hipotiroidismo (uso prolongad), mixedema.
- ***Gastrointestinal*:** Diarrea, aumento de las glándulas salivares, hemorragia gastrointestinal, dolor en encías, sabor metálico, náusea, dolor de estómago, malestar gástrico, dolor de muelas, vómito.
- ***Hematológico*:** Eosinofilia, linfedema, adenoma tiroideo.
- ***Hepático*:**
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Artralgia, debilidad.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Reacción de hipersensibilidad (angioedema, hemorragia cutánea y mucosa, síntomas similares a enfermedad del suero.
- ***Respiratorio*:** Disnea, rinitis, sibilancias.
- ***Sistema nervioso central*:** Confusión, fatiga, fiebre, entumecimiento, sensación de hormigueo.
- ***Misceláneo*:** Envenenamiento con yodo (con tratamiento prolongado/altas dosis).

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Agentes antitiroideos (Ejemplo: metimazol):** Posible efecto aditivo hipotiroideo y efecto bociogénico.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Fármacos conteniendo potasio:** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Ejemplo: captopril, enalapril):** Posible hiperkalemia, arritmias cardiacas, o paro cardiaco.
- **Litio:** Posibles efectos hipotiroideos aditivos o sinérgicos.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a yoduros.
- Dermatitis herpetiforme.
- Vasculitis hipocomplementémica.
- Enfermedad nodular de la tiroides (por ejemplo, bocio multinodular) con enfermedad cardíaca.

PREPARACIONES GINECOLÓGICAS

Estrógenos conjugados (local, vaginal)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-47-2550: Estrógenos conjugados F.E.U. 0.625 mg/g. Crema vaginal. Tubos con 40 a 45 gramos con aplicador calibrado o
  Estrógenos esterificados F.E.U. 0.625 mg/g. Crema vaginal. Tubos con 40 a 45 gramos con aplicador calibrado o
  Dinestrol 0.01% (0.1 mg/gramo). Crema vaginal. Tubos con 40 a 45 gramos con aplicador calibrado o
  Estradiol 0.01% (0.1 mg/gramo). Crema vaginal. Tubos con 40 a 45 gramos con aplicador calibrado o
  Estrógenos A conjugados sintéticos 0.625 mg/gramo. Crema vaginal. Tubos con 40 a 45 gramos con aplicador calibrado.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Aplicación vaginal o tópica.

— **Administración:**

- Siga las instrucciones proporcionadas por el fabricante. La dosis adecuada está marcada en el aplicador.
- Instruya a la paciente sobre la aplicación vaginal adecuada.
- Después de la administración, lave el aplicador con jabón suave y agua tibia. No hierva ni use agua caliente.

— **Indicaciones y dosificación:**

Generalmente, cuando los estrógenos son prescritos a mujeres postmenopáusicas con útero, los progestágenos también deben ser considerados para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Una mujer sin putero no necesita progestágeno. En algunos casos; sin embargo, mujeres histerectomizadas con una historia de endometriosis pueden necesitar un progestágeno. El uso solo de estrógeno, o en combinación con un progestágeno, debe ser utilizado a la dosis más baja efectiva y por el periodo de duración más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para la mujer en forma individual. as mujeres posmenopáusicas deben ser reevaluadas periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

Mujeres adultas:

Estrógenos conjugados:

- **Vaginitis atrópica: vía intravaginal:** Inicialmente 0.5 g vía vaginal administrados cíclicamente una vez al día por 21 días; luego 7 días sin tratamiento. La dosis puede ser incrementa a 2 g/día vía vaginal, dependiendo de la respuesta. Utilizar la dosis más baja efectiva y reevalúe la necesidad de tratamiento cada 3 – 6 meses. (Rango: 0.5 g a 2 g/día)

- **Para dispareunia moderada a severa, vía intravaginal:** una dosis de 0.5 gramos vía vagina dos veces por semana (Ejemplo: cada lunes y jueves) puede ser suficiencia en algunos pacientes o solo una vez al día cíclicamente (21 días de tratamiento y luego 7 días sin tratamiento). Cuando síntomas genitourinarios aislado causados por menopausia están presentes, las guías de tratamiento recomiendan bajas dosis de estrógenos vaginales sobre los estrógenos sistémicos como terapia de primera línea.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Los estrógenos conjugados son solubles en agua y son bien distribuidos a través de la piel, membrana de la mucosa. Ocurre absorción sistémica.
- ***Unión* a proteínas:** Se une a la globulina fijadora de hormona sexual y albúmina.
- ***TCmax*:** plasma: estrona total: 6 horas.
- ***Metabolismo*:** Hepático vía CYP3A4; estradiol es convertido a estrona y estriol; también sufre recirculación enterohepática (evitado con la administración vaginal); el sulfato de estrona es el principal metabolito en mujer postmenopáusica.
- ***Excreción*:** Orina (principalmente estriol, también como estradiol, estrona y conjugados).

— **Precauciones**

- La absorción sistémica ocurre con el uso de estrógenos conjugados crema administrados vía vaginal. Se debe tomar en consideración las precauciones y reacciones adversas asociadas con su uso.
- Cáncer de mama: Basado en datos de estudios Women´s Health Initiative (WHI), se observó un incremento en el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas utilizando estrógenos conjugados en combinación con medroxiprogesterona. Estudios observaciones notaron que este riesgo disminuye una vez que la terapia es suspendida. Es estudio WHI no se observó un incremento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas con histerectomía utilizando solo estrógenos conjugados. El riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con terapia hormonal depende del tipo de estrógeno y/o

progestágeno, tiempo de inicio de tratamiento, duración del tratamiento, ruta de administración y de las características individuales del paciente. La terapia hormonal puede ser asociada con un incremento de la densidad de la mama; se ha reportado un aumento de hallazgos anormales en la mamografía requiriendo evaluaciones adicionales con terapia de solo estrógenos o en combinación con progestágenos. El uso de estrógenos puede conducir a hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas; suspenda estrógenos si se presenta hipercalcemia. Debido al riesgo aumentado, los estrógenos están contraindicados en pacientes con cáncer de mama conocido o sospechado. Debido al aumento de los riesgos, los estrógenos están contraindicados en pacientes con cáncer de mama conocido o sospechado; sin embargo, en pacientes seleccionadas adecuadamente, se puede considerar el estrógeno vaginal en dosis bajas que tiene una absorción sistémica limitada para el tratamiento de síndrome genitourinario de la menopáusia cuando los tratamientos no hormonales son ineficaces.

- **Cáncer endometrial:** El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con útero se asocia con un mayor riesgo de cáncer de endometrio. La adición de un progestágeno a la terapia con estrógenos puede disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial, un precursor del cáncer de endometrio. Se deben realizar medidas de diagnóstico adecuadas, incluido el muestreo endometrial si está indicado, para descartar malignidad en mujeres posmenopáusicas con sangrado vaginal anormal no diagnosticado.

  No hay evidencia del uso de estrógenos naturales resulte en un riesgo endometrial diferente en el perfil de riesgo que los estrógenos sintéticos a dosis equivalentes de estrógenos.

  El riesgo de cáncer endometrial pare ser dependiente de la dosis y la duración, lo cual es mayor con el uso ≥ 5 años y puede persistir después de suspender el tratamiento. El uso de progestágeno generalmente no es requerido cuando dosis bajas de estrógenos son usadas localmente para atrofia vaginal, aunque faltan datos a largo plazo (> 1 año) que respalden esta recomendación.

