

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

ESCUELA DE MEDICINA

“MANUAL DE FARMACOLOGIA”

MATERIA: GERIATRIA

Semestre: 6°

Grupo: “B”

Francisco Javier Méndez López

Comitán de Domínguez, Chiapas

2021

ANTIBIOTICOS

QUINOLONAS

CIPROFLOXACINO

Mecanismo de acción

Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Indicaciones terapéuticas

Profilaxis post-exposición y tratamiento curativo de carbunco por inhalación. En adultos: infección de vías respiratorias bajas por Gram- (exacerbación de EPOC, infección broncopulmonar en fibrosis quística o en bronquiectasia, neumonía). Otitis media supurativa crónica, y maligna externa. Exacerbación aguda de sinusitis crónica (Gram-). Infecciones urinarias. Uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por *N. gonorrhoeae*. Orquiepididimitis y EPI, incluidos causados por *N. gonorrhoeae*. Infecciones de tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero), intraabdominales, de la piel y tejidos blandos (Gram-), de huesos y articulaciones. Tratamiento y profilaxis de infecc. en pacientes con neutropenia. Profilaxis de infecciones invasivas por *N. meningitidis*. En niños y adolescentes: infecciones broncopulmonares en fibrosis quística por *P. aeruginosa*, complicadas de vías urinarias, pielonefritis e infecciones graves cuando sea necesario.

Modo de administración

En la administración oral, puede tomarse independientemente de las horas de las comidas. Los comp. deben ingerirse enteros sin masticar y con líquido. Si se toma con el estómago vacío, se absorbe con mayor rapidez. No debe tomarse con productos lácteos (p. ej., leche o yogur) ni con zumo de frutas enriquecidos en minerales (p. ej. zumo de naranja enriquecido en Ca). El calcio que forma parte de la dieta no afecta significativamente la absorción de ciprofloxacino. En los casos graves o si el paciente no puede tomar comp. (p. ej. pacientes en nutrición entérica), comenzar el tratamiento IV, hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a quinolonas; no administrar con tizanidina.

Interacciones

Contraindicado con: tizanidina.

Absorción reducida por: fármacos y suplementos minerales con cationes multivalentes (Ca, Mg, Al, Fe), fijadores de fosfato polimérico (sevelámero), sucralfato o antiácidos, fármacos

muy tamponados (didanosina) que contengan Mg, Ca o Al, lácteos y bebidas enriquecidas en minerales. Administrar 1-2 h antes o mín. 4 h después de estos productos.

Evitar con: productos lácteos o bebidas enriquecidas en minerales (p. ej. leche, yogur, zumo de naranja enriquecido en Ca).

Concentración plasmática aumentada por: probenecid.

No recomendado con: metotrexato, zolpidem.

Aumenta concentración sérica de: teofilina (controlar concentración y ajustar dosis); otros derivados xantínicos (cafeína, pentoxifilina).

Aumento o disminuye niveles séricos de: fenitoína (monitorizar).

Potencia efecto de: anticoagulantes orales (warfarina). Controlar el índice internacional normalizado (IIN).

Monitorizar y ajustar dosis con: ropinirol, clozapina.

Lab: falso- análisis bacteriológicos Mycobacterium tuberculosis.

Forma farmacéutica:

Cada TABLETA contiene: Ciprofloxacino 250 y 500 mg

Cada 100 ml de SOLUCIÓN INYECTABLE contienen: Ciprofloxacino 200 mg

Dosis y vía de administración:

Oral.

La mayor parte de las infecciones responden a una dosis de 250 mg cada 12 horas. En casos de infecciones graves, emplear dosis de hasta 750 mg cada 12 horas, al ceder el cuadro infeccioso administrar dosis normal.

Evaluar de forma independiente a cada paciente.

Inyectable.

Se administra en infusión intravenosa a pasar en 30 a 60 minutos. Infecciones osteoarticulares, neumonías, infecciones de tejidos blandos y otras infecciones, 400 mg dos veces al día por vía intravenosa.

Infecciones del tracto urinario: 200 a 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse por lo menos 48 a 72 horas después de la desaparición de los síntomas. Para la mayoría de las infecciones, la duración del tratamiento recomendable es de 7 a 14 días y de 2 meses para la osteomielitis.

Nombres comerciales

ALPHARMA, APOTEX, KENDRICK, PISA, TECNOFARMA

LEVOFLOXACINO

Mecanismo de acción

Agente antibacteriano fluoroquinolónico, levofloxacino actúa sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.

Indicaciones terapéuticas

Adultos, tratamiento de: pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario, prostatitis bacteriana crónica, cistitis no complicadas, ántrax por inhalación (tratamiento y profilaxis tras exposición). Tratamiento, cuando los antibacterianos recomendados sean inapropiados, de: sinusitis bacteriana aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en comunidad, infección complicada de piel y tejidos blandos.

Modo de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tragar sin masticar y con una cantidad de líquido suficiente. Pueden dividirse por la ranura para ajustar la dosis y tomarse durante o entre las comidas. Deben tomarse como mín. 2 h antes o después de la administración de sales de Fe o Zn, antiácidos que contengan Mg o Al, formulaciones de didanosina con Al o Mg que contengan agentes tampón y de sucralfato. Vía IV: la perfus. es lenta de mín. 30 min para 250 mg y 60 min para 500 mg.

Interacciones

Absorción disminuida por: sales de Fe o zinc, antiácidos con Al y Mg, formulaciones de didanosina con Al o Mg que contengan agentes tampón (espaciar 2 h). Biodisponibilidad disminuida por: sucralfato, administrarlo 2 h después. Precaución con: fármacos que disminuyen umbral convulsivo (teofilina, fenbufeno, AINE); fármacos que prolongan el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos). Aclaramiento renal disminuido por: probenecid, cimetidina. Aumenta semivida de: ciclosporina. Incremento en pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado con: antagonistas de vit. K (p. ej. warfarina). No mezclar perfus. IV con: heparina, sol. alcalina (p. ej. bicarbonato sódico). Lab: falso + de opiáceos en orina. Falso - en diagnóstico bacteriológico de tuberculosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a levofloxacino u otras quinolonas; pacientes con epilepsia; pacientes con antecedentes de trastornos del tendón relacionados con la administración de fluoroquinolonas; niños o adolescentes en fase de crecimiento; embarazo y lactancia.

Nombres comerciales: tavanic.

MOXIFLOXACINO

Mecanismo de acción

Moxifloxacino posee actividad in vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram+ y Gram-. La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram+, en comparación con la porción C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes norA o pmrA observados en determinadas bacterias Gram+.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes ≥ 18 años causadas por microorganismos sensibles:

- Por vía oral, solamente utilizar cuando no se considera apropiado el uso de antibacterianos que son habitualmente recomendados en sinusitis bacteriana aguda y en exacerbación aguda de la EPOC (incluyendo bronquitis). En neumonía adquirida en la comunidad, (excepto casos graves), enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p. ej. infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados cuando no se considera apropiado el uso de antibacterianos que son habitualmente recomendados o cuando éstos han fracasado. No recomendado en monoterapia para enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (administrar en combinación con otro antibacteriano (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse su presencia). Completar tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad e infección complicada de piel y tejidos blandos tras mejoría inicial por vía IV.
- Por vía IV, solamente utilizar cuando no se considera apropiado el uso de antibacterianos que son habitualmente recomendados en neumonía adquirida en la comunidad e infección complicada de piel y tejidos blandos.

Interacciones

Contraindicado por riesgo de arritmia ventricular (torsades de pointes) con: antiarrítmicos clase IA (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida) o III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), antipsicóticos (p. ej. fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida), antidepresivos tricíclicos, antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV, pentamidina, antipalúdicos en especial halofantrina), antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina), cisaprida, vincamina IV, bepridil y difemanilo. Precaución con: fármacos reductores del nivel de K (p. ej. diuréticos del asa y tipo tiazida, laxantes y enemas (dosis altas), corticosteroides, anfotericina B) o asociados con bradicardia

clínicamente significativa.
Espaciar 6 h de: antiácidos con Mg y Al, sucralfato, didanosina, y agentes con Fe y Zn.
Absorción muy disminuida por: carbón activado (no recomendado).
Aumenta acción de: anticoagulantes orales, mayor monitorización de INR.

Modo de administración

Oral: los comp. deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas. IV: administrar mediante perfusión constante durante 60 minutos. Si está clínicamente indicado, puede administrarse a través de una sonda en T, conjuntamente con soluciones para perfusión que sean compatibles.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a moxifloxacino y otras quinolonas; embarazo, lactancia; pacientes < 18 años; pacientes con historia de enf./trastornos en los tendones asociados al tratamiento con quinolonas; prolongación QT congénita o adquirida y documentada; alteraciones electrolíticas (en particular hipopotasemia no corregida); bradicardia clínicamente relevante; insuf. cardíaca clínicamente relevante con reducción de fracción de eyección ventricular izda.; historial previo de arritmias sintomáticas; concomitancia con prolongadores QT; I.H. (Child Pugh C) y transaminasas 5 x LSN.

Nombre comercial: avelox, noxaval, zinolox.

MACROLIDOS

AZITROMICINA

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Indicaciones-terapéuticas

Oral. Infección por germen sensible: sinusitis bacteriana aguda y otitis media bacteriana aguda (diagnosticadas adecuadamente); faringitis, amigdalitis; exacerbación aguda de bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente); neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave; infecciones de piel y tejidos blandos de gravedad de leve a moderada (p.ej. foliculitis, celulitis, erisipelas); uretritis y cervicitis no complicadas producidas por Chlamydia trachomatis; chancroide; eritema migratorio (1ª fase de la enf. de Lyme), si los antibióticos de 1ª y 2ª línea (doxiciclina, amoxicilina y cefuroxima axetil) están contraindicados

IV, ads. inmunocompetentes: neumonía adquirida en la comunidad.

Modo de administración

1) oral. Puede administrarse con o sin alimentos, salvo las cáps. duras que deben tomarse 1 h antes o 2 h después de las comidas. El comp. dispersable se debe dispersar agitando en una cantidad suficiente de líquido tal como agua, zumo de manzana o naranja (al menos 30 ml) hasta que se obtiene una suspensión fina. Después de que la suspensión haya sido tragada, cualquier residuo debe ser resuspendido en un pequeño volumen de agua y ser tragado.

2) IV. Perfus. tras reconstitución y dilución, no en bolus ni como iny. IM (velocidad 1 mg/ml durante 3 h o 2 mg/ml durante 1 h).

Interacciones

Absorción disminuida por: antiácidos (administrar 1 h antes o 2 h después).

Evitar concomitancia con: derivados ergotamínicos, riesgo teórico de ergotismo.

Posible elevación del nivel plasmático de: digoxina, colchicina.

No administrar con: medicamentos que prolongan el intervalo QT, antiarrítmicos (amiodarona, propafenona).

Precaución con: sustratos de CYP3A4 (quinidina, ciclosporina, cisaprida, astemizol, terfenadina, alcaloides ergóticos, pimozida u otros medicamentos con estrecho margen terapéutico), ciclosporina (controlar nivel plasmático y ajustar dosis), astemizol, pimozida, alfentanilo.

Riesgo de rabdomiólisis con: estatinas.

Mayor riesgo de hemorragia con: warfarina u otros anticoagulantes orales cumarínicos, controlar frecuentemente tiempo de protrombina.

Observada neutropenia con: rifabutina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido.

Forma farmacéutica:

Cada TABLETA contiene: Dihidrato de azitromicina equivalente a 500 mg de azitromicina base.

presentación y nombre comercial:

Azitromicina tabletas 500 g, mavi farmacéutica

CLARITROMIZINA

Mecanismo de acción

Interfiere la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.

Indicaciones terapéuticas

-Oral, en formas de liberación normal y de liberación modificada: ads. y niños ≥ 12 años: faringitis, amigdalitis, sinusitis (diagnosticada), bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía bacteriana (adquirida en la comunidad), infección de piel y tejidos blandos leve-moderada, foliculitis, celulitis, erisipela.

- Oral, en formas de liberación normal: ads. y niños ≥ 12 años: infección localizada o diseminada por *M. avium* o *M. intracellulare*, infección localizada por *M. chelonae*, *M. fortuitum* y *M. kansasii*. Úlcera gástrica o duodenal asociada a *H. pylori* (junto con antiulceroso adecuado). Prevención de infección diseminada por *M. avium* complex en pacientes con VIH de alto riesgo (linfocitos $CD4 \leq 50/mm^3$). Niños > 12 meses a 11 años: faringitis estreptocócica, bronquitis y neumonía bacteriana, otitis media aguda, impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos.