  El aumento de los riesgos de resultados de cáncer asociados con el estrógeno sistémico o la terapia con estrógeno / progestágeno puede no ser el mismo con dosis bajas de estrógeno vaginal.
- **Endometriosis**. Los estrógenos pueden exacerbar la endometriosis.
- **Efectos sobre lípidos:** Los compuestos con estrógenos generalmente son asociados con efectos sobre los lípidos tales como increment HDL colesterol y disminución LDL colesterol. Los triglicéridos pueden ser incrementados en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente. Suspenda si se presenta pancreatitis.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** Contraindicado en presencia de disfunción hepática conocida o enfermedad hepática de cualquier tipo.

— **Factor de riesgo en embarazo:** X

— **Lactancia:** Contraindicado durante la lactancia.

— **Reacciones adversas**

Debido a la absorción sistémica, otros efectos adversos asociados con la terapia sistémica pueden ocurrir. Frecuencia de eventos adversos reportados con el uso diario:
1% a 10%

- ***Cardiovascular*:** Vasodilatación (4%)
- ***Gastrointestinal*:** Dolor abdominal (8%)
- ***Genitourinario*:** Mastalgia (6%), vaginitis (6%)
- ***Neuromuscular y esquelético*:** Debilidad (6%), dolor de espalda (5%).
- ***Sistema nervioso central*:** Dolor (7%)
- ***Postmercadeo y otros reportes de casos:* < 1%:** calambres abdominales, sangrado uterino anormal, acné, alopecia, reacción en el sitio de la aplicación (sensación de quemazón en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación, prurito genital), artralgia, síndrome tipo cistitis, disminución a la tolerancia a la glucosa, trombosis venosa profunda, ginecomastia, cefalea, hirsutismo, hipertensión, vómito, cambios en el peso.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Ácido ascórbido:** Puede incrementar las concentraciones séricas de los derivados de estrógenos.
- **Corticosteroides (Sistémicos):** Los derivados de estrógenos pueden incrementar las concentraciones séricas de corticosteroides.
- **Dantroleno:** Derivados de estrógenos pueden aumentar el efecto hepatotóxico de dantroleno.
- **AINEs (COX-2 selectivos**): Puede aumentar el efecto trombogénico de los derivados de estrógenos. Los AINES (COX-2 selectivos) pueden aumentar la concentración sérica de los derivados de estrógenos.
- **Talidomida:** Los derivados de estrógeno pueden aumentar el efecto trombogénico de la talidomida.
- **Succinilcolina:** Derivados de estrógeno pueden incrementar la concentración sérica de succinilcolina.
- **Tipranavir:** Derivados de estrógenos pueden aumentar los efectos adversos de tirpanavir.

- **Clozapina:** Inhbidiroes de CYP1A2 (débil) puede incrementar las concentraciones séricas de clozapina.
- **Derivados de teofilina:** Inhibidores de CYP1A2 (débil) pueden aumentar la concentración sérica de los derivados de teoflina.
- **Tizanidina:** Inhibidores CYP1A2 (débil) pueden incrementar las concentraciones séricas de tizanidina.
- **Inhibidores CYP3A4 (Moderado):** Puede incrementar la concentración sérica de los derivados de estrógenos.
- **Inhibidores CYP3A4 (Fuerte):** Puede incrementar la concentración sérica de los derivados de estrógeno.

Efecto disminuido

- **Agentes antidiabéticos:** Agentes asociados a hiperglicemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- **Anastrozol:** Los derivados de estrógenos pueden disminuir el efecto terapéutico del anastrozol
- **Anticoagulantes:** Los derivados de estrógenos pueden disminuir el efecto anticoagulante de los fármacos anticoagulantes. Más específicamente, los potenciales efectos protrombóticos de algunos estrógenos y combinaciones de estrógenos/progestágenos pueden contrarrestar los efectos anticoagulantes.
- **Dabrafenib:** Puede disminuir la concentración sérica de sustrato de CYP3A4 (alto riesgo con inductores).
- **Deferasirox:** Puede disminuir la concentración sérica de sustrato CYP3A4 (alto riesgo con inductores).
- **Exemestano:** Derivados de estrógeno pueden disminuir el efecto terapéutico de exemestano.
- **Inductores CYP3A4 (fuerte):** Puede incrementar el metabolismo de los sustratos CYP3A4 (alto riesgo con inductores). Manejo: considerar una alternativa de uno de los fármacos que interactúan. Algunas combinaciones pueden ser específicamente contraindicadas.
- **Inductores CYP3A4 (Moderado):** Pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de CYP3A4 (alto riesgo con inductores).
- **Lamotrigina:** Derivados de estrógeno pueden disminuir las concentraciones séricas de lamotrigina.
- **Productos para tiroides:** Derivados de estrógenos pueden disminuir el efecto terapéutico de productos para tiroides.
- **Somatropina:** Derivados de estrógenos pueden disminuir el efecto terapéutico de somatropina.
- **Tocilizumab:** Puede disminuir las concentraciones séricas de los sustratos CYP3A4.
- **Ursodiol:** Derivados de estrógenos pueden disminuir el efecto terapéutico de ursodiol.

— **Contraindicaciones**

- Angioedema.
- Reacción anafiláctica o hipersensibilidad a estrógenos conjugados.
- Sangrado genital anormal no diagnosticado.
- Trombosis venosa profunda (actual o historia)
- Enfermedad tromboembólica activa o historia.
- Cáncer de mama (conocido o sospechado o historia previa).
- Tumor dependiente de estrógeno (conocido o sospechado)
- Disfunción hepática o enfermedad hepática
- Deficiencia conocida de proteína C, proteína S, antitrombina, u otro desorden trombofílico conocido.
- Hiperplasia endometrial.
- Pérdida parcial o completa de la visión debido a enfermedad vascular oftálmica.
- Migraña con o sin aura.

Policresuleno

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-47-2410. Policresuleno 18 mg/gramo. Gel vaginal. Tubo con 50 gramos con aplicador.
- 1-10-47-2420. Policresuleno 90 mg. Óvulos de 3 a 3.8 gramos.

- **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Aplicación vaginal.
  - 1-10-47-2410: Uso vaginal.
  - 1-10-47-2420: Vagina.

— **Administración:**

Debe evitarse jabones irritantes y relaciones sexuales durante el periodo de tratamiento. No usar durante la menstruación. Evite el contacto con los ojos. Es posible que sea necesario eliminar los grupos de células coaguladas del área de tratamiento.

- **Gel:** Para uso vaginal.
  - Siga las instrucciones proporcionadas por el fabricante. La dosis adecuada está marcada en el aplicador.
  - Instruya a la paciente sobre la aplicación vaginal adecuada.
  - Después de la administración, lave el aplicador con jabón suave y agua tibia. No hierva ni use agua caliente.

- **Óvulo**: para administración intravaginal. Puede ser humedecido con agua para facilitar la introducción profunda en la vagina mientras está en posición supina. Puede ser utilizada toallas sanitarias para evitar ensuciar la ropa y la ropa de cama.

— **Indicaciones y dosificación:**

Auxiliar en flujo vaginal de etiología bacteriana, tricomoniasis y moniliasis vaginal, en las erosiones del cérvix y la vagina. Hemostasia, post-electrocoagulación y post-biopsia.

Adultos

Gel. Una carga de gel equivale a 5 g, que es el contenido del aplicador. El gel tiene un buen poder adhesivo y debe ser distribuido uniformemente sobre la pared de la vagina, recubriéndola con una capa delgada para lograr una mayor área de contacto.

Óvulos: Aplicar un óvulo diariamente al acostarse, durante 10 días. Se puede humedecer el óvulo con agua para facilitar su introducción profunda en la vagina.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Por sus características la molécula de policresuleno no se absorbe.