- IV: ads.: tto. parenteral de faringitis o amigdalitis estreptocócica si no es posible tto. de 1ª línea con betalactámicos o hay sensibilidad demostrada a *S. pyogenes*; sinusitis bacteriana aguda diagnosticada; exacerbación aguda de bronquitis crónica; infec. de piel y partes blandas, leves-moderadas si los betalactámicos no son apropiados.

Interacciones

Inhibe el isoenzima CYP3A4 del citocromo 450. Véase Contraindicaciones y Advertencias y precauciones. Además: Precaución, aumenta concentraciones de: fenitoína, carbamazepina, valproato, ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, vinblastina, alprazolam, fluconazol, itraconazol (monitorizar síntomas de aumento o prolongación de efecto), ketoconazol, teofilina, metilprednisolona, cilostazol, digoxina (monitorizar su nivel sérico por aumento de exposición con arritmias graves), sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo (considerar reducir dosis de inhibidores fosfodiesterasa), tolterodina (en metabolizadores pobres de CYP2D6), saquinavir. Niveles plasmáticos disminuidos (aumentan los del metabolito activo, con espectro distinto) por: efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, rifapentina. Disminuye absorción oral de: zidovudina (espaciar administración). Reducir dosis con: ritonavir, atazanavir; dosis máx. 1.000 mg claritromicina/día; Clcr 30-60 ml/min reducir claritromicina al 50%, Clcr < 30 ml/min reducir al 75%. Elevación mutua de niveles séricos con: omeprazol. Riesgo de hipotensión con: bloqueantes de canales de calcio metabolizados por CYP3A4

(verapamilo, amlodipino, diltiazem).
Exposición disminuida por: etravirina (considerar alternativas terapéuticas frente a Mycobacterium avium complex).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a macrólidos; concomitancia con: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, disopiramida y quinidina por aumentar el riesgo de prolongación de intervalo QT y arritmias cardíacas graves (ECG y monitorizar nivel sérico), ticagrelor o ranolazina, colchicina, ergotamina y dihidroergotamina por toxicidad aguda del cornezuelo del centeno y con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que se metabolizan de forma extensa por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al riesgo de rabdomiólisis; hipopotasemia; I.H. grave combinada con I.R.; prolongación congénita o adquirida del intervalo QT; comp. de liberación modificada contraindicadas con Clcr < 30 ml/min.

Modo de administración

Vía oral. El granulado se debe reconstituir para su administración. Vía I.V: debe administrarse en una vena proximal de gran tamaño en forma de perfus. I.V durante 60 min, usando una concentración de la solución de 2 mg/ml, aprox. No debe administrarse en iny. en bolo o IM.

Forma farmacéutica:

Cada tableta contiene: Claritromicina mg y 500 mg

Cada frasco con granulado contiene: Claritromicina 1.25 g y 2.50 g

Presentación y nombre comercial:

Claritromicina tabletas de : 250 y 500 mg marca Arlex y mavi farmacéuticas

ERITROMICINA

Mecanismo de acción

Eritromicina es un antibiótico macrólido, que ejerce su acción antimicrobiana mediante la unión a la subunidad 50S ribosomal de los microorganismos sensibles y mediante la inhibición de la síntesis proteica sin afectar la síntesis de ácidos nucleicos.

Indicaciones terapéuticas

- Neumonía adquirida en la comunidad leve.
- Infecciones de piel y tejidos blandos leve o moderada causada por S. pyogenes, Streptococci grupo C y G o S. aureus meticilina sensibles sólo en aquellos casos en los que

no es posible el tratamiento con betalactámicos

- Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma)
- Enterocolitis y diarrea grave causada por *Campylobacter jejuni*
- Tos ferina
- Difteria, como adyuvante a la antitoxina diftérica
- Uretritis, cervicitis o proctitis no gonocócica cuando los antibióticos normalmente utilizados como primera línea para tratar estas infecciones no están recomendados
- Conjuntivis del neonato causada por *Chlamydia trachomatis*
- Linfogramuloma venéreo

Además, por vía oral:

- Faringitis/amigdalitis causada por *S. pyogenes* sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos

Profilaxis secundaria de la fiebre reumática en pacientes alérgicos a penicilina.

Interacciones

Contraindicado con: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, ergotamina, dihidroergotamina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan principalmente en el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina). Aumenta concentración plasmática de: benzodiazepinas (midazolam y triazolam); antiepilépticos (carbamazepina, valproato y fenitoina); inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus); antihistamínicos H1 (mizolastina); antifúngicos azólicos (fluconazol, ketoconazol e itraconazol); rifabutina; acenocumarol; digoxina; omeprazol; teofilina; hexobarbital; alfentanilo; bromocriptina; metilprednisolona; cilostazol; vinblastina; sildenafilo; quinidina. Monitorizar y ajustar dosis en caso necesario.

Reacciones adversas

Anorexia; náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior, diarrea; incremento de las enzimas hepáticas; exantema.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eritromicina o a otros macrólidos como azitromicina y claritromicina; tratamiento concomitante con: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, ergotamina, dihidroergotamina o con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan principalmente en el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis; pacientes con prolongación del intervalo QT documentado o congénito.

Nombre comercial:

Eritromicina suspensión 500mg/5ml o sobres de 250, 500 y 1000 mg nombre PANTOMICINA.

CEFALOSPORINAS

CEFALEXINA

Mecanismo de acción

Antibiótico semisintético de la familia de las cefalosporinas, para administración por vía oral. Tal y como demuestran los ensayos in vitro, la acción bactericida de las cefalosporinas se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos sensibles: infecciones del aparato respiratorio, otitis media, infecciones de piel y tejido subcutáneo, del tracto urinario (incluida prostatitis aguda) e infecciones dentales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefalosporinas.

Interacciones

Excreción renal inhibida por: probenecid.

Aumenta la oncentración plasmática de: metformina.

Lab: falso + en test de Coombs y glucosa en orina si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Reacciones adversas

Muy raras: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal; fatiga; hepatitis transitoria, ictericia, alteración de las PFH; anafilaxia, reacciones alérgicas, urticaria, edema angioneurótico; eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica; mareos, dolor de cabeza; alucinaciones; erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica; nefritis intersticial; colitis pseudomembranosa; prurito genital y anal, vaginitis, moniliasis vaginal.

Forma farmacéutica:

Cada cápsula contiene: Cefalexina 250 mg

Cada tableta contiene: Cefalexina 500 mg

Presentación comercial

APOTEX, CEFALVER

CEFUROXIMA

Mecanismo de acción

Bactericida. Inhibe la síntesis de pared celular bacteriana mediante la unión a proteínas diana, lisis bacteriana.

Indicaciones terapéuticas

Tto. de amigdalitis estreptocócica aguda y faringitis, sinusitis bacteriana aguda, otitis media aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, cistitis, pielonefritis, infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas, infecciones intra-abdominales; tto. de las 1^{eras} fases de la enf. de Lyme; profilaxis antibiótica en cirugía gastrointestinal (incluyendo esofágica), ortopédica, cardiovascular y ginecológica (incluyendo cesárea).

Interacciones

Nefrotoxicidad con: aminoglucósidos, furosemina; vigilar función renal.

Absorción oral disminuida por: antiácidos.

Secreción tubular renal reducida por: probenecid.

Disminuye reabsorción de: estrógenos (menor eficacia de anticonceptivos orales).

Modo de administración

La administración oral debe realizarse justo después de las comidas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefuroxima u otro antibiótico cefalosporínico; antecedente de hipersensibilidad grave a cualquier otro antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

Reacciones adversas

Sobrecrecimiento de Candida; neutropenia, eosinofilia, descenso de Hb; cefalea, mareo; diarrea, náuseas, dolor abdominal; aumento de enzimas hepáticas; reacción en lugar de inyección.

Forma farmacéutica:

Cada frasco ampola con polvo contiene: Cefuroxima 750 mg

Nombre comercial:

ZINNAT, CEFURACET, CEFABIOT

TETRACICLINAS

DOXICICLINA

Mecanismo de acción

Bacteriostático. Inhibidor de la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad ribosomal 30S.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles: neumonía atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*; psitacosis; uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas; linfogranuloma venéreo; granuloma inguinal (donovanosis); enf. inflamatoria pélvica; estadíos 1^{ario} y 2^{ario} de la sífilis, así como sífilis tardía y latente, en pacientes alérgicos a la penicilina; orquiepididimitis aguda; tracoma; conjuntivitis de inclusión; infecciones causadas por rickettsias tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre mediterránea, el tifus (endémico y tifus de la maleza) y fiebre Q; brucelosis (en combinación con estreptomycin); cólera; enf. de Lyme (estadíos iniciales 1 y 2); fiebres recurrentes transmitidas por piojos y garrapatas; malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.

Interacciones

Reduce efecto de: anticonceptivos orales.
Potencia acción de: anticoagulantes orales (reducir dosis), antidiabéticos orales del tipo de la sulfonilurea (monitorizar y ajustar dosis), isotretinoína (riesgo de hipertensión intracraneal aumentada), evitar.
Interfiere con acción bactericida de: penicilina, evitar.
Absorción reducida por: Al, Zn, Ca, Mg (en antiácidos o quinapril), preparados con Fe, carbón activado, colestiramina, quelatos de bismuto y sucralfato (espaciar 2-3 h).
Metabolismo activado por: rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, difenilhidantoína, primidona, fenitoína y alcohol.
Nefrotoxicidad aumentada con: diuréticos, metoxiflurano.
Aumenta concentración plasmática de: litio, digoxina y teofilina.
Incompatible con: sol. Ringer-lactato, antibióticos bactericidas.
Lab: falso + de catecolaminas (interfiere en prueba de fluorescencia) y de glucosa en orina.

Modo de administración

Vía oral. Tomar siempre durante una comida, acompañado de un vaso de agua (200 ml) o con leche y dejando transcurrir al menos 1 h antes de tumbarse o acostarse, para evitar una posible irritación esofágica. Para formas de liberación modificada: tomar por la mañana con el estómago vacío, preferiblemente al menos 1 h antes o 2 h después de la comida. Debe

tomarse con una cantidad adecuada de agua para reducir el riesgo de irritación y úlcera esofágica. Vía IV, formas inyectables: no administrar por vía IM o SC.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a doxiciclina u otras tetraciclinas, tratamiento concomitante con metoxiflurano (notificados casos de toxicidad renal con resultado mortal). Además, en formas inyectables: pacientes con miastenia gravis. Además, para formas de liberación modificada: bebés y niños ≤ 12 años; 2^o er y 3^{er} trimestre de embarazo; tratamiento concomitante con retinoides orales; pacientes con aclorhidria o que han sido sometidos a cirugía que evite (by-pass) o extirpe el duodeno.

Reacciones adversas

Reacción anafiláctica (incluyendo angioedema, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, pericarditis, hipersensibilidad, enf. del suero; púrpura Schönlein-Henoch, hipotensión, disnea, taquicardia, edema periférico y urticaria); cefalea; náuseas, vómitos; reacción de fotosensibilidad, erupción incluyendo erupción eritematosa y maculopapular. Formas de liberación modificada: nasofaringitis, sinusitis, infección fúngica; ansiedad; cefalea sinusoidal; hipertensión; diarrea, dolor abdominal superior, boca seca; dolor de espalda; dolor en el lugar de iny.; ASAT, presión sanguínea, LDH en sangre y glucosa en sangre elevadas. Además: la reacción Jarisch- Herxheimer.

Forma farmacéutica:

Cada CÁPSULA contiene: Hiclato de doxiciclina equivalente a 50 y 100 mg de doxiciclina.

Nombre comercial

DONEXENT, GRANUDOXY, KENCICLEN

SULFONAMIDAS

SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA

Mecanismo de acción

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del dihidrofolato que se produce en la célula bacteriana produciendo bacteriostasis. Trimetoprima inhibe de forma reversible el dihidrofolato reductasa bacteriana (DHFR), una enzima activa en la ruta metabólica del folato, que convierte dihidrofolato en tetrahidrofolato. Dependiendo de las condiciones, el efecto podría ser bactericida. Así, trimetoprima y sulfametoxazol bloquean dos etapas consecutivas en la biosíntesis de purinas y por lo tanto, ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias. Esta acción, produce una potenciación marcada de la actividad in vitro entre los dos agentes.

Indicaciones terapéuticas

- Oral. 1ª elección en adultos, adolescentes, lactantes y niños (> 6 sem) para: tratamiento y prevención de neumonía por *P. carinii*; profilaxis 1ª de toxoplasmosis; nocardiosis; melioidosis. 2ª elección en: otitis media aguda; exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo; infecciones agudas no complicadas del tracto urinario (cistitis, pielonefritis); diarrea infecciosa; tratamiento de toxoplasmosis; granuloma inguinal (donovanosis); brucelosis.