— **Precauciones**

- Con la utilización del gel y óvulos se produce una estimulación de los procesos de cicatrización. El posible desprendimiento ocasional de tejido necrosado, con salida transvaginal del mismo, no debe suscitar ninguna preocupación por parte de la paciente ya que esto forma parte del proceso terapéutico. Sin embargo, es recomendable remover el tejido necrosado residual para evitar la posible irritación del tejido sano. De acuerdo con la cantidad de tejido desechado, puede ser necesaria la aplicación de una ducha vaginal al final del tratamiento.
- Durante el periodo de tratamiento es necesario abstenerse de lavados con jabones irritantes, así como la práctica de la relación sexual.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

— **Lactancia:** Precaución**.** Debe ser usado cuando esté estrictamente indicado, después de valorar los posibles riesgos/beneficios.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Común: resequedad vaginal; sensación de ardor en la vagina. Muy raras: urticaria; hipersensibilidad; prurito en vulva.
- ***Reacciones de hipersensibilidad:*** Muy raro (< 0.01%): Urticaria, hipersensibilidad.

— **Interacciones**

Durante el tratamiento a nivel local, vaginalmente no se deben aplicar otros medicamentos tópicos en la misma zona, con el fin de evitar la posibilidad de interacciones.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a policresuleno.

Miconazol (tableta o supositorio vaginal)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-47-2697 (código compartido). Tioconazol 100 mg. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulos) o Miconazol nitrato 200 mg. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulos) o miconazol nitrato 1200 mg. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulo) o miconazol nitrato 400 mg. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulo).

Esta monografía corresponde al medicamento miconazol

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Aplicación vaginal.

— **Administración:**

- Las preparaciones intravaginales son solo para administración intravaginal y no deben usarse por vía oral, tópicamente en la piel o cerca o en los ojos.
- Intravaginal: Un óvulo se introduce hasta el fondo de la vagina por la noche al acostarse.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adolescentes y adultos

- **Candidiasis vulvovaginal: vía intravaginal**
  Nota: una duración mayor puede ser necesario en algunos pacientes con infección complicada (Como infección severa o recurrente, infección por Candida no albicans, infección en un huésped inmunodeprimido).

PRESENTACIÓN TABLETA VAGINAL O SUPOSITORIO VAGINAL (EN FORMA ÓVULO)	***DOSIS, VÍA VAGINAL***
100 mg	Inserte 1 supositorio vaginal a la hora de acostarse por 7 días.
200 mg	Inserte 1 supositorio vaginal a la hora de acostarse por 3 días.
1200 mg	Inserte 1 supositorio vaginal (dosis única) a la hora de acostarse o durante el día.

- **Candidiasis vaginal con una primera o segunda recurrencia,** se deben seguir los lineamientos institucionales según circular CCF-5266-11-15:

  - Se autoriza el tratamiento por 6 a 9 días.

  - Para propósito de este acuerdo del tratamiento de la ***Candidiasis Vaginal no complicada*** se utilizarán los siguientes conceptos:

    A. DEFINICIONES:

    1. Primer episodio* *de candidiasis vaginal se define como el primero en la vida o bien el primer episodio luego de 6 meses del último.*

    2. Recurrencia* *de la candidiasis vaginal se aplica a aquellos casos donde se presenta una repetición de la vaginitis menos de 6 meses después del primer episodio y este es atribuible a Candida spp.*

    3. ***Candidiasis vaginal recurrente******* *se define como 4 o más episodios de candidiasis vaginal microbiológicamente documentados en un lapso de un año. (guías clínicas de candidiasis de la OMS) * pie página aclarando la fuente y que las definiciones anteriores son una adaptación de la misma .*

    * Según 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC: (http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis).htm

    ** Adaptación de 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC (http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis).htm

    B. DIAGNOSTICO:

    1. Para el primer episodio y la primera recurrencia de candiadisis vaginal el diagnóstico es clínico y no requiere comprobación microbiológica.

    2. A partir de la segunda recurrencia, el diagnóstico es clínico, y requiere comprobación microbiológica, con al menos un frotis que demuestre la presencia de *Candida* spp.

    3. En caso de una tercera recurrencia, la paciente debe ser referida a Ginecología, con toda la documentación pertinente incluyendo el frotis y/o cultivo realizados.

    4. En caso de Candidiasis vaginal recurrente refractaria al tratamiento dado por ginecología, la paciente debe ser referida a Infectología, con toda la documentación pertinente incluyendo el frotis y/o cultivo realizados.

C. TRATAMIENTO

1. Para el primer episodio el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 3 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

2. En la primera recurrencia, el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 6 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

3. En la segunda recurrencia, el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 9 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

4. En caso de una tercera recurrencia, el tratamiento por parte de Ginecología con una única dosis única de 200mg de Fluconazol vía oral. Si no hay respuesta, se da tratamiento por parte de Ginecología con Fluconazol a una dosis de 200 mg cada 72 horas, numero 3 dosis.

5. En caso de Candidiasis vaginal recurrente refractaria, referir a Infectología, con toda la documentación pertinente incluyendo el resultado del frotis y/o cultivo realizados.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Vaginal: Pequeñas cantidades son absorbidas sistémicamente.
- ***Distribución*:** En los tejidos del cuerpo, articulaciones y fluidos; pobre penetración en esputo, saliva, orina y líquido cefalorraquídeo.
- ***Unión* a proteínas:** 91 -93%
- ***Metabolismo*:** Hepático.
- ***Vida media de eliminación*:** Degradación multifase: Alfa: 40 minutos; beta: 126minutos; terminal 24 horas.
- ***Excreción*:** Excreción: Heces (~50%); orina (<1%, fármaco sin cambio)

— **Precauciones**

- **Irritación**: Suspenda si se presenta sensibilidad o irritación.
- Debe evitarse el contacto con los ojos por su acción irritante.
- Puede dañar el látex de los preservativos y DIU y reducir la protección durante el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
- Aunque la absorción intravaginal es escasa, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio si se utiliza en el primer trimestre de embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si el miconazol es distribuido en leche materna. Utilice con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Gastrointestinal*:** Calambres abdominales.
- ***Genitourinario*:** Ardor vulvovaginal, irritación vulvovaginal, prurito vulvovaginal

— **Interacciones**

Efecto disminuido
- ***Progesterona***: los agentes antifúngicos (vaginales) pueden disminuir el efecto terapéutico de la progesterona.

— **Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a miconazol.

Tioconazol (tableta o supositorio vaginal)

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-47-2697 (código compartido). **Tioconazol 100 mg**. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulos) o **Miconazol nitrato 200 mg**. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulos) o **miconazol nitrato 1200 mg**. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulo) **o miconazol nitrato 400 mg**. Tabletas vaginales o supositorios vaginales (en forma de óvulo).

Esta monografía corresponde al medicamento tioconazol

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Aplicación vaginal.

— **Administración:**

- Las preparaciones intravaginales son solo para administración intravaginal y no deben usarse por vía oral, tópicamente en la piel o cerca o en los ojos.
- Intravaginal: Un óvulo se introduce hasta el fondo de la vagina por la noche al acostarse.

— **Indicaciones y dosificación:**

Adolescentes y adultos:

- **Candidiasis vulvovaginal no complicada: vía vaginal:** Inserte 1 supositorio vaginal a la hora de acostarse por 3 días.

- **Candidiasis vaginal con una primera o segunda recurrencia,** se deben seguir los lineamientos institucionales según circular CCF-5266-11-15:

  - Se autoriza el tratamiento por 6 a 9 días.