-IV. 1ª elección: en adultos y niños > 2 meses para: tratamiento de la neumonía por *P. carinii*; nocardiosis. 2ª elección para el tratamiento de: toxoplasmosis, listeriosis e infecciones por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) como osteomielitis y artritis séptica o infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

Interacciones

Contraindicado con: dofelítida (riesgo de arritmias ventriculares asociadas con prolongaciones del intervalo QT, incluyendo torsade de pointes).

Riesgo de trombocitopenia e hiponatremia con: diuréticos (sobre todo tiazidas), especialmente en ancianos.

Riesgo de anemia megaloblástica con: dosis > 25 mg de pirimetamina.

Monitorización con: zidovudina; lamivudina; warfarina; fenitoína; antidiabéticos orales tipo sulfonilurea.

Aumenta efecto de: antidiabéticos, ajustar dosis; antivirales (zidovudina, zalcitabina, lamivudina, amantadina); inmunosupresores (tacrolimus); anticoagulantes orales (warfarina); antiarrítmicos (procainamida, digoxina); antiepilépticos (fenitoína); antibióticos (rifampicina, dapsona); metotrexato.

Deterioro reversible de función renal, tras trasplante renal con: ciclosporina.

Inhibición competitiva de secreción renal activa con: sustancias que forman cationes a pH fisiológico (p. ej. procainamida, amantadina); pueden aumentar ambas concentraciones plasmáticas.

Aumenta concentración plasmática de: digoxina, en ancianos.

Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a sulfonamidas; niños prematuros y niños a término < 6 sem (vía oral) o niños < 2 meses (vía IV); sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda; anemia megaloblástica por deficiencia de folato documentada; I.R. grave; I.H. grave. Además, por vía oral: tratamiento concomitante con dofelítida. Además, por vía IV: embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Candidiasis; hiperpotasemia; dolor de cabeza; náuseas, diarrea; erupciones cutáneas. Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia: Dermatitis neutrofílica aguda febril (síndrome de Sweet).

Modo de administración

Vía oral: tomar con algún alimento o bebida para minimizar cualquier posible alteración gastrointestinal. Vía IV: La perfusión debe ser de 60-90 min.

Forma farmacéutica:

Cada tableta contiene:

Trimetoprima 80 ó 160 mg

Sulfametoxazol 400 u 800 mg

Cada 3 ml de solución inyectable contienen:

Trimetoprima 160 mg

Sulfametoxazo l 800 mg

Nombre comercial:

SOLTRIM, BACTIVER, BISULTRIM, TRISSULFIN

AMINOGLUCOSIDOS

GENTAMICINA

Mecanismo de acción

Bactericida. Penetra en la bacteria y se une a las subunidades ribosomales 30S y 50S inhibiendo la síntesis proteica.

Indicaciones terapéuticas

Septicemia (incluyendo bacteriemia y sepsis neonatal); infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo quemaduras); infecciones de las vías respiratorias incluyendo pacientes con fibrosis quística; infecciones del SNC (incluyendo meningitis y ventriculitis); infecciones complicadas y recurrentes de las vías urinarias; infecciones óseas, incluyendo articulaciones; infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis; endocarditis bacteriana.

Interacciones

Riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular aumentado con: otros aminoglucósidos o capreomicina.

Riesgo de nefrotoxicidad aumentado con: amfotericina, clindamicina, vancomicina, inmunosupresores y citotóxicos (ciclosporina, cisplatino y daunorubicina), cefalosporinas (cefalotina).

Evitar tto. concomitante con: metoxiflurano.

Ototoxicidad potenciada con: ác. etacrínico, furosemida.

Potenciación del bloqueo neuromuscular y riesgo de parálisis respiratoria con: anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada, bloqueantes neuromusculares (pancuronio y tubocurarina), sales de Mg.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aminoglucósidos. No debe administrarse simultáneamente con productos neuro o nefrotóxicos ni con potentes diuréticos.

Reacciones adversas

Nefrotoxicidad: elevaciones de creatinina sérica, albuminuria, presencia en orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia, oliguria; neurotoxicidad-ototoxicidad: toxicidad del VIII par craneal (pérdida de la audición, vértigo, daño coclear incluyendo pérdida de la audición en frecuencias altas), mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos; neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones. Además: lesión renal aguda, pérdida de audición irreversible y sordera. En tto. prolongado y dosis altas: síndrome adquirido de Fanconi.

Forma farmacéutica:

Cada ml de solución inyectable contiene: Sulfato de gentamicina equivalente a... 10, 20, 40, 80 y 160 mg de gentamicina base.

Nombre comercial

GENTAMICINA, GELMICIN, GARAMICINA

TOBRAMICINA OFTALMICA

Mecanismo de acción

Antibiótico aminoglucósido bactericida, potente, de amplio espectro y rapidez de acción. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma.

Indicaciones terapéuticas

Infecciones bacterianas superficiales del ojo (conjuntivitis).

Interacciones

Uso concomitante con: otros aminoglicosídicos, polimixinas, cefalotinas, diuréticos de asa, anfotericina B y organoplatinados administrados sistémicamente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Picor, irritación e inflamación del párpado, eritema conjuntival.

Nombre comercial

TOBRACORT, TOBRA, OBRYDEX, TOBRACIN

GLUCOPEPTIDOS

VACOMICINA

Mecanismo de acción

Bactericida. Inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana, interfiere en la síntesis de ARN y daña la membrana celular bacteriana.

Indicaciones terapéuticas

Infecciones graves causadas por bacterias gram+ sensibles a la vancomicina que no pueden tratarse, no responden o son resistentes a otros antibióticos, como penicilinas o cefalosporinas: endocarditis, infecciones óseas (osteomielitis), neumonía, infecciones de tejidos blandos; profilaxis perioperatoria contra la endocarditis bacteriana en pacientes con alto riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana cuando son sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores (por ejemplo, intervenciones cardíacas y vasculares) y no se les puede administrar un agente antibacteriano betalactámico apropiado.

Interacciones

Riesgo de eritema, rubefacción y reacciones anafilactoides con: anestésicos.

Monitorizar en tto. concomitante con: anfotericina B, aminoglicósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina, cisplatino.

Potencia el riesgo de bloqueo neuromuscular con: bloqueantes neuromusculares.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Descenso de la presión sanguínea; disnea, estridor; exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria; I.R. manifiesta principalmente por aumento de creatinina sérica; flebitis y rubefacción de la parte superior del cuerpo y cara.

Modo de administración

Administrar únicamente como perfusión IV lenta (no más de 10 mg/min durante al menos 60 min) que esté suficientemente diluida (al menos 100 ml para 500 mg o al menos 200 ml para 1.000 mg). En el caso de pacientes que precisen restringir el volumen de líquido perfundido, se puede administrar una solución de 500 mg/50 ml o 1.000 mg/100 ml.

Forma farmacéutica:

Cada ampolleta contiene: vancomicina 1 g

Cada ampolleta contiene: vancomicina 500 mg

Nombre comercial

VANCOGIN, VANAURUS, VANCOMAX, VANBIOT

ANTIHIPERTENSIVOS

BETA-BLOQUEADORES

ATENOLOL

Mecanismo de acción

Cardioselectivo que actúa sobre receptores β_1 del corazón. Sin efecto estabilizador de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca.

Indicaciones terapéuticas

HTA. Angina de pecho. Arritmias cardíacas. IAM.

Interacciones

Prolongación de efectos inotrópicos negativos con: verapamilo y diltiazem.

Aumenta riesgo de hipotensión con: dihidropiridinas.

Tiempo de conducción auriculoventricular aumentado con: glucósidos digitálicos.

Aumenta hipertensión arterial de rebote de: clonidina.

Potencia efecto de: disopiramida y amiodarona.

Efecto contrarrestado por: adrenalina.

Efecto hipotensor disminuido por: ibuprofeno, indometacina.

Disminución de taquicardia refleja y mayor riesgo de hipotensión con: anestésicos (en caso necesario elegir anestésico de menor actividad inotrópica posible).

Modo de administración

Vía oral. Administrar a la misma hora cada día. Tragar el comprimido entero con ayuda de agua.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a atenolol, bradicardia, shock cardiogénico, hipotensión, acidosis metabólica, trastornos graves de circulación arterial periférica, bloqueo cardiaco de 2º o 3º grado, síndrome del seno enfermo, feocromocitoma no tratada, insuf. cardiaca no controlada.

Reacciones adversas

Bradicardia; extremidades frías; trastornos gastrointestinales; fatiga.

Dosis y presentación comercial

Cada comprimido de atenolol cinfa 50 mg comprimidos EFG contiene:

Atenolol (DCI) 50 mg

Cada comprimido de atenolol cinfa 100 mg comprimidos EFG contiene:

Atenolol (DCI) 100 m

TERMOMIN, BIOFILEN, TENORETIC.

METOPROLOL

Mecanismo de acción

Cardioselectivo que actúa sobre receptores β_1 del corazón. Sin efecto estabilizador de membrana, ni actividad simpaticomimética intrínseca.

Indicaciones terapéuticas

Oral: HTA; angina de pecho, arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular), tto. de mantenimiento después del infarto de miocardio, profilaxis de la migraña. Forma retard: trastornos cardíacos funcionales con palpitaciones. Forma no retard: hipertiroidismo. IV: arritmias (taquicardia supraventricular), infarto de miocardio confirmado o sospechado.

Interacciones

En asociación con clonidina si es necesario discontinuar tto., interrumpir 1° el β -bloqueante varios días antes.

Potencia efecto inotrópico negativo y dromotrópico negativo de: quinidina y amiodarona.

Efecto cardiopresor aumentado con: anestésicos inhalados.

Concentración plasmática disminuida por: rifampicina.

Concentración plasmática aumentada por: cimetidina.

Efecto reducido por: indometacina.

Modifica concentración de glucosa en diabéticos tratados con: hipoglucemiantes.

Aumenta toxicidad de: lidocaína.

No deben administrarse antagonistas del calcio del tipo verapamilo por vía IV con betabloqueantes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a metoprolol, a otros betabloqueantes; bloqueo auriculoventricular de 2° y 3° grado; insuf. Cardíaca descompensada (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión); con tto. inotrópico continuo o intermitente que actúe por antagonismo con receptores β ; bradicardia sinusal; síndrome del seno enfermo (a menos que tenga implantado un marcapasos permanente), shock cardiogénico, trastorno circulatorio arterial periférico grave; infarto de miocardio con ritmo cardíaco < 45 ppm, un intervalo P-Q $> 0,24$ seg o presión sistólica < 100 mm Hg.

Reacciones adversas

Bradicardia, hipotensión postural, manos y pies fríos, palpitaciones; cansancio, cefaleas; náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento; disnea de esfuerzo.

Modo de administración

Vía oral.

- Comprimidos: administrar en ayunas. La dosis debe ser ajustada individualmente a cada paciente.

- Comprimidos de liberación prolongada: administrar de una sola dosis diaria, puede ser tomado con o sin alimento, ser ingeridos con ayuda de líquidos. Los comprimidos o sus mitades no deben ser masticados ni triturados.

Presentación comercial

PRONTOL, NIPRESOL, LOPRESOR.

IECA

CAPTOPRIL

Mecanismo de acción

Inhibidor del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona.

Interacciones

Efecto antihipertensivo aumentado por: alfabloqueantes.

Hipotensión aumentada por: nitroglicerina y nitratos (precaución).

Aumenta toxicidad de: litio.

Potencia hipotensión de: antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos.

Riesgo de leucopenia aumentado por: alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores.

Efecto antihipertensivo reducido por: AINE (administración crónica), simpaticomiméticos.

Potencia efectos hipoglucemiantes de: insulina, antidiabéticos orales.

Lob: falsos + en el test de acetona en orina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a captopril o a otro IECA, antecedentes de angioedema asociado a un tto. previo a IECA, edema angioneurótico hereditario/idiopático, 2º y 3º trimestre del embarazo. Uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o I.R. de moderada a grave.

Reacciones adversas

Trastornos del sueño; alteración del gusto; mareos; tos seca, irritativa; disnea; náuseas; vómitos; irritación gástrica; dolor abdominal; diarrea; estreñimiento; sequedad de boca; prurito (con o sin erupción cutánea); erupción cutánea y alopecia.

Modo de administración

Vía oral. Administrar antes, durante y después de las comidas.

Forma farmacéutica: Cada tableta contiene: Captopril 25 mg y 50 mg

Presentación comercial

REDUPREC, CAPTRAL, BRUCAP

ENALAPRIL

Mecanismo de acción

Inhibidor del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresor y secreción reducida de aldosterona.