  - Para propósito de este acuerdo del tratamiento de la ***Candidiasis Vaginal no complicada*** se utilizarán los siguientes conceptos:

A. DEFINICIONES:

1. Primer episodio* *de candidiasis vaginal se define como el primero en la vida o bien el primer episodio luego de 6 meses del último.*

2. Recurrencia* *de la candidiasis vaginal se aplica a aquellos casos donde se presenta una repetición de la vaginitis menos de 6 meses después del primer episodio y este es atribuible a Candida spp.*

3. *Candidiasis vaginal recurrente***** *se define como 4 o más episodios de candidiasis vaginal microbiológicamente documentados en un lapso de un año. (guías clínicas de candidiasis de la OMS)* pie página aclarando la fuente y que las definiciones anteriores son una adaptación de la misma .*

* Según 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC: (http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis).htm

** Adaptación de 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC (http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis).htm

B. DIAGNOSTICO:

1. Para el primer episodio y la primera recurrencia de candiadisis vaginal el diagnóstico es clínico y no requiere comprobación microbiológica.

2. A partir de la segunda recurrencia, el diagnóstico es clínico, y requiere comprobación microbiológica, con al menos un frotis que demuestre la presencia de *Candida* spp.

3. En caso de una tercera recurrencia, la paciente debe ser referida a Ginecología, con toda la documentación pertinente incluyendo el frotis y/o cultivo realizados.

4. En caso de Candidiasis vaginal recurrente refractaria al tratamiento dado por ginecología, la paciente debe ser referida a Infectología, con toda la documentación pertinente incluyendo el frotis y/o cultivo realizados.

C. TRATAMIENTO

1. Para el primer episodio el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 3 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

2. En la primera recurrencia, el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 6 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

3. En la segunda recurrencia, el tratamiento es con óvulos vaginales de miconazol o su equivalente en forma diaria hora sueño, durante 9 días. Adicionalmente se puede aplicar crema de bifonazol o su equivalente tópico.

4. En caso de una tercera recurrencia, el tratamiento por parte de Ginecología con una única dosis única de 200mg de Fluconazol vía oral. Si no hay respuesta, se da tratamiento por parte de Ginecología con Fluconazol a una dosis de 200 mg cada 72 horas, numero 3 dosis.

5. En caso de Candidiasis vaginal recurrente refractaria, referir a Infectología, con toda la documentación pertinente incluyendo el resultado del frotis y/o cultivo realizados.

— **Farmacocinética**

- ***Absorción*:** Vaginal: Pequeñas cantidades son absorbidas sistémicamente.

— **Precauciones**

- Puede dañar el látex de los preservativos y DIU y reducir la protección durante el tratamiento.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.

- Aunque la absorción intravaginal es escasa, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio si se utiliza en el primer trimestre de embarazo.

— **Lactancia:** Se desconoce si el miconazol es distribuido en leche materna. Utilice con precaución.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Las reacciones adversas más frecuentes son locales, generando eritema, ardor, prurito; casi siempre de carácter transitorio y al iniciar la terapia. Muy raramente se reportan casos de secreciones vaginales, edema, descamación, dolor, sequedad o irritación.

— **Interacciones**

Efecto disminuido

- ***Progesterona***: los agentes antifúngicos (vaginales) pueden disminuir el efecto terapéutico de la progesterona.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al tioconazol.

ANTIHEMORROIDALES

Preparación antihemorroidal

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-49-2440. Preparación antihemorroidal. Fórmula. Supositorios con 1 gramo a 2 gramos. La fórmula contiene (Un corticosteroide, un anestésico local, con o sin astringente). No debe contener lidocaína como anestésico ni sales de bismuto.
- 1-10-49-2450. Preparación antihemorroidal. Ungüento antihemorroidal. Tubo con 30 a 60 gramos. Se debe adjuntar un aplicador. La fórmula contiene (un corticosteroide, un anestésico local, con o sin astringente). No debe contener lidocaína como anestésico ni sales de bismuto.

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Rectal.

— **Administración:**

Las aplicaciones del ungüento o supositorio antihemorroidal se recomiendan realizarlas después de cada evacuación rectal y aseo personal.

- **Tópica/rectal:** Aplique el ungüento con un dedo en el área afectada externa rectal/anal y piel circundante. Para una aplicación más profunda, conecte la cánula al tubo del producto, inserte la cánula en toda su extensión y apriete el tubo suavemente expulsando el ungüento mientras retira la cánula

- **Rectal**: Inserte el supositorio en el recto, preferiblemente después de cada deposición.

— **Indicaciones y dosificación:**

Es importante verificar la formulación del producto, debido a que dependiendo de la del corticosteroide/anestésico incluido en la misma, la dosificación recomendada puede presentar variaciones.

En el caso de producto antihemorroidal conteniendo, por ejemplo: ungüento tópico: hidrocortisona 0.5% y en el caso de supositorio: hidrocortisona 5 mg, los esquemas de dosificación recomendados, son las siguientes:

Adultos y adolescentes:

- **Hemorroides/picazón rectal:**
  - **Nota**: los supositorios y el ungüento pueden ser utilizados en forma separada o concomitantemente.
  - **Rectal**: aplicar 1 supositorio dos veces al día (mañana y en la noche) y después de cada deposición.
  - **Tópico /rectal**: Ungüento Aplicar en el área afectada externa rectal/anal o inserte rectamente dos veces al día (mañana y noche) y después de cada deposición.

Uso apropiado: No utilizar las preparaciones hemorroidales por tiempo prolongado.

— **Farmacocinética**
Refiérase a cada principio activo por separado.

— **Precauciones**

- Supresión adrenal: Puede causar supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).
- Efectos locales: Los corticosteroides tópicos pueden causar adelgazamiento y daño a la piel.
- Enfermedad ocular: Se ha reportado trastornos visuales (Ejemplo: visión borrosa) y enfermedad ocular incluyendo cataratas, glaucoma con el uso de corticosteroides sistémicos
- Efectos sistémicos: Los corticosteroides tópicos pueden ser absorbidos percutáneamente. La absorción sistémica puede ser aumentada con el uso prolongado.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

— **Factor de riesgo en embarazo:**
Refiérase a cada principio activo por separado.

— **Lactancia:**
Refiérase a cada principio activo por separado.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Irritación perianal, brote en piel.
- ***Endocrino y metabólico:*** Supresión adrenal.
- ***Local*:** Lesiones cutáneas como alteraciones atróficas en piel.

- ***Oftálmico:*** Visión borrosa, retinopatía.

— **Interacciones**

Refiérase a cada principio activo por separado.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al corticosteroide y/o anestésico local o cualquiera de los componentes.
- Hemorragia rectal.
- Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas en el área a tratar.

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Gotas óticas para suavizar cerumen

— **Presentación (es) institucional(es)**

- 1-10-10-51-6910. Gotas óticas para suavizar cerumen. Solución ótica. Fórmulas ***. Frasco gotero con 30 mL.

  Fórmulas ***

  - **Opción 1:**

Carbonato de potasio	1 gramo
Glicerina o propilenglicol	10 mL
Agua destilada	20 mL

  - **Opción 2:**

Peróxido de carbamida	6.5 gramos
Propilenglicol	30 mL
Glicerina csp	100 mL
Preservantes	

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso ótico.

— **Administración:**

- El paciente debe acostarse con la oreja afectada hacia arriba durante la instalación de las gotas.
- La punta del aplicador no debe entrar en el canal auditivo.
- Después de la instilación de las gotas, el paciente debe permanecer acostado con el oído afectado hacia arriba durante 5 minutos para facilitar la penetración de las gotas en el canal auditivo.
- Se puede insertar suavemente una compresa de algodón en la abertura de la oreja durante no más de 5 a 10 minutos para asegurar la retención.
- Repita, si es necesario, para el oído opuesto.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría

- **Presentación conteniendo peróxido de carbamida 6.5%:**
  - **Remoción de cerumen:**
    - **Niños < 12 años: (datos limitados disponibles): Rango usual:** 1 a 5 gotas dos veces al día hasta por 4 días; individualice la dosis de acuerdo al tamaño del paciente.
    - **Niños ≥ 12 años:** Instilar 5 – 10 gotas dos veces al día en el canal externo del oído, por hasta 4 días.

Adultos

- **Presentación conteniendo peróxido de carbamida 6.5%:**
  - **Remoción de cerumen:** Instilar 5 – 10 gotas dos veces al día en el canal externo del oído, por hasta 4 días.

— **Precauciones**

- No use la solución ótica en pacientes alérgicos a la preparación

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Reacciones adversas**

- ***Dermatológico*:** Eritema localizado, brote en piel.
- ***Infección*:** Superinfección.
- ***Local*:** Irritación local.

— **Interacciones**

No existen interacciones medicamentosas asociadas con los productos de peróxido de carbamida.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Las preparaciones óticas de peróxido de carbamida no deben usarse en pacientes con perforación de la membrana timpánica, después de una cirugía ótica o en pacientes con secreción de oído, dolor de oído, erupción de oído, irritación de oído, otitis media, tinitus o mareos.

Oximetazolina nasal

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-51-7620 (código compartido). Tetrizolina clorhidrato al 0.1% (1 mg/mL), solución descongestionante nasal. Frasco gotero con 10 mL a 15 mL u Oximetazolina clorhidrato al 0.05% (0.5 mg/mL), solución descongestionante nasal. Frasco gotero con 10 mL a 15 mL.

— **Sinónimo**: Se acepta como sinónimo de tetrizolina clorhidrato el de tetrahidrozolina clorhidrato.

Esta monografía corresponde al medicamento oximetazolina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso nasal

— **Administración:**

- Administrar tópicamente en la mucosa nasal.

— **Indicaciones y dosificación:**
Disponible como oximetazolina hidrocloruro; las dosis son expresadas en términos de la sal.

Pediatría
- **Congestión nasal: Intranasal:**
  - **Niños ≥ 6 años y adolescentes:** Solución oximetazolina 0.05% nasal: Instilar 2 a 3 gotas en cada fosa nasal dos veces al día; las dosis deben ser separadas por 10 – 12 horas; dosis máxima diaria: 2 dosis /24 horas; el tratamiento no debe exceder los 3 días.
  - **Nota:** No se recomienda el uso de oximetazolina intranasal en niños < 6 años (especialmente en infantes) debido a depresión del sistema nervioso central.

Adultos
- **Congestión nasal: Intranasal:** Solución oximetazolina 0.05% nasal: Instilar 2 a 3 gotas en cada fosa nasal dos veces al día por ≤ 3 días (dosis máxima: 2 dosis /24 horas).

— **Farmacocinética**

- ***Inicio de la acción*:** Dentro de 10 minutos.
- ***Duración*:** Hasta 12 horas.

— **Precauciones**

- Relacionados con los efectos adversos:
  - **Efecto nasal local:** Molestia temporal tal como ardor, escozor, estornudos o un aumento de la secreción nasal.
  - **Congestión nasal de rebote: Uso** frecuente o prolongado puede causar congestión nasal recurrente o empeoramiento.
- **Efectos simpaticomiméticos sistémicos:** aunque los efectos sistémicos son improbables a las dosis terapéuticas, debe utilizarse con precaución en aquellas patologías que pueden agravarse por su efecto simpaticomimético (cardiopatía, insuficiencia coronaria, arritmia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, glaucoma, hipertiroidismo, hipertrofia prostática/obstrucción urinaria).

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C.
Los descongestionantes no están recomendados para el tratamiento de la rinitis durante el embarazo.

— **Lactancia:** Se recomienda evitar la lactancia o el medicamento.

— **Reacciones adversas**

- ***Respiratorio*:** nariz seca, congestión nasal (rebote; uso crónico), irritación de la mucosa nasal (temporal), estornudos.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Antidepresivos IMAO o tricíclicos:** sólo en caso de abuso o uso excesivo de oximetazolina, existe la posibilidad que se potencie el efecto vasopresor de las aminas y aumente el riesgo de crisis hipertensivas.

— **Contraindicaciones**

- La documentación de reactividad cruzada alergénica para simpaticomiméticos oftálmicos es limitada. Sin embargo, debido a las similitudes en la estructura química y / o las acciones farmacológicas, no se puede descartar con certeza la posibilidad de sensibilidad cruzada.

Tetrizolina nasal

— **Presentación (es) institucional(es)**
- 1-10-51-7620 (código compartido). Tetrizolina clorhidrato al 0.1% (1 mg/mL), solución descongestionante nasal. Frasco gotero con 10 mL a 15 mL u Oximetazolina clorhidrato al 0.05% (0.5 mg/mL), solución descongestionante nasal. Frasco gotero con 10 mL a 15 mL.

— **Sinónimo**: Se acepta como sinónimo de tetrizolina clorhidrato el de tetrahidrozolina clorhidrato.

Esta monografía corresponde al medicamento tetrizolina

— **Vía(s) de administración oficial(es) en la Institución:** Uso nasal

— **Administración:**
- Administrar tópicamente en la mucosa nasal.

— **Indicaciones y dosificación:**

Pediatría.
- **Niños ≥ 6 años:**
  - **Congestión nasal: Intranasal:** Instilar de 2 – 4 gotas de tetrahidrozolina 0.1% solución en cada fosa nasal cada 3 – 4 horas según sea necesario, con una frecuencia no mayor a cada 3 horas.

Adultos
- **Congestión nasal: Intranasal:** Instilar de 2 – 4 gotas de tetrahidrozolina 0.1% solución en cada fosa nasal cada 3 – 4 horas según sea necesario, con una frecuencia no mayor a cada 3 horas.

— **Farmacocinética**
- ***Inicio de la acción: Descongestionante*:** 4 – 8 horas

— **Precauciones**

- **Somnolencia:** Puede ocurrir sedación profunda en niños seguido de sobredosis. Puede estar acompañada por diaforesis, hipotensión, y/o shock. No exceder las dosis recomendadas.

— **Insuficiencia renal:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

— **Insuficiencia hepática:** No hay recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

— **Factor de riesgo en embarazo:** C

— **Lactancia:** Se recomienda evitar la lactancia o el medicamento.

— **Reacciones adversas**

- ***Cardiovascular*:** Hipertensión, palpitaciones, taquicardia.
- ***Neuromuscular y esquelético:*** Tremor.
- ***Oftálmico:*** Visión borrosa.
- ***Respiratorio*:** Estornudos, sensación de escozor en la nariz.
- ***Sistema nervioso central*:** Cefalea.

— **Interacciones**

Efecto aumentado/toxicidad

- **Colchicina:** La respuesta a simpaticomiméticos puede ser aumentada por la colchicina.
- **Linezolid:** Puede aumentar el efecto hipertensivo de la tetrahidrozolina.
- **Linezolid:** El linezolid es un antibiótico que también es un inhibidor no selectivo reversible débil de la monoamino oxidasa (IMAO). Por tanto, no debe ser combinado con tetrahidrozolina nasal ya que puede resultar una crisis hipertensiva. Evite el uso durante y hasta por 2 semanas después de suspender e IMAO. Considere tratamientos alternativos para la condición del paciente.