Interacciones

Hipotensión aumentada por: diuréticos tiazídicos o del asa, otros antihipertensivos, nitroglicerina, nitratos.

Potencia hipotensión de: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos, estupefacientes, alcohol.

Efecto antihipertensivo reducido por: AINE (tto. crónico), simpaticomiméticos.

Potencia efectos hipoglucemiantes de: insulina, antidiabéticos orales.

Riesgo de reacciones nitritoides con: oro inyectable.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a enalapril o a otro IECA, antecedentes de angioedema asociado a tto. previo con IECA, angioedema hereditario o idiopático, 2º y 3º trimestre del embarazo.

Reacciones adversas

Cefalea, depresión; visión borrosa; mareos, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, IAM o ACV, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia; tos, disnea; náuseas, diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto; erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico (edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe); astenia, fatiga; hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica.

Modo de administración

Vía oral. Administrar con o sin alimentos.

Forma farmacéutica:

Cada tableta contiene: enalapril 10 mg

Presentación comercial

ENALTEN, VEXOTIL, ENOVAL

ANTAGONISTAS DE CALCIO

DILTIAZEM

Mecanismo de acción

Diltiazem limita selectivamente la entrada de calcio a través de los canales lentos de calcio del músculo liso vascular y de las fibras musculares miocárdicas de un modo voltaje-dependiente.

Interacciones

Asociación contraindicada con: administración IV con dantroleno, ivabradina.

Potenciación del efecto hipotensor con: antagonistas alfa, nitratos derivados.

Trastornos del ritmo, alteraciones en conducción e insuf. cardíaca con: β -bloqueantes.

Incrementa riesgo de bradicardia con: amiodarona, digoxina.

Efecto aditivo con: antiarrítmicos.

Aumenta niveles de: ciclosporina, carbamazepina, teofilina.

Aumento de neurotoxicidad con: litio.

Puede aumentar (vía oral) concentraciones plasmáticas de: lovastatina, simvastatina, triazolam, midazolam, tacrolimús, buspirona, prednisona.

Riesgo de miopatía y rabdomiólisis con estatinas que se metabolizan por CYP3A4.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a diltiazem; enf. del nodo sinusal y bloqueo aurículo-ventricular de 2º ó 3º grado, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento; bradicardia grave ($< \text{o} = \text{igual a } 40$ latidos por minuto); insuf. ventricular izda. con congestión pulmonar; hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg); IAM complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular); shock; insuf. cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izdo. (FEVI) $< 40\%$; concomitante con dantroleno (infus.); fibrilación o flutter auricular con s. de Wolff-Parkinson-White; embarazo y lactancia; combinación con ivabradina; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

Reacciones adversas

Cefalea, mareo; bloqueo auriculoventricular (puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede ocurrir bloqueo de rama del haz), palpitaciones; rubor; estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas; eritema, rash; edema de los miembros inferiores, malestar.

Modo de administración

- Comprimidos de liberación inmediata: administrar antes de las principales comidas.
- Comprimidos de liberación prolongada: administrar con o sin alimentos. Se aconseja que se tome siempre a la misma hora. Ingerir entero, sin masticar y con ayuda de un vaso de agua.
- Cápsulas de liberación prolongada: administrar a la misma hora en cualquier momento del día, con o sin comida, ingerir enteras con ayuda de un poco de agua.

Forma farmacéutica:

Cada gragea contiene: clorhidrato de diltiazem 30 mg

Presentación comercial

ANGIOTROFIN, CORAZEM, DIAZIM CARE

VERAPAMILO

Mecanismo de acción

Verapamilo es un bloqueante de los canales lentos de calcio, por lo que inhibe la entrada de iones calcio a través de la membrana de las células contráctiles del músculo cardíaco y de las células del músculo liso vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular, dilata las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas, reduciendo la presión arterial. El efecto antiarrítmico del verapamilo aparece debido a su efecto sobre los canales lentos del sistema de conducción cardíaco.

Indicaciones terapéuticas

Formas orales:

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho, incluida la forma vasoespástica (variante de Prinzmetal) y angina inestable. Tratamiento de la hipertensión arterial. Profilaxis de la taquicardia supraventricular paroxística, después del tratamiento IV. Control de pacientes con flutter y/o fibrilación auricular crónica, excepto cuando se asocien a la existencia de vías accesorias de conducción (s. de Wolff-Parkinson-White, s. de Lown-Ganong-Levine). Prevención 2ª postinfarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca durante la fase aguda.

Inyectable:

Tratamiento de las taquicardias supraventriculares, incluido: taquicardia supraventricular paroxística, incluso la asociada con vías accesorias de conducción (s. de Wolff-Parkinson-White, s. de Lown-Ganong-Levine). Cuando clínicamente esté justificado, se realizarán, como primera medida, maniobras tendentes a estimular el tono vagal.

Flutter o fibrilación auricular, excepto cuando se asocien a la existencia de vías accesorias de conducción (s. de Wolff-Parkinson-White, s. de Lown-Ganong-Levine).

Interacciones

Contraindicado con: bloqueantes β -adrenérgicos IV.

El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional de la frecuencia cardíaca producido por verapamilo sobre ivabradina.

Niveles plasmáticos aumentados con: inhibidores de CYP3A4, ritonavir.

Niveles plasmáticos disminuidos con inductores de CYP3A4.

Potenciación mutua de efectos cardiovasculares con: antiarrítmicos, β -bloqueantes.

Potenciación del efecto hipotensor con: antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores.

Efecto hipotensor aditivo con: prazosina, terazosina.

Aumenta toxicidad de: litio.

Aumenta tendencia al sangrado con: AAS

Aumenta niveles plasmáticos de: etanol, carbamazepina.

Potencia actividad de: agentes bloqueantes neuromusculares (tipo curare y despolarizantes).

Efecto hipotensor disminuido por: rifampicina, sulfipirazona.

Precaución con: atorvastatina, simvastatina, lovastatina; con fármacos que se unen a proteínas plasmáticas, con anestésicos inhalatorios.

Disminuye la eficacia de: metformina

El uso concomitante de hidrocloreuro de verapamilo inyectable con agentes que disminuyen la función adrenérgica puede dar lugar a una respuesta hipotensora exagerada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a verapamilo. Shock cardiogénico. Bloqueo AV de 2º ó 3º grado (excepto si existe un marcapasos implantado). Síndrome del nodo sinusal enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial). Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de menos de 35%, y/o presión de enclavamiento pulmonar por encima de 20 mm Hg (excepto cuando sea secundaria a una taquicardia supraventricular susceptible a la terapia con verapamilo). Pacientes con flutter o fibrilación auricular que tengan un tracto AV accesorio de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquicardia ventricular incluyendo fibrilación ventricular si se les administra hidrocloreuro de verapamilo. Además en inyectable: Hipotensión severa. Concomitante con bloqueantes beta-adrenérgicos IV (por ejemplo, propanolol), no deben ser administrados con estrecha proximidad entre sí (con pocas horas de diferencia), ya que ambos pueden tener un efecto depresor en la contractilidad miocárdica y en la conducción AV. Taquicardia ventricular: la administración IV del hidrocloreuro de verapamilo a pacientes con taquicardia ventricular de complejo ancho (QRS > 0,12 segundos) puede dar como resultado un marcado deterioro hemodinámico y fibrilación ventricular.

Reacciones adversas

Mareo, cefalea; bradicardia; hipotensión, sofocos; estreñimiento, náuseas; edema periférico.

Modo de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tomarse sin chupar o masticar, con suficiente líquido. Inyectable: administrar como una inyección IV lenta durante al menos un periodo de dos minutos bajo una continua monitorización de la presión arterial y del electrocardiograma.

Forma farmacéutica:

Cada tableta contiene: clorhidrato de verapamilo 80 mg

Presentación comercial

VEPILTAX, DILACORAN, ISOPTIN

ARA II

CANDESARTAN

Mecanismo de acción

Antagonista de receptores angiotensina II, selectivo para AT₁, se une fuertemente y se disocia lentamente.

Indicaciones terapéuticas

HTA esencial en ads. Tto. de insuf. cardiaca y reducción de función sistólica ventricular izda. (fracción de eyección del ventrículo izdo. $\leq 40\%$) cuando no se toleran los IECAs, o como terapia adicional a los IECA en pacientes con ICC, a pesar del tto. óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. HTA en niños y adolescentes de 6 a <18 años.

Interacciones

Efecto antihipertensivo aumentado por: otros antihipertensivos.

Incremento de niveles de potasio con: diuréticos ahorradores de K, suplementos de K, sustitutos de la sal que contengan K y heparina.

Aumenta toxicidad de: litio.

Efecto antihipertensivo disminuido por: AINE (como inhibidores selectivos de la COX-2, AAS (>3 g/día) y AINE no selectivos).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, 2º y 3º de embarazo, I.H. grave y/o colestasis. Niños < 1 año. Uso concomitante aliskireno en I.R. moderada-grave o diabetes mellitus.

Reacciones adversas

Infección respiratoria; mareo/vértigo, cefalea; hiperpotasemia; hipotensión; alteración renal (incluyendo I.R. en pacientes susceptibles).

Modo de administración

Vía oral. Administrar una vez al día con o sin comida.

Presentación comercial

ATACAND, BLOPRESS, SAFEBUL

VALSARTAN

Mecanismo de acción

Inhibe el efecto de angiotensina II sobre la presión arterial, flujo sanguíneo renal y secreción de aldosterona.

Indicaciones terapéuticas

HTA esencial (ads.) y HTA arterial (niños y adolescentes de 6-18 años). IAM reciente (pacientes clínicamente estables con insuf. cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izdo. después de un IAM reciente dentro de las últimas 12 h-10 días). Insuf. cardíaca sintomática en ads. cuando no se puedan utilizar IECA, o como tto. añadido a los IECA cuando no se puedan utilizar β -bloqueantes.

Interacciones

Véase Contraindicaciones y Advertencias y precauciones Además:

Incrementa toxicidad de: litio.

Efecto antihipertensivo aumentado por: otros antihipertensivos.

Efecto antihipertensivo atenuado por: AINE (p.ej. inhibidores COX-2 selectivos, AAS a dosis > a 3 g/día y AINE no selectivos).

Aumenta el riesgo de deterioro de la función renal la administración concomitante con AINE, monitorizar función renal y adecuada hidratación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad; I.H. grave, cirrosis biliar, colestasis; 2º y 3º trimestre de embarazo. Uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o I.R. (TFG <60 ml/min/1,73m²).

Reacciones adversas

Mareos, mareo postural; hipotensión, hipotensión ortostática; insuf. y deterioro renal.

Modo de administración

Vía oral. Administrar con independencia de las comidas y debe administrarse con agua.

Presentación comercial

DIOVAN, VERSALVER, VALAPLEX

ALFA BLOQUEADORES

DOXAZOSINA

Mecanismo de acción

Bloquea selectiva y competitivamente los receptores postsinápticos alfa-1 adrenérgicos, produciendo de este modo vasodilatación periférica.

Indicaciones terapéuticas

HTA. Hiperplasia benigna de próstata.

Interacciones

Potenciación de la hipotensión sintomática con: inhibidores de la PDE-5
Potencia acción de: otros alfa-bloqueantes y otros antihipertensivos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a doxazosina, quinazolina; antecedentes de hipotensión ortostática; hiperplasia benigna de próstata y con congestión del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o litiasis vesical concomitantes; hipotensión; como monoterapia en pacientes con rebosamiento de vejiga o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva. Además: (comp. Liberación modificada y prolongada): historia de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica, o cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal.

Reacciones adversas

Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario; mareo, cefalea, somnolencia; vértigo; palpitaciones, taquicardia; hipotensión, hipotensión postural; bronquitis, tos, disnea, rinitis; dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas; prurito; dolor de espalda, mialgia; cistitis, incontinencia urinaria; astenia, dolor torácico, enf. de tipo gripal, edema periférico.

Modo de administración

- Vía oral.
- Comprimidos de liberación inmediata: administrar con o sin alimentos, por la mañana o por la noche.
 - Comprimidos de liberación modificada y liberación prolongada: se pueden tomar con o sin alimentos; se deben tragar enteros, con suficiente cantidad de líquido, y no se deben ser masticados, divididos o triturados.

Presentación comercial

CARDURA, XIDOR, ALFADOXIN

DIURETICO

HIDROCLOROTIAZIDA

Mecanismo de acción

Inhibe el sistema de transporte $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ en el túbulo distal renal, disminuyendo la reabsorción de Na^+ y aumentando su excreción.