— **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a tetrahidrozolina o a cualquier componente de la formulación. La solución al 0.1% está contraindicada en niños < 6 años.
- Enfermedad cardiovascular: Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión y enfermedad coronaria.
- Trastornos endocrinos: Usar con precaución en pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo diabetes e hipertiroidismo.

ANEXO 1. ESQUEMAS DE VACUNACIÓN EN LA CCSS

A continuación se muestran las tablas que contienen los esquemas de vacunación oficiales, especiales, para embarazadas y adultos mayores:

Tabla. 1. Esquema oficial de vacunación

ESQUEMA OFICIAL		
VACUNA	**HORARIO DE DOSIS**	**REFUERZO**
BCG	Recién nacido	Ninguno
VHB	Recién nacido, 2 y 6 meses	Ninguno
DTap/Hib/IPV	2, 4, 6 meses	15 meses
Neumococo 13 v	2, 4 meses	15 meses
Rotavirus	2,4 meses	ninguno
SRP	15 meses	4 años
Varicela	15 meses	
DTap/IPV		4 años
Dt		10 años y cada 10 años
VPH	10 años 1º dosis y 6 meses después la 2º dosis	ninguno

— **Referencia:**

- Subárea de Vigilancia Epidemiológica, Componente de Inmunizaciones. Febrero 2023.

Tabla. 2. Esquema de vacunación especial.

ESQUEMAS ESPECIALES		
VACUNA	**POBLACIÓN/ESQUEMA**	**REFUERZO**
Hepatitis B 20 mcg	▪ Grupos de riesgo: 0, 1, 6 meses	Ninguno
Rabia	▪ Preexposición: 0, 7días ▪ Posexposición: 0,3,7,14 días	Ninguno
Neumococo 23	▪ Mayores de 60 años ▪ De 2 a 59 años con riesgo.	
Varicela	▪ Grupos de riesgo: en todas las edades	Ninguno
Influenza estacional	▪ Todos menores 3 años ▪ Mayores de 60 años ▪ Embarazadas ▪ Grupos de riesgo	Anualmente
Inmunoglobulinas	▪ Antihepatitis B ▪ Varicela zóster ▪ Antitetánica	Según protocolo

— **Referencia:**

- Subárea de Vigilancia Epidemiológica, Componente de Inmunizaciones. Febrero 2023.

Tabla. 3. Esquema de vacunación para embarazadas.

ESQUEMAS DE LA EMBARAZADA			
VACUNA	**ESQUEMA**	**ESCENARIO DE APLICACIÓN**	**REFUERZO**
Td	Cada 10 años y de acuerdo a criterios para este grupo.	Primer nivel de atención ó donde está recibiendo atención durante el embarazo a partir de la semana 20 de gestación	C/10 años
Tdap	Según lineamiento: 1 dosis en cada embarazo. Esquema de Td + Tdap		
Influenza Estacional	Una dosis de 0,5mL	Cualquier momento de la gestación	C/ año
▪ Vacunas inactivadas NO han mostrado riesgo en embarazo ▪ Hepatitis B o fiebre amarilla, no se recomiendan de rutina, pueden aplicarse en circunstancias especiales (cuando la probabilidad de infección implica riesgos para la madre o el producto).			

— **Referencia:**

- Subárea de Vigilancia Epidemiológica, Componente de Inmunizaciones. Febrero 2023.

Tabla. 4. Esquema de vacunación para adulto mayor

ESQUEMAS ADULTO MAYOR			
VACUNA	**ESQUEMA**	**ESCENARIO DE APLICACIÓN**	**REFUERZO**
Td	0, 2, 6 meses cuando no se verifica esquema aplicado	Escenario: servicios, comunidad, otros	**C/10 años**
Neumococo 23 valente	60 años ó más, una dosis		**ninguno**
Influenza Estacional	Una dosis de 0,5mL		**C/ año**

Referencia:

- Subárea de Vigilancia Epidemiológica, Componente de Inmunizaciones. Febrero 2023.

ANEXO 2. CATEGORÍA FDA - MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Las categorías de embarazo (a veces denominadas factores de riesgo de embarazo) son un sistema de letras que se ha presentado bajo la subsección *"Efectos teratogénicos"* de los etiquetados de los medicamentos registrados en la *Food and Drug Administration* (FDA [La Administración de Alimentos y Medicamentos]) de los Estados Unidos. Este sistema inició en 1979. Se requería que las categorías fueran parte del prospecto de los medicamentos prescritos que se absorben sistémicamente.

La FDA ha actualizado los requisitos de etiquetado para prescripción y a partir de junio de 2015, esta categorización no será parte del etiquetado de los nuevos productos. Los medicamentos que actualmente tienen asignada una letra en esta clasificación de embarazo lo eliminarán gradualmente de la información del producto, reemplazándolo con datos científicos y otra información específica para el uso del producto en mujeres embarazadas.

Dado que en los datos de algunos medicamentos aún se cuenta con esta información a la cual se hace referencia al algunas de las monografías de este documento, a continuación, se aporta la definición a cada una de ellas:

CATEGORÍA	CLASIFICACIÓN
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado que el fármaco aumente el riesgo de anomalías fetales.
B	Los estudios de reproducción animal no muestran evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto; sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **o** Los estudios de reproducción animal han mostrado efectos adversos; sin embargo, los estudios en mujeres embarazadas no han demostrado que el fármaco aumente el riesgo de anomalías
C	Los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso sobre el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos y los beneficios del uso del fármaco en mujeres embarazadas pueden ser aceptables, a pesar de sus riesgos potenciales. **o** No se han realizado estudios de reproducción animal.
D	Según datos en humanos, el medicamento puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, pero los beneficios potenciales del uso del medicamento pueden ser aceptables, a pesar de sus riesgos potenciales.
X	Los estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales (o hay evidencia positiva de riesgo fetal según informes y/o experiencia durante la comercialización) y el riesgo de usar el medicamento en mujeres embarazadas supera claramente cualquier posible beneficio (por ejemplo, medicamentos más seguros u otras formas de terapia están disponibles)

— **Bibliografía:** Tomado de Drug Information LexiComp. Consultado en: http://www.uptodate.com

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	*SIGNIFICADO*
%	*Porcentaje*
AAP	*American Academy of Pediatrics*
AAP	*American Academy of Pediatrics*
ACCP	*American College of Chest Physicians.*
ACCP	*American College of Chest Physicians*
ACV	*Accidente cerebrovascular*
ADN	*Ácido desoxirribonucleico*
AHA	*Asociación Americana del Corazón (AHA), por sus siglas en inglés*
AINEs	*Antiinflamatorios no esteroideso*
ALT	*Alanina aminotransferasa*
AST	*Aspartato aminotransferasa*
BCG	*Forma atenuada de la bacteria Mycobacterium bovis (bacilo de Calmette-Guérin)*
CCSS	*Caja Costarricense de Seguro Social*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CrCl	*Aclaramiento de creatinina*
DCI	*Denominación común internacional*
DHA	*Dihidroartemisinina*
DIU	*Dispositivo intrauterino*