Indicaciones terapéuticas

- HTA, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.
- Edema de origen específico: edema debido a insuf. Cardíaca crónica estable de grado leve a moderado (New York Heart Association, NYHA, clases II y III). Edema debido a I.R. Ascitis debida a cirrosis hepática en pacientes estables bajo estrecho control médico.
- Prevención de cálculos de oxalato cálcico recurrentes en pacientes con hipercalciuria idiopática, normocalcémica.
- Diabetes nefrogénica insípida cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.

Interacciones

Efecto antihipertensivo aumentado por: baclofeno, otros antihipertensivos.
Potenciación de toxicidad mutua con: IECA, β -bloqueantes (hiperglucemia), carbamazepina, alopurinol (alergias).
Absorción disminuida por: colestiramina, colestipol.
Hipocaliemia intensificada por: corticosteroides, ACTH, amfotericina B parenteral, carbenoxolona, laxantes estimulantes.
Riesgo de: hipercalcemia con sales de Ca, hiperuricemia con ciclosporina.
Riesgo de incremento de urea por: tetraciclinas.
Disminuye efecto de: aminas presoras.
Aumenta efecto de: miorrelajantes no despolarizantes.

Ajustar dosis de: antigotosos, antidiabéticos.
Efecto disminuido por: indometacina.
Aumenta efectos adversos de: digitálicos, litio, amantadina.
Precaución con: fármacos que producen "torsades de pointes" (por la hipocaliemia).
Biodisponibilidad aumentada con: agentes anticolinérgicos (debido a disminución de motilidad gastrointestinal y velocidad de vaciado del estómago).
Riesgo de anemia hemolítica con: metildopa (casos aislados).
Reduce excreción renal de: agentes citotóxicos. (ciclofosfamida, metotrexato).
Potencia hipotensión ortostática con: alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos.
Incrementa efectos fotosensibilizadores de: griseofulvina, fenotiazinas, sulfonamidas y sulfonilureas, tetraciclinas, retinoides y agentes en la terapia fotodinámica.
Lab: interfiere en pruebas de función paratiroidea.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hidroclorotiazida (tiazidas en general), anuria, depleción electrolítica, diabetes descompensada, enf. de Addison, embarazo y lactancia.

Reacciones adversas

Los efectos adversos son poco frecuentes (<10%) y generalmente están relacionados con la dosis, pudiendo minimizarlos estableciéndose la dosis mínima eficaz, particularmente en la hipertensión arterial. Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia: derrame coroideo.

Modo de administración

Vía oral. Los comprimidos pueden tomarse enteros, partidos o triturados, con la ayuda de un poco de agua u otra bebida no alcohólica. Se puede administrar a diario como una dosis única o en dos dosis divididas. Se puede tomar con o sin alimento.

Presentación comercial

ROFUCAL, ACORTIZ, HYZAAR.

ANTIDEPRESIVOS

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en el 3- 5% de la población adulta, y que, en el transcurso de la vida, puede afectar a un 10-20% con un riesgo entre dos y tres veces mayor en mujeres que en hombres.

Como síntomas predominantes de esta enfermedad destacan:
pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimiento de inutilidad, falta de concentración, deseo de morir, pérdida de apetito o de

peso, insomnio, agitación o retraso psicomotor, etc., junto con somatizaciones más o menos pronunciadas. Cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada.

El concepto de “antidepresivo” (AD) fue fijado en la segunda mitad de los cincuenta por Delay, quien estableció la diferencia entre la acción de las anfetaminas “que sólo tienen un efecto estimulante del ánimo” y los antidepresivos propiamente dichos “que resuelven la depresión”, aunque incluyó a ambos en un mismo grupo de fármacos psicoanalépticos a los que, en su conjunto, atribuía “elevar el tono mental y emocional”.

En la actualidad la distinción de Delay se mantiene básicamente y se consideran AD aquellos productos que actúan sobre los sentimientos de tristeza, desesperanza y vacuidad emocional y mejoran concomitantemente el resto de síntomas, psíquicos y somáticos, de los cuadros depresivos.

CLASIFICACION

La clasificación de los AD ha sufrido también algunas modificaciones. Inicialmente, como acabamos de decir, se distinguió entre antidepresivos y estimulantes (anfetaminas fundamentalmente) dentro de los psicoanalépticos.

Se dividió a los antidepresivos en dos grandes grupos: uno caracterizado por poseer una estructura química cíclica (antidepresivos cíclicos o heterocíclicos) y otro caracterizado no por su estructura sino por su principal acción farmacológica (IMAOs).

Algo parecido sucede en la actualidad con los nuevos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los llamados inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS) que han acabado fuera de la clasificación basada en la estructura química para formar por razones prácticas grupos diferenciados (6). Siguiendo estos criterios, una clasificación útil de los antidepresivos es la que sigue:

1. Antidepresivos tricíclicos

1.1. Dibenzacepínicos: imipramina, clomipramina, desipramina, trimipramina, lofepramina.

1.2. Dibenzodiacepínicos: dibencepina.

1.3. Dibenzocicloheptenos.

1.3.1. Dibenzocicloheptadienos: amitriptilina, nortriptilina, amineptino.

1.3.2. Dibenzociclohetatrienos: protriptilina.

1.4. Dibenzotiepínicos: dosulepina.

1.5. Dibenzotiecepínicos: tianeptino.

1.6. Dibenzoxepinas: doxepina.

1.7. Dibenzoxacepinas: amoxapina.

1.8. Antracenos: melitracén.

1.9. Acridanos: dimetacrina.

1.10. Indoles: iprindol.

2. Antidepresivos tetracíclicos.

2.1. Dibenzobicyclooctadienos: maprotilina.

2.2. Otros: mianserina, pirlindol.

3. Antidepresivos no tricíclicos.

3.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram.

3.2. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina: velanfaxina.

3.3. Precursores serotoninérgicos: triptófano, oxitriptan.

3.4. Aminoketonas: bupropion.

4. Antidepresivos atípicos. Viloxacina, trazodona, nefazodona.

5. Sustancias con posible acción antidepresiva: Bromocriptina, TRH

6.2.1. Inhibidores selectivos de la MAO-A: moclobemida, toloxatona, beflotaxona.

6.2.2. Inhibidores selectivos de la MAO-B: selegilina.

6.1.1. Hidracidas: fenelcina, iproniacida, isocarboxacida, nialamida.

6.1.2. Ciclopropilaminas: tranilcipromina.

6.1.3. Propargilaminas: pargilina.

6.1.4. Indoles: etriptamina.

MECANISMO DE ACCION:

Es ya clásico considerar que la fisiopatología de la depresión deriva de una deficiencia de monoaminas basándose en que los mecanismos de acción de los antidepresivos parecían estar fundamentados en el aumento de biodisponibilidad de serotonina y noradrenalina sinápticas, secundaria, a su vez, a la inhibición de los mecanismos de recaptación

(heterocíclicos, ISRS y ISRNS) o a la disminución del catabolismo del neurotransmisor en el citoplasma presináptico por inhibición de la enzima que lo metaboliza (IMAOs).

Así pues, los AD tienen dos mecanismos básicos de acción: o bien actúan en la sinapsis impidiendo la recaptación y manteniendo, por tanto, más neurotransmisor biodisponible en el espacio intersináptico, o bien impiden su destrucción en el interior del citoplasma con lo cual se aumenta la cantidad de estos que se libera desde la terminal presináptica.

POSOLOGIA, PAUTAS DE USO Y EFECTOS SECUNDARIOS:

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS (ADT)

nortriptilina se emplea en ancianos, en depresiones inhibidas y con componente vascular, amitriptilina en depresiones agitadas que precisen sedación, amoxapina en depresiones psicóticas por su componente antidopaminérgico, clomipramina en síntomas obsesivos asociados, etc

Se sabe que las aminas terciarias producen más efectos secundarios en forma de sedación excesiva, síntomas anticolinérgicos e hipotensión. Deben, pues, emplearse solamente en pacientes sin patología cardíaca, prostática y glaucomatosa, así como evitarse en ancianos y enfermos debilitados.

La determinación de las dosis constituye otra dificultad importante. Los ADT son productos de “amplio espectro” con aplicación en diversas patologías: depresiones, trastornos por ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, enuresis, fibromialgia, insomnio idiopático resistente.

En general los ADT son fármacos con peor tolerancia que el resto de los antidepresivos y, especialmente, que los ISRS y los ISRSN. Las principales molestias derivan de sus efectos anticolinérgicos que inicialmente pueden manifestarse con más fuerza, pero que suelen disminuir con el uso continuado de la medicación. Los principales de estos efectos son: sequedad de boca, visión borrosa, sensación de mareo, estreñimiento y riesgo de retención urinaria, junto a acciones de tipo quinidínico sobre el corazón. están formalmente contraindicados en caso de glaucoma de ángulo cerrado.

Nombre	Dosis (mg/día)	Niveles (mg/día)
Imipramina	150-300	150-265
Desipramina	150-300	110-160
Trimipramina	150-300	
Amitriptilina	150-300	80-150
Nortriptilina	50-150	50-150
Protriptilina	16-50	75-250
Amoxapina	150-400	
Doxepina	150-300	100-250
Maprotilina	150-225	150-300
Clomipramina	150-250	

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACION DE SEROTONINA (ISRS)

En cualquier caso, la elección va a depender de la experiencia, del cuadro clínico y de los efectos secundarios que se deseen evitar, como sucedía en los ADT. Así para tratamientos prolongados puede estar más indicada fluoxetina por facilitar niveles plasmáticos estables

debido a su larga vida media, para soslayar interacciones indeseables con otros medicamentos es apropiada sertralina por su escasa inducción de los isoenzimas del citocromo P450, si se pretende una cierta sedación es útil paroxetina

Las dosis antidepressivas aconsejadas son:

fluoxetina: 20-40 miligramos/día; fluvoxamina: 100 miligramos/día; sertralina: 100-120 miligramos/día; paroxetina: 40 miligramos/día; citalopram: 40 miligramos/día.

son igualmente eficaces en las patologías para las que están indicados: depresiones, trastorno obsesivo-compulsivo, fobias, crisis de pánico, bulimia, impulsividad y etilismo. No obstante, la práctica clínica sorprende a veces con diferencias de resultados entre ellos.

Una de las principales ventajas con las que aparecieron desde el comienzo estos productos fue precisamente el perfil relativamente aceptable de efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes de los ISRS son las náuseas (entre el 20 y 30% de los casos), la cefalea (entre el 15 y el 20% de los casos), la disfunción sexual que comprende disminución de la libido, dificultades en la consecución del orgasmo o incluso anorgasmia. y el aumento temporal de la ansiedad en las primeras semanas del tratamiento. Otros efectos secundarios descritos son gastrointestinales (diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, boca seca, estreñimiento y flatulencias) y pérdida de peso (más acentuada con fluoxetina y sertralina a dosis altas).

Trastornos extrapiramidales entre los que se encuentran síntomas parkinsoniformes (especialmente con fluoxetina sobre todo si se le añade a la carbamacepina), acatisia (fluoxetina, fluvoxamina y sertralina), distonías (fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), disquinesias (fluoxetina y fluvoxamina). Estos efectos secundarios son raros pero su presentación puede revestir aspectos dramáticos (aparición de ideas de suicidio en las acatisias).

Bradicardia, especialmente en ancianos y en cardiópatas. Generalmente no suele revestir una gran importancia clínica.

Hiponatremia, especialmente también en ancianos. Se ha descrito con todos los ISRS a excepción del citalopram y se resuelve generalmente con la suspensión del fármaco.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO s)

Los IMAOs constituyen en la actualidad una indicación de segundo nivel en el tratamiento de los trastornos depresivos. Se han recomendado en depresiones resistentes y también en distimias o en cuadros en los que la ansiedad es un síntoma predominante.

Las dosis varían según el producto. Se recomienda comenzar el tratamiento con fenelcina con una dosis de prueba de 15 miligramos al día, ascendiendo después en una semana hasta 45 miligramos al día, pudiéndose alcanzar la dosis de 90 miligramos al día a lo largo de un

mes. Otros IMAOs como la tranilcipromina y la isocarboxacida se usan a dosis de 30 a 40 miligramos al día.

Los IMAOs pueden producir efectos secundarios sobre el sistema nervioso central: excitabilidad, insomnio, agitación e incluso cuadros confusionales que remedan una psicosis tóxica. También se han descrito aumentos de apetito y de peso. Sobre el sistema vegetativo inducen hipotensión ortostática. Pero el efecto secundario más importante y más grave es la hepatotoxicidad presente en todos ellos (quizá menor en la trianilcipromina), que hace imprescindible el control de la función hepática durante el tratamiento con estos fármacos.

INHIBIDORES DE RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

La dosis inicial de velanfaxina es de 75 miligramos al día, que se va incrementando, según eficacia, hasta llegar a 300 miligramos en dos o tres tomas diarias. La dosis máxima se sitúa en los 375 miligramos al día.