ABREVIATURA	*SIGNIFICADO*
dL	*Decilitro*
DMARDs	*Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por sus siglas en inglés)*
EBAIS	*Equipos Básicos de Atención Integral en Salud*
ECG	*Electrocardiograma*
EMA	*European Medicines Agency*
EP	*Embolismo pulmonar*
EPOC	*Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*
F.E.U.	*Farmacopea de los Estados Unidos*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
FPS	*Factor de protección solar*
G6PD	*Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*
HBPM	*Heparina de bajo peso molecular*
Hg	*Mercurio*
HPA	*Hipotalámico-hipofisario-adrenal*
IECA	*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*
IM	*Intramuscular*
IMAO	*Inhibidores de la monoamino oxidasa*
IMAO	*Inhhibidor de la monoamino oxidasa.*
INR	*International Normalized Ratio*
IV	*Intravenoso*
JNC8	*Guidelines for the Management of Hypertension in Adults*

ABREVIATURA	*SIGNIFICADO*
kg	*Kilogramo*
L	*Litro*
LOM	*Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS*
LOM-Z	*Medicamento LOM de la Lista complementaria*
m^2	*Metro cuadrado*
mcg	*Microgramos*
mEq	*Miliequivalente*
mg	*Milígramos*
min	*Minuto*
mL	*Mililitro*
mm	*Milímetros*
NaCL	*Cloruro de sodio*
nm	*Nanómetro*
NNRTI	*Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos*
NYHA	*New York Heart Association*
OMS	*Organización Mundial de la Salud*
PAS	*Presión arterial sistólica*
pH	*Potencial de hidrógeno*
PT	*Tiempo de protrombina*
RDA	*Recommended dietary allowance*
SC	*Subcutáneo*

ABREVIATURA	*SIGNIFICADO*
SLE	*Sindrome tipo Lupus Eritematoso*
SSRI	*Inhibidores de la recaptación de serotonina*
TCmax	*Tiempo alcanzar la concentración máxima*
TFGe	*Tasa de filtración glomerular estimada*
TSH	*Hormona estimulante de tiroides*
TVP	*Trombosis venosa profunda*
TVP	*Trombosis venosa profunda*
U	*Unidades*
UI	*Unidades internacionales*
UVA	*Rayo ultravioleta subtipo A*
UVB	*Rayo ultravioleta subtipo B*
Vd	*Volumen de distribución*
Vd	*Volumen de distribución*
VIH	*Virus de la inmunodeficiencia humana*

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Internet). Medicamentos de uso humano. Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS. Consultado en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
2. American Society of Health-System Pharmacists. (2020). *AHFS Drug Information*. (Interned). Bethesda. USA: Consultado en: https://www.ahfscdi.com/drugs
3. American Society of Health-System Pharmacists. (2021). *AHFS Drug Information*. (Interned). Bethesda. USA: Consultado en: https://www.ahfscdi.com/drugs
4. American Society of Health-System Pharmacists. (2023). *AHFS Drug Information*. (Interned). Bethesda. USA: Consultado en: https://www.ahfscdi.com/drugs
5. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS. Drug Information 2017. Bethesda. USA.
6. Baron E.D. Selection of sunscreen and sun-protective measures (Internet). Consultado el 09-09-2020 en: https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/selection-of-sunscreen-and-sun-protective-measures?search=sunscreen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H9424629.
7. Caja Costarricense de Seguro Social Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Circular AMTC-3213-11-09. Lineamientos de uso crotamitón 10% a nivel Institucional.
8. Caja Costarricense de Seguro Social. Dirección de Farmacoepidemiología. Circular DFE-AMTC-0050-01-2018. Uso de laxantes LOM para el manejo del estreñimiento funcional en pacientes pediátricos.
9. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-3643-07-19. Protocolo para uso institucional del Tramadol.
10. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-5280-11-13. Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia. Artículo LII: Revisión de las indicaciones para uso institucional de la terapia trombolítica con estereptoquinasa.
11. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular 1001CCF-6021-12-13. Uso de estreptoquinasa en trombosis de válvula protésica.
12. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF1001-03-16. Aclaración respecto a la duración de tratamiento avalado en la institución con los medicamentos clopidogrel y enoxaparina, según los protocolos vigentes.
13. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 0551-02-18. Protocolo para el uso de anticonceptivos en la CCSS.
14. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 0712-02-16. Protocolo institucional para el manejo de dolor crónico neuropático.
15. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 2337-06-14. Uso Racional de Medicamentos: Metoclopramida y Hioscina.
16. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 3473-08-14. Asunto: Acuerdo Comité Central de

Farmacoterapia. Artículo XXXIII: Recordatorio del protocolo interinstitucional de atención integral a víctimas de violación sexual en edad joven y adulta.
17. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 5150-11-15. Aclaración al procedimiento de disolución y aplicación de la prueba intradérmica de sensibilidad a la penicilina
18. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 5307-11-18. Manejo Agudo del Broncoespasmo Asma y EPOC con medicamentos LOM
19. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-002-01-05. Uso de antihistamínicos en pediatría.
20. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-0664-05-08. Uso institucional de la penicilina benzatínica 1-10-02-4400.
21. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-1177-05-11. Uso Institucional de la Fenazopiridina.
22. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-1955-05-2018. Recordatorio: Uso correcto del Bromuro de ipratropio anhidro 250 ug/mL (como bromuro de ipratropio monohidrato) Solución para nebulización. Frasco con 20 mL (1-10-23-7096), en el manejo de pacientes con estatus asmático en los Servicios de Emergencias.
23. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-4558-09-18. Uso Institucional de Diclofenaco.
24. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-5266-11-15. Abordaje farmacológico de la candidiasis vaginal recurrente.
25. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-5307-11-18. Medicamentos LOM para el manejo del broncoespasmo.
26. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 5143-11-15. Uso de metformina – Diabetes mellitus tipo 2
27. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-5645-11-13: Uso institucional de inhibidores de bomba de protones (IPBs) y anti H2 vía oral.
28. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 4033-08-13. Uso de Vitamina D en Osteoporosis
29. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-0687-02-14. Alerta de seguridad de los medicamentos que contienen codeína.
30. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF-3083-10-10. Dosificación de los hipolipemiantes.
31. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Comité Central de Farmacoterapia. Circular CCF 3746-08-17. Protocolo institucional para la prescripción de clopidogrel.
32. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. *Protocolo manejo de la oxitocina en el proceso de inducción en los tres niveles de atención*. Código: L.GM. DDSS.ARSDT-ENF-12062019.
33. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento Técnico Crup (Laringotraqueobronquitis). Código: LT.GM.DDSS.110219.

34. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento Técnico Atención del Asma Bronquial en la edad pediátrica. Código: LT.GM.DDSS.031218.
35. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento para manejo de las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en los servicios de urgencias y emergencias de la CCSS. Versión: 01. Código: L.GM.DDSS 160119
36. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento para la atención de los pacientes adultos con exacerbaciones asmáticas para el primer nivel y en los servicios de urgencia y emergencias de la CCSS Versión: 01. Código: L.GM.DDSS 150119
37. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento Técnico Crup (Laringotraqueobronquitis). Código LT.GM.DDSS.110219.
38. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud. DDSS-0904-13. Lineamiento Técnico para la detección, prevención y el manejo de la anemia por deficiencia de hierro en niños (s) en el Primer Nivel de Atención.
39. Caja Costarricense de Seguro Social Gerencia Médica. Direccion de Desarrollo de Servicios de Salud. Lineamiento técnico LT.GM.DDSS.040123. Detección, abordaje y seguimiento De niños y niñas con sífilis congénita.
40. Caja Costarricense de Seguro Social Gerencia Médica. Direccion de Desarrollo de Servicios de Salud. L.GM.DDSS.AAIP.PSM.051120-2020: Lineamiento para la prescripción de la anticoncepción de emergencia mediante la aplicación de terapia con levonorgestrel 1.5mg o con tabletas anticonceptivas combinadas (método yuzpe) en todos los niveles de atención de La Caja Costarricense de Seguro Social.
41. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Circular AMTC-2700-09-12. Prescripción de clonazepam gotas.
42. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Circular DFE-0851-07-13. Recordatorio uso institucional de la hioscina butilbromuro 10 mg.
43. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Circular DFE-AMTC-1962-07-2019. Circular complementaria a CCF-0712-02-16: Autorización de uso de amitriptilina 10 mg tableta (código 1-10-29-0170), carbamazepina 200 mg tableta (código 1-10-28-0270) y gabapentina 300 mg cápsula (código 1-10-28-0791) a la especialidad de Odontología en trastornos temporomandibulares y dolor orofacial en el Tercer Nivel de Atención.
44. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Circular DFE-AMTC-2511-09-2015. Uso institucional y modificación de clave en la LOM del medicamento 1-10-23-6310, correspondiente a Beclometasona dipropionato 100 mcg/dosis para inhalación oral.
45. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología.Circular DFE-AMTC-2623-09-2019. Solicitud de colaboración y disponibilidad del medicamento Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg y Artesunato para casos de Malaria resistente a cloroquina.
46. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemología. Circular DFE-AMTC-2627-09-2019. Disponibilidad del medicamento Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg y Artesunato 60 mg para casos de Malaria resistente a cloroquina.

47. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología.Circular DFE-AMTC-2200-2020. Uso racional e indicaciones para el uso institucional de la crema de rosas, código 1-10-46-2500.
48. Caja Costarricense de Seguro Social. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Circular DFE-AMTC-2893-10-2019. Recomendaciones para el uso de la gliclazida.
49. Casares G. (2011). *Dosis Pediátricas*. CCSS. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Medicamentos y Terapéutica Clinica. San José. Costa Rica: EDNASSS.
50. Casares G. (2012). *Dosis pediátricas*. CCSS. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. San José. Costa Rica: EDNASSS.
51. Casares G. (2018). *Dosis en Geriatría*. CCSS. Gerencia Médica. Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Medicamentos y Terapéutica Clinica. San José. Costa Rica: EDNASSS.
52. Circular. CCF-0660.03-09. Uso de institucional del acido ascórbico (VITAMINA C).
53. Circular. CCF3634-08-13. Indicaciones para el uso Institucional de la crema de rosas, Código 1-10-46-2500.
54. Circular DFE-AMTC-2208-08-2019. Prescripción y Dispensación de la Anticoncepción de Emergencia en Personas Víctimas de Violación Sexual en las primeras 72 horas de ocurrido el asalto sexual.
55. European Medicine Agency. Monografias (Internet). Medicines Consultado en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.
56. Fichas de Medicamentos. (Internet). Consultado en: https://www.clinicalkey.com/#!/
57. Food and Drug Administration. Monografías (Internet). Drug approvals and Database. Consultado en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
58. Grupo Técnico Nacional de Enfermedades Vectoriales. (2016). Norma Malaria 2016. 2º edición. Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.
59. Hamilton R.J. (Ed) (2016).*Tarascon Pocket Pharmacopoeia.* 17th . USA: Jones & Bartlett.
60. Hughes, H; Kahl, L; Lauren K. (2018). *The Johns Hopkins Hospital. Manual Harriet Lane de Pediatría*. 21 edición. España: Elselvier.
61. Join Formulary Committe. (2014). *British National Formulary Children (BNFC) 2014-2015*. London. UK : BMJ Group.
62. Join Formulary Committe. (2018). *British National Formulary Children (BNFC) 2018-2019*. London. UK : BMJ Group.
63. Join Formulary Committe. (2014). *British National Formulary (BNF) 68 September 2014 – March 2015*. London. UK: BMJ Group.
64. Join Formulary Committe. (2015). *British National Formulary (BNF) 70 September 2015 – March 2016*. London. UK: BMJ Group.
65. Join Formulary Committe. (2017). *British National Formulary (BNF) 74 September 2017 – March 2018*. London. UK: BMJ Group.
66. Kastrup E (Founding Editor) (2010) . *Drug Facts and Comparisons Pocket version*. 11th. USA: Wolters Kluwer Health.
67. McMIllan J, Siberry G, Dick J, Lee C. (2015). *The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 20th Edition. USA: Elsevier.
68. Miller R.K and Peters P. Vitamins, minerals and trace elements. En : Schaefer C, Peters P, Miller R. (2015) *Drugs during Pregnancy and Lactation*. Third Edition. Europe: Elsevier.

69. Ministerio de Salud de Costa Rica. Regulación de la Salud. Consulta alertas seguridad. Alertas Farmacovigilancia. Alerta de Seguridad 07-13. Nuevas restricciones de uso para los medicamentos que contienen codeína. (Internet) Consultado en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/consulta-de-alertas-de-seguridad
70. Ministerio de Salud de Costa Rica. Regulación de la Salud. Consulta alertas de seguridad. Alertas Farmacovigilancia. Nuevas restricciones de uso para la metoclopramida. (Internet) Consultado en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/consulta-de-alertas-de-seguridad
71. Ministerio de Salud de Costa Rica. Regulación de la Salud. Junta de Vigilancia de Drogas. Protocolos para la Prescripción de los Medicamentos Psicotrópicos y Estupefacientes (Internet). Consultado en o para el Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicas. Consultado en http:// https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/protocolos
72. Ministerio de Salud. Centro de información. Legislación Sanitaria. Medicamentos (Internet). Reglamento No 37111-S. Reglamento para el Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicas. Consultado en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/legislacion-sanitaria-transparencia
73. Monografía Terapéutica del producto Antiveneno ofídico polivalente, líquido. Instituto Clodomiro Picado. Agosto 2020
74. Monografía de medicamentos. Consultado en: http://www.vademecum.es.
75. Monografía de medicamentos. Consultado en: https://accessmedicine.mhmedical.com/
76. Monografía Terapéutica del producto Antiveneno ofídico anticoral, líquido. Instituto Clodomiro Picado. Agosto 2020
77. Monografía Tioconazol en página web PortalFarma (Botplus web) el 02-09-2020, Consultado en: https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2003/12/15/17954.pdf
78. Monografías de medicamentos. American Pharmacists Association. Lexi Drug Information (Internet). Consultado en: https://uptodate.com
79. OPS/OMS. (2018). Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis. Asunción. Paraguay: OPS/OMS.
80. Prospecto del producto antiveneno ofídico Anti-coral (anti-elapideo). Instituto Clodomiro Picado.
81. Prospecto del producto Antiveneno ofídico polivalente (Anti-botrópico/anti-laquésico, anti-crotálico). Instituto Clodomiro Picado.
82. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. (2015). Center for Disease Control and Prevention. (Internet). Consultado en: http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis).htm
83. Stuart M, Kouimtzi M, Hill S (Editors) (2008). WHO Model Formulary 2008. Geneva. Switzerland: World Health Organization.
84. Sweetman S (Editor) (2009). *Martindale. The Complete Drug Reference*. 36h Edition. UK: Pharmaceutical Press. 2009.
85. Unfried E, Arias M, Casares G. (2008). *Formulario Terapéutico Institucional para el Primer Nivel de Atención en Salud*. CCSS. San José, Costa Rica.
86. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). Consultado en: https://extranet.who.int/pqweb/
87. WHO Expert Committee. WHO *Model Formulary for Children 2010*. Geneva. Switzerland: WHO.

www.ccss.sa.cr