El efecto secundario más importante de la velanfaxina es la hipertensión que puede producir a dosis mayores de 300 miligramos/día y, especialmente, en sujetos previamente hipertensos. Sin embargo, no parece ser un fenómeno clínicamente significativo en sujetos normotensos.

Otros efectos secundarios son náuseas, somnolencia, sequedad de boca, vértigo y ansiedad. Si el tratamiento se interrumpe bruscamente puede aparecer un síndrome de retirada con náuseas, somnolencia diurna e insomnio nocturno.

INTERACCIONES

Depresores del sistema nervioso central: El etanol, los benzodiazepinas, los antihistamínicos y algunos hipnóticos potencian el efecto sedante de los ADT y pueden agravar la acción tóxica de los mismos. Igualmente sucede con los analgésicos opiáceos. Los antihistamínicos anti H1 aumentan el riesgo anticolinérgico por sumación de efectos.

Simpaticomiméticos: Existe potenciación de los efectos con la posibilidad de aparición de crisis hipertensivas.

Neurolépticos: La interacción con las fenotiacinas produce un aumento de la sedación y de la acción anticolinérgica a través de un mecanismo de inhibición enzimática. La asociación amitriptilina-tioridacina es la de mayor riesgo cardiaco: los dos son potentes anticolinérgicos.

Antihipertensivos: Los ADT bloquean la acción terapéutica de algunos de estos agentes como guanetidina, propranolol y clonidina.

ISRS: fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y citalopram al inhibir las isoenzimas del citocromo P450, interfieren el metabolismo de los ADT elevando los niveles plasmáticos de los mismos.

Antidiabéticos orales: La asociación con ADT produce un aumento del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

Anticonceptivos orales: Inhiben el metabolismo de los ADT y pueden propiciar un aumento de la toxicidad de estos.

ANSIOLITICOS

Los ansiolíticos son fármacos que reducen la ansiedad, cualquiera que sea la causa de ésta, reduciendo la activación de circuitos cerebrales septohipocámpicos¹, cuya actividad se incrementa ante señales de peligro. Con algunos se ha comprobado su eficacia específica en determinados trastornos de ansiedad.

La síntesis de las benzodiazepinas marcó el comienzo de los modernos ansiolíticos. En una emocionante y rápida historia, como cuenta Leo H. Sternbach⁶ (su inventor), se identificaron las especiales propiedades de la primera molécula útil de la serie, el clordiazepóxido (Librium, en 1960), y enseguida las del diazepam (Valium®, en 1963). Después se fueron desarrollando numerosas moléculas derivadas, con más o menos predominio de alguno de sus comunes efectos: ansiolítico, hipnótico, miorelajante y anticonvulsivante.

Varios medicamentos de otras familias se usan en ocasiones como ansiolíticos⁷. Entre ellos, algunos antipsicóticos se han usado en dosis bajas como tranquilizantes (“tranquilizantes mayores”), tanto de los antiguos (por ejemplo, levomepromazina) como de los nuevos (por ejemplo, olanzapina). Lo mismo ocurre con algunos estabilizadores, bien sea de los primeros (por ejemplo, valproato) o bien de los más recientes (por ejemplo, pregabalina). El β -bloqueante propranolol se emplea a veces para combatir la ansiedad escénica o algunos síntomas de las crisis de angustia, pero puede provocar hipotensión y bradicardia. Por último, el antihistamínico hidroxicina es efectivo como ansiolítico y como hipnótico, en dosis divididas que oscilan entre 50 y 400 mg/día; tiene la ventaja de no ser adictivo, pero a dosis altas puede resultar demasiado sedante

CLASIFICACION:

BENZODIACEPINAS

CLASIFICACION DE LA BENZODIAZEPINAS EN FUNCION DE LA DURACION DE SU EFECTO

<i>Acción corta</i>	<i>Acción intermedia</i>	<i>Acción larga</i>
–Brotizolam	–Alprazolam	–Clobazam
–Midazolam	–Bromazepam	–Clorazepato
–Triazolam	–Flunitrazepam	–Clordiazepóxido
	–Ketazolam	–Diazepam
	–Lorazepam	–Flurazepam
	–Lormetazepam	–Medazepam
	–Nitrazepam	–Nordiazepam
	–Oxazepam	–Prazepam
	–Temazepam	

NO BENZODIACEPÍNICOS:

- Antihistamínicos
- B-Bloqueadores
- Neurolépticos sedantes
- Azaspirodecanodionas
- Antidepresivos
- Fitoderivados

MECANISMO DE ACCION:

Las benzodiazepinas parecen ejercer su efecto ansiolítico potenciando la inhibición GABAérgica sobre las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Los barbitúricos y el alcohol actúan directamente sobre el canal de Cl⁻ del receptor GABA-A, mientras que las benzodiazepinas no actúan directamente sobre ese canal, sino aumentando el efecto del aminoácido endógeno GABA; esta diferencia podría explicar la relativa seguridad de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se unen a un sitio específico del receptor gabaérgico y la consecuencia de esta unión es una mayor afinidad del GABA por sus sitio de acción que se traduce en un aumento de la frecuencia de la apertura del canal del cl⁻ y por lo tanto un incremento de la transmisión inhibitoria GABAérgica. Los barbitúricos, a diferencia de las benzodiazepinas a bajas dosis prolongan el tiempo de apertura del canal del cloro por acción del GABA mientras que a dosis altas abren directamente el canal. Esta diferencia hace que las benzodiazepinas no sean capaces de proporcionar una activación superior a la que lograría el propio GABA lo que explicaría su índice terapéutico superior al de los barbitúricos.

INDICACIONES:

En casos de ansiedad las BZD alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos (sudor, taquicardia y molestias digestivas), pudiendo aumentar la hostilidad y la irritabilidad. Las BZD están indicadas en casos de ansiedad generalizada y neurótica, no van bien contra las fobias y en caso de ansiedad esporádica o moderada no superan al placebo. Se utilizan también en terapéutica coadyuvante para combatir la ansiedad generalizada por la existencia de otras enfermedades.

Ansiedad aguda y crónica: las benzodiazepinas resultan muy útiles en el tratamiento de los cuadros de ansiedad reactiva al stress, así como en el de la ansiedad crónica generalizada y en la ansiedad secundaria a patologías somáticas

Trastorno por angustia: clásicamente, el tratamiento de la crisis de pánico repetitivas con o sin agorafobia se ha basado en la utilización de antidepresivos heterocíclicos (habitualmente la imipramina) o de IMAOs (casi siempre la fenelzina), ya que este síndrome se mostraba refractario a la administración de benzodiazepinas.

B-bloqueantes: son fármacos por lo general bien tolerados, hallándose contraindicados, debido precisamente a su acción antagonista competitiva sobre los receptores β adrenérgicos, en caso de broncoespasmo, insuficiencia cardiaca ° bloqueo atrio-ventricular. En aquellos pacientes en los que provocan alteraciones del sueño, como son el insomnio persistente, la sedación y/o los sueños vívidos, dado que éstas son reacciones adversas que se originan a nivel del CNS, la sustitución de un β -bloqueante lipofílico (vgr. propranolol) por otro hidrofílico (vgr. atenolol) con escasa capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica suele ser beneficiosa.

DOSIS:

Acción ultracorta (<6h)	
Bentazepam	25 mg/8h
Brotizolam	0,25-0,5 mg/d
Midazolam	7,5-15 mg/d
Triazolam	0,125-0,25 mg/d
Acción corta (6-24h)	
Alprazolam	0,25-0,5 mg/8h
Bromazepam	1,5-6 mg/8h
Flunitracepam	0,5-1 mg/d
Loprazolam	1 mg/d
Lorazepam	2-6 mg/d o 1-2 mg/8-12h
Lormetazepam	1-2 mg/d
Oxacepam	15-30 mg/d o 10-30 mg/6-8h
Acción larga (>24h):	
Clobazam	20-30 mg/d o 10-15 mg/12h
Cloracepato	15-30 mg/d o 5-15 mg/12h
Diazepam	5-10 mg/d o 2-10 mg/12
Flurazepam	15-30 mg/d
Halazepam	20-40 mg/8-24h
Ketazolam	15-60 mg/d
Nitrazepam	5-10 mg/d
Quazepam	7,5-15 mg/d

EFEKTOS SECUNDARIOS:

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afecta al SNC. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan en mayor o menor grado somnolencia durante los primeros días de tratamiento.

Frecuentemente aparece: sedación, somnolencia, ataxia.

Ocasionalmente: mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria (alteración del lenguaje), temblor, cambios en la libido, alteraciones urinarias, diarrea o estreñimiento.

Excepcionalmente: hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, discrasias sanguíneas, alteraciones de la visión y audición.

Pueden producir incoordinación motora con riesgo de caída, amnesia anterógrada (dificultad para recordar hechos recientes) y dificultad de concentración.

La intensidad de los efectos depende de las dosis utilizadas y son más importantes en personas con alteraciones hepáticas y en ancianos porque al disminuir su metabolismo aumenta mucho su semivida plasmática.

CONTRAINDICACIONES:

Están contraindicadas en alérgicos a las BZD.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el posible efecto anticolinérgico de las BZD puede hacer que aumente la P intraocular y se agrave la enfermedad.

En caso de hipotonía muscular o miastenia gravis el efecto relajante de la musculatura lisa de las benzodiazepinas puede empeorar la enfermedad.

Están contraindicadas en insuficiencia respiratoria severa y apnea del sueño.

En pacientes con insuficiencia hepática severa aumentan el riesgo de encefalopatía.

Están contraindicadas en caso de intoxicación etílica aguda, coma o síncope, debido a la depresión aditiva sobre el SNC.

INTERACCIONES:

Inhiben su metabolismo hepático con el consiguiente aumento de los niveles de este grupo de medicamentos (excepto lorazepam, lormetazepam y oxazepam): anticonceptivos orales, cimetidina, dextropropoxifeno, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, nefazodona, ritonavir.

Los depresores del SNC (alcohol, analgésicos opioides, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos sedantes, neurolépticos y otros tranquilizantes) aumentan el efecto de las benzodiazepinas.

Antiácidos, barbitúricos, cafeína, carbamazepina, teofilina y tabaco disminuyen los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas, por lo que su efecto se ve disminuido.

Las benzodiazepinas:

- Disminuyen el aclaramiento de la digoxina y sales de litio.
- Pueden aumentar o disminuir el efecto de la fenitoina.
- Disminuyen el efecto de la levodopa.

DEPENDENCIA Y TOLERANCIA:

Tolerancia es la necesidad de un aumento progresivo de la dosis para conseguir el mismo efecto. Se desarrolla más rápidamente la tolerancia al efecto hipnótico y más lentamente al efecto ansiolítico.

La dependencia también aparece con el uso continuado de BZD que se traduce en un síndrome de abstinencia al dejar de tomarlas. El cuadro se caracteriza por:

- Síntomas psicológicos de ansiedad: insomnio, irritabilidad, disforia
- Síntomas somáticos de ansiedad: temblor, palpitaciones, vértigo, sudoración, espasmos musculares
- Trastornos de la percepción: intolerancia al ruido y a la luz, sensación de movimiento, sabor metálico.
- Insomnio de rebote en hipnóticos de acción corta

AINES

Los AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroides) son algunos de los analgésicos más utilizados en adultos.

También son un tratamiento común para los problemas de salud crónicos (a largo plazo), como la artritis (artritis reumatoide, osteoartritis y otros) y el lupus. Los AINE bloquean unas proteínas, llamadas enzimas, en el cuerpo que ayudan a producir prostaglandinas.

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos naturales que desempeñan un papel en el dolor y la inflamación.

Los AINE también pueden disminuir la inflamación, así como la fiebre, la hinchazón y el enrojecimiento.

CLASIFICACIÓN

SALICILATOS

- Ácido acetilsalicílico (AAS, Ecotrin)
- Ácido salicílico
- Acetilsalicilato de lisina (Egalgic)

PIRAZOLONAS

- Antipirina o fenasona y aminopirina (se retiraron del comercio, pueden ser mutagénicas y carcinogénicas)
- Oxifenbutazona (Tanderil)
- Bumadizona (Bumaflex)
- Suxibuzona (Danalon)
- Azapropazona (Debelex)

PARAMINOFENOL

- Fenacetina (se retiró por ser tóxica a nivel renal)
- Acetaminofeno o paracetamol (Dirox, Termofren, Causalón, Tempra)

INDOLES

- Indometacina (IM75, Indocid, Contumax, Indosmos, Agilex) (alta afinidad por COX1) · Benzidamina (Meterex, Tamás)
- Sulindac (Clinoril) Puede producir colestasis, se puede usar en enfermos renales.
· Acemetacina (Sportix, Analgel)
- Proglumetacina (Bruxel)
- Talmetacina

ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS

- Diclofenac sódico (Voltarén) oral e i.m · Diclofenac potásico (Cataflam)
- Aceclofenac (Bristaflam, Berlofen)
- Fenclofenac (Flenac) se acumula en médula ósea, puede producir toxicidad medular · Fentiazaco (Ragilón)

PIRROLACÉTICO

- Ketorolac (Dolten) (emparentado con indoles y propiónicos)
- Tolmetina (Safitex) puede producir hipersensibilidad grave

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO

- Ibuprofeno (Ibupirac, Druisel) oral e i.m.
- Ketoprofeno (Lertus, Alreumun, Helenil, Profenid, Orudis)
- Naproxeno (Alidase, Pirval) Útil en dismenorrea y odontalgias)
- Indoprofeno (Flosint) ·

OXICAMES

- Piroxicam (afinidad in vitro alta por COX1) (Pironal, Oxa, Feldene, Solocalm, Truxa, Axis, Piroalgin, Piroxicam)
- Tenoxicam (Tilatil)
- Meloxicam (Mobic) (Inhibición selectiva COX2)

DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA

- Nimesulida (Aulin, Metaflex, Flogovital) (inhibición >COX2 que COX1) Menores efectos adversos GI

COXIBS

- Celecoxib(celebrex)
- Etoricoxib (Arcoxia, Arcolex)

SALICILATOS

Ácido acetilsalicílico (AAS, Ecotrin):

Mecanismo de acción

Analgésico y antipirético. Inhibe la síntesis de prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por bradiquinina y otras sustancias. Efecto antiagregante plaquetario irreversible.

Indicaciones terapéuticas

Tto. sintomático del dolor (de cabeza, dental, menstrual, muscular, lumbalgia). Fiebre. Tto. de la inflamación no reumática. Tto. de artritis reumatoide, artritis juvenil, osteoartritis y fiebre reumática.

Posología

Oral. Dolor (de cabeza, dental, menstrual, muscular, lumbalgia), fiebre: ads. y >16 años: 500 mg/4-6 h; máx. 4 g/día. Como antiinflamatorio: dosis habitual: 4 g/día en 4 tomas.

Modo de administración

Vía oral. Tomar con las comidas o con leche, no con el estómago vacío.

Contraindicaciones

Úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición, antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras tto. con AAS o AINE; diátesis hemorrágica; historia de asma o asma inducida por salicilatos o medicamentos de acción similar; hipersensibilidad a salicilatos, AINE o tartrazina; antecedentes de mastocitosis para los que el uso de AAS puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos); trastornos de coagulación;

I.R., I.H. o cardiaca graves; pólipos nasales asociados a asma inducidos o exacerbados por AAS; tto. con metotrexato a dosis de 15 mg/sem o superiores; menores de 16 años (riesgo de s. de Reye); 3 er trimestre embarazo a dosis > 100 mg/día.

Advertencias y precauciones

Ingestión habitual de alcohol (riesgo de hemorragia gástrica), deficiencia de G6PD estrecha vigilancia debido a riesgo de hemólisis, urticaria, rinitis, HTA, disfunción hepática, I.R., con problemas de circulación cardiovascular, ancianos. No tomar antes (1 sem) o después de extracción dental o cirugía, ni en caso de gota, metrorragias o menorragias. Riesgo de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Evitar asociar a fármacos que aumentan riesgo de hemorragia. No utilizar en niños < 16 años que tengan enf. virales, en algunas enf. víricas (gripe A, gripe B, varicela), hay riesgo del s. Reye. No usar sistemáticamente como preventivo de molestias de vacunación. Evitar uso concomitante con heparina, especialmente si hay trombocitopenia. Usar la dosis menor efectiva. Si se mantiene: el dolor >5 días, la fiebre >3 días, empeoran o aparecen otros síntomas, evaluar situación clínica.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Precaución en I.H. leve o moderada

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave. Precaución en I.R.

Reacciones adversas

Aumento del riesgo de hemorragia, hemorragias perioperatorias, hematomas, epistaxis, sangrado urogenital y/o gingival, hipoprotrombinemia, rinitis, espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, asma, congestión nasal; hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera gástrica/duodenal, urticaria, erupción, angioedema, prurito. Interrumpir tto. si aparece sordera, tinnitus o mareos.

PIRAZOLONAS

Bumadizona (Bumaflex) :

Indicaciones terapéuticas

Desinflamatorio, antiexudativo, actúa en tejidos inflamados donde alcanza niveles 2 a 3 veces mayores que en los tejidos normales. En enf. agudas de las vías respiratorias como amigdalitis, faringitis. En reumatología: lumbalgia, tortícolis, síndrome radicular, fibromielitis. En traumatología y ortopedia: contusiones, esguinces, luxaciones, fracturas, desgarros musculares y traumatismos deportivos.

Posología

Oral. Ads. y niños mayores de 14 años: 1 gragea de 220 mg cada 8 h. Las grageas deberán tomarse durante o después de los alimentos.

Contraindicaciones

Úlcera gastroduodenal; leucopenia; diátesis hemorrágica; hipersensibilidad a la droga; I.H.; I.R.; insuf. cardiaca.

Insuficiencia hepática

Contraindicado.

Insuficiencia renal

Contraindicado.

Reacciones adversas

Sensación de plenitud, flatulencia, diarrea, opresión gástrica, dispepsia, náuseas, vómito; cefalea, trastornos de la visión, vértigo; reacciones alérgicas generales en piel, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Lyell, rash y prurito; las formas más graves de reacción adversa son: leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y úlcera péptica.

Suxibuzona (Danalon):

Mecanismo de acción

Impide la síntesis de prostaglandinas y de otros prostanoides, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa que interviene en procesos inflamatorios.

Indicaciones terapéuticas

Alivio local sintomático de afecciones dolorosas o inflamatorias, de origen traumático o degenerativo de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos (artritis, periartrosis, capsulitis, artrosinovitis, tendinitis, tenosinovitis, distorsiones, lesiones meniscales de la rodilla, contractura, contusión, esguince, bursitis, tortícolis, lumbalgia, distensiones, tendoperiostitis, epicondilitis, artrosis y brotes inflamatorios en procesos artrósicos).

Posología

Tópico: 3 aplic./día. Efectuar suave masaje para facilitar absorción.

Modo de administración

Vía tópica. Aplicar en la zona afectada, dando un suave masaje a fin de favorecer la absorción.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, ulcus gastroduodenal, cardiopatías descompensadas; neuropatía, HTA, heridas abiertas, quemaduras ó piel infectada, 3 er trimestre de embarazo.

Advertencias y precauciones

Alteraciones cardiacas ó renales. No se recomienda con antecedentes de reacciones alérgicas (rinitis, asma, prurito, angioedema, urticaris, shock) provocadas por AAS u otros AINE. Evitar contacto con los ojos, mucosas anales o genitales. No utilizar vendajes oclusivos, ni de forma prolongado, ni utilizar ropa ajustada, ni exponer al sol la zona afectada.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la suxibuzona en la mujer embarazada por lo que su administración durante el primer y segundo trimestre del embarazo debe evitarse.

En el tercer trimestre se ha demostrado que todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, incluido los derivados pirazolónicos pueden inducir toxicidad cardiopulmonar ó renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una prolongación del tiempo de sangrado en la madre y el niño. Por lo tanto, la administración de suxibuzona está contraindicada en el último trimestre del embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de suxibuzona en la leche humana, por lo que no se recomienda su administración a madres en periodo de lactancia.

Reacciones adversas

Poco frecuente: eritema, dermatitis, prurito

PARAMINOFENOL

Acetaminofeno o paracetamol (Dirox, Termofren, Causalón, Tempra)

Mecanismo de acción

Analgésico y antipirético. Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura.

Indicaciones terapéuticas

Oral o rectal: fiebre; dolor de cualquier etiología de intensidad leve o moderado.

IV: dolor moderado y fiebre, a corto plazo, cuando existe necesidad urgente o no son posibles otras vías.

Posología

Oral: ads.: 1g/6-8 h o ads. y niños > 12 años: 500-650 mg/4-6 h; máx. 4 g/día. Niños desde 0 meses: 15 mg/kg/6 h o 10 mg/kg/4 h. I.R.: Clcr < 10 ml/min: intervalo mín. entre tomas, 8 h; Clcr 10-15 ml/min, 6 h. Ancianos, reducir dosis en un 25%.

- Rectal: niños: 15 mg/kg cada 6 h o 10 mg/kg cada 4 h. No sobrepasar los 60 mg/kg para niños con peso < a 25 kg y los 80 mg/kg con peso entre 25-37 kg. Ads. y adolescentes: 600-1.300 mg/6 h, máx. 5g/día.

- IV (perfus. de 15 min): dosis según peso del paciente:

Para evitar errores de dosis en recién nacidos y niños y confusión entre miligramos (mg) y mililitros (ml), se recomienda especificar el volumen deseado para la administración en mililitros. En recién nacidos y niños, se requerirán volúmenes muy pequeños. Con ≤ 10 kg no se perfundirá directamente desde el vial o la bolsa. El volumen de paracetamol a administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de ClNa al 0,9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos de 15 min. El intervalo mínimo entre cada administración de paracetamol IV debe ser de al menos 4 h y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 h. En I.R. grave: mín. intervalo entre dosis, 6 h. Con ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

Modo de administración

Comprimido bucodispersable: deshacer en la boca antes de ser tragado.

Granulado efervescente: disolver en un vaso de agua, tomar cuando cese el burbujeo.

Solución oral: puede tomarse diluida en agua, leche o zumo de frutas o bien directamente.

Polvo para solución oral: tomar disuelto en agua.

Granulado para solución oral: disolver en 1/2 vaso de agua fría y tomar inmediatamente.

Supositorio: introducir profundamente en el recto. Si está demasiado blando para utilizarlo, enfríelo en la nevera durante 30 min o bajo el chorro de agua fría antes de quitar la envoltura o, si fuera necesario después, para evitar su reblandecimiento. Debe usarse el supositorio completo. No fraccionar antes de su administración.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a paracetamol, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol). Insuficiencia hepatocelular grave. Hepatitis vírica. Antecedentes recientes de rectitis, anitís o rectorragias (solo para forma rectal).

Advertencias y precauciones

I.H., hepatitis aguda, concomitante con sustancias que afectan a la función hepática, deshidratación por abuso del alcohol y malnutrición crónica. Alcoholismo crónico; I.R.; insuf. cardíaca grave; afecciones pulmonares; anemia. Asmáticos sensibles al AAS (reacción cruzada). En alcohólicos o en caso de I.H.: no sobrepasar 2 g paracetamol/día. Niños < 3 años. Riesgo de reacciones graves en la piel, como pustulosis exantemática aguda

generalizada, s. de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, interrumpir ante el primer síntoma de erupción en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas. Vía IV, precaución en malnutrición crónica y deshidratación. Para prevenir casos de sobredosis con la administración IV se recomienda prescribir la dosis de paracetamol en mililitros.

En soluciones para perfusión: anomalías fetales por sobredosis.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en insuficiencia hepatocelular grave. Precaución en caso de I.H. no sobrepasar 2 g paracetamol/día e intervalo mín. entre dosis, 8 h. Uso ocasional aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos.

Insuficiencia renal

Precaución. Uso ocasional aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas aumenta el riesgo de aparición de efectos renales adversos. I.R.: Clcr < 10 ml/min: intervalo mín. entre tomas, 8 h; Clcr 10-15 ml/min, 6 h.

Interacciones

Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales.

Hepatotoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida.

Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsivantes.

Niveles plasmáticos disminuidos por: estrógenos.

Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina.

Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol.

Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina.

Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona.

Aclaramiento aumentado por: rifampicina.

Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol.

Lab: sangre: aumento de glucosa, teofilina y ác. úrico; reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. Orina: aumenta valores de metadrenalina y ác. úrico; falsos + en determinación de ác. 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol. Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida.

Embarazo

No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad.

Información de seguridad acutaluzada: No hay evidencia del uso prenatal de paracetamol y el impacto urogenital o alteraciones del neurodesarrollo del niño expuesto intaútero.

Lactancia

Compatible. Aunque se excreta en leche en pequeñas cantidades, no se ha detectado en la orina de lactantes. Puede utilizarse a dosis terapéuticas.

Reacciones adversas

Raras: malestar, nivel aumentado de transaminasas, hipotensión, hepatotoxicidad, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, hipoglucemia, piuria estéril.

Sobredosificación

El fallo hepático puede producir muerte. Antídoto, N-acetilcisteína: ads.: dosis de ataque: 150 mg/kg IV lenta, o diluidos en 200 ml de dextrosa 5% durante 15 min; mantenimiento: 50 mg/kg en 500 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 4 h, seguido de 100 mg/kg en 1.000 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 16 h. En niños, ajustar volumen de dextrosa 5% según edad y peso para evitar congestión vascular pulmonar. Interrumpir cuando los niveles hemáticos de paracetamol sean < 200 mcg/ml. Efectividad máx. del antídoto antes de 4 h desde la intoxicación; ineficaz a partir de 15 h.

Oral: administrar N-acetilcisteína antes de 10 h. Ads., inicial, 140 mg/kg + 17 dosis de 70 mg/kg, una cada 4 h. Diluir cada dosis al 5% en bebida de cola, zumo de naranja o agua.

En soluciones para perfusión: anomalías fetales por sobredosis (posible afectación fetal en el contexto de la sobre-dosis materna de paracetamol).

INDOLES

Indometacina (IM75, Indocid, Contumax, Indosmos, Agilex) (alta afinidad por COX1)

Mecanismo de acción

Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en tejidos periféricos.

Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide. Osteoartritis. Espondilitis anquilosante. Alteraciones musculoesqueléticas agudas (bursitis, tendinitis, sinovitis, etc.). Procesos inflamatorios consecutivos a intervenciones quirúrgicas. Gota aguda. Alivio del dolor y otros síntomas de la dismenorrea primaria.

Posología

Rectal: 50-100 mg/día. Oral. Formas no retard: recomendada: 50-200 mg/día (2-4 tomas). Procesos crónicos iniciar con 25 mg/8-12 h aumentar progresivamente; máx. 200 mg/día. Gota aguda: 50 mg/8 h. Procesos agudos: 25 mg/6-8 h. Dismenorrea primaria: 25 mg/8 h. Formas retard: 75 mg/día, máx. 75 mg/12 h.

Modo de administración

Vía oral. Administrar con alimentos, leche o un antiácido.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a indometacina y/o otros AINE; úlcera duodenal activa, historia de lesiones gástricas recurrentes; embarazo; lactancia; niños < 14 años. Además, historial reciente de proctitis (rectal).

Advertencias y precauciones

Ancianos, alteraciones psiquiátricas, epilepsia, enf. de Parkinson, alteración de coagulación o bajo tto. con anticoagulantes, I.R., I.H., insuf. cardíaca, procesos infecciosos (enmascara sus síntomas). En tto. crónicos controlar periódicamente el cuadro hemático y la función hepática, y en artritis reumatoide efectuar exámenes oftalmológicos regulares.

Insuficiencia hepática

Precaución. Tto. crónicos control de la función hepática.

Insuficiencia renal

Precaución.

Interacciones

Niveles plasmáticos disminuidos por: AAS.

Niveles plasmáticos aumentados por: probenecid, diflunisal.

Reduce hipotensión de: β -bloqueantes, diuréticos tiazídicos, furosemida, captopril

Embarazo

Los estudios en animales han registrado toxicidad y muerte materna, aumento de resorciones y malformaciones fetales. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, con el uso de indometacina en humanos durante la 27-34 semana de gestación se ha detectado diversos efectos adversos en el feto: en el sistema cardiovascular (cierre del ductus arteriosus, cambios miocárdicos degenerativos), plaquetas (sangrado), función renal (fallo renal con oligodramnios) y sistema GI (sangrado, perforación). También se ha detectado un caso aislado de focomegalia y agenesia del pene. No se recomienda su uso

durante el embarazo, salvo indicación explícita de cierre prematuro del ductus arterioso fetal (lo cual sólo tiene un carácter muy excepcional).

Lactancia

Evitar. Contraindicado. Se elimina por la leche.

Reacciones adversas

Cefalea, mareo, aturdimiento, depresión, vértigo y fatiga, náuseas, anorexia, vómitos, molestias epigástricas, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, ulceraciones en esófago, duodeno e intestino delgado, hemorragia gastrointestinal sin evidencia de úlcera y aumento del dolor abdominal en pacientes con colitis ulcerosa preexistente.

Acemetacina (Sportix, Analgel)

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis prostaglandinas y otros prostanoides por inhibición competitiva y reversible de ciclooxigenasa.

Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis, reumatismo de tejidos blandos.

Posología

Oral. 60 mg/8-24 h.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al AAS o indometacina, antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, I.R. grave, I.H. grave, niños < 14 años, lactancia.

Advertencias y precauciones

Inestabilidad psíquica, epilepsia, enf. infecciosas (enmascara síntomas), ancianos (más probable la aparición de efectos adversos).

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave.

Interacciones

Control regular con: anticoagulantes e hipoglucemiantes orales.

Embarazo

No se ha establecido la inocuidad en el embarazo.

Lactancia

Evitar. No existe experiencia.

Reacciones adversas

Cefaleas, sensación de mareo, trastornos gastrointestinales, escotoma centelleante, alteraciones pasajeras de agudeza visual, zumbido de oídos, sensación de fatiga, reacciones alérgicas cutáneas.

ARILACÉTICOS o FENILACÉTICOS

Diclofenac sódico (Voltarén) oral e i.m · Diclofenac potásico (Cataflam)

Mecanismo de acción

Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas.

Indicaciones terapéuticas y Posología

Artritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoyética, artrosis, espondiloartritis, reumatismo extraarticular, tto. sintomático del ataque agudo de gota, de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas ads.: oral: 50 mg/8-12 h antes de las comidas; máx. 150 mg/día. Retard: 75-150 mg/día. Rectal: 100 mg/día, al acostarse. IM: 75 mg/día (excepcionalmente 75 mg/12 h el 1 er día en casos graves).

- Tto. sintomático del dolor asociado a cólico renal, dolor musculoesquelético, ads.: rectal: 100 mg/día. IM: 75 mg/día.
- Tto. sintomático del dolor agudo intenso asociado a dolor lumbar, dolores postoperatorios y postraumáticos, ads.: IM: 75 mg/día.
- Tto. sintomático de dolores leves a moderados (dolor de cabeza, dentales, menstruales, musculares o de espalda): oral. Ads. y niños > 14 años: 25 mg seguido de 12,5 ó 25 mg/4-6 h; máx.: 75 mg/día. Duración del tto. para el alivio del dolor: 5 días y para estados febriles: 3 días.

Rectal: si es necesario dosis más altas, complementar con 50 mg vía oral.

IM: máx. 2 días, continuar tto. con vía oral o rectal.

- Dismenorrea 1 aria : oral y rectal: inicial: 50-100 mg/día, ajustar individualmente hasta 200 mg/día.

Modo de administración

Vía oral. Administrar preferentemente antes de las comidas. Ingerir enteros con algo de líquido, sin masticar.

Vía rectal: Se recomienda poner los supositorios después de la evacuación fecal.

Vía parenteral: solución inyectable se administra por vía intramuscular por inyección intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a diclofenaco; cuando la administración de AAS u otros AINE haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda; enf. de Crohn activa; colitis ulcerosa activa; I.R. grave; I.H.a grave; desórdenes de la coagulación; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con ttos. anteriores con AINE; úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa; ICC establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enf. arterial periférica y/o enf. cerebrovascular; tercer trimestre de la gestación; proctitis (rectal).

Advertencias y precauciones

I.R. leve a moderada, I.H. leve a moderada, ancianos, porfiria, antecedentes de colitis ulcerosa o enf. de Crohn, antecedentes de HTA y/o insuf. cardiaca, uso concomitante de corticoides orales y antidepresivos ISRS. En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (pólipos nasales), enf. pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (rinitis alérgica) son más frecuentes exacerbaciones de asma, edema de Quincke o urticaria. Con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, HTA, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), valorar beneficio/ riesgo. No utilizar en enfermos con patología cardiovascular grave como insuf. cardiaca, cardiopatía isquémica, enf. arterial periférica o enf. cerebrovascular. Riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es > a dosis crecientes de AINE. En tto. prolongado riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (IAM o ictus). Pueden aparecer reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco cuando no ha habido exposición previa al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio.; enmascarar signos y síntomas de una infección y alterar la fertilidad femenina. Evitar uso concomitante con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Control hepático, renal y recuentos hemáticos. No recomendado en < 14 años. Utilizar dosis más baja posible y duración de tto. más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo al objetivo terapéutico establecido. Concomitante con anticoagulantes, podría aumentar el riesgo de hemorragia. Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Vigilancia estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. severa. Precaución en I.H. leve a moderada, puede producir elevaciones de enzimas hepáticos; tto. prolongado controlar la función hepática.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. severa. Precaución en I.R. leve a moderada, control de la función renal.

Interacciones

- Aumenta concentración plasmática de: litio y digoxina.
- Aumenta acción y toxicidad de: metotrexato.
- Aumenta nefrotoxicidad de: ciclosporina.
- Disminuye acción de: diuréticos o fármacos antihipertensivos como betabloqueantes, IECA
- Disminuye eficacia de: isradipino, verapamilo.
- Eficacia reducida por: colestiramina, colestipol.
- Estrecha vigilancia con: anticoagulantes.
- Aumenta frecuencia de aparición de efectos adversos con AINE por vía sistémica.
- Potencia toxicidad de: misoprostol y corticoides.
- Concentración plasmáticas aumentada por: inhibidores potentes de CYP2C9 (sulfinpirazona y voriconazol).
- Concentraciones plasmáticas disminuidas con: inductores de CYP2C9 (como rifampicina).
- Aumenta exposición de: fenitoína (monitorizar niveles plasmáticos).

Embarazo

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si se utiliza en una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar); disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis; posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas; inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Por tanto no deberá administrarse durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

Reacciones adversas

Cefalea, mareo; vértigo; náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia; erupción; colitis isquémica; irritación en el lugar de aplicación (rectal); reacción, dolor y induración en el lugar de iny. (IM), seguimiento estricto de las instrucciones para la administración IM para evitar reacciones adversas como debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el lugar de inyección. Lab: aumento de transaminasas séricas.

PIRROLACÉTICO

Ketorolac (Dolten) (emparentado con indoles y propiónicos)

Mecanismo de acción

Inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, y por tanto la síntesis de prostaglandinas. A dosis analgésicas, efecto antiinflamatorio menor que el de otros AINE.

Indicaciones terapéuticas

Inyectable: tto. a corto plazo del dolor moderado o severo en postoperatorio y dolor causado por cólico nefrítico. Oral: tto. a corto plazo del dolor leve o moderado en postoperatorio.

Posología

IM (lenta y profunda en el músculo) o IV. Inicial: 10 mg seguidos de 10-30 mg/4-6 h, según necesidad para controlar el dolor; en caso de dolor muy intenso iniciar con 30 mg. Cólico nefrítico dosis única de 30 mg.

Dosis máx. ads.: 90 mg. Ancianos: 60 mg. Duración total del tto. no > 2 días.

Oral: 10 mg/4-6 h, máx. 40 mg/día. Duración total del tto. no > 7 días.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ketorolaco trometamol u otros AINE (posibilidad de sensibilidad cruzada con AAS y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas); úlcera péptica activa; antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal; síndrome completo o parcial de pólipos nasales, angioedema o broncoespasmo; asma; insuf. cardíaca grave; I.R. moderada a severa; hipovolemia o deshidratación; diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación, hemorragia cerebral; intervenciones quirúrgicas con alto riesgo hemorrágico o hemostasis incompleta; no debe utilizarse asociado con otros AINE ni con AAS, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; terapia anticoagulante con dicumarínicos o con heparina a dosis plenas; uso concomitante con: probenecid, sales de litio, pentoxifilina (riesgo de sangrado gastrointestinal); embarazo, parto o lactancia; niños < 16 años; profilaxis analgésica antes o durante la intervención quirúrgica.

Advertencias y precauciones

Ancianos, I.H. (elevación transitoria de parámetros hepáticos), antecedentes de enf. inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enf. de Crohn), I.R. leve (½ dosis sin superar los 60 mg/día), descompensación cardiaca, HTA o patología similar (produce retención hídrica y edema), administración simultánea con metotrexato (potencia su toxicidad). Riesgo de toxicidad gastrointestinal grave (irritación gastrointestinal, sangrado, ulceración y perforación) en particular ancianos o delimitados. Ketorolaco inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría, precaución tto. con anticoagulantes dicumarínicos o heparina. Monitorizar función renal y hepática. Riesgo de reacción cutánea al inicio del tto. y reacciones anafilácticas (broncoespasmo, rubor, rash, hipotensión, edema laríngeo y angioedema). Puede afectar la fertilidad femenina.

Insuficiencia hepática

Precaución en I.H. pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, elevaciones significativas de la SGOT y SGPT. Evidencia clínica o manifestaciones sistémicas indicativas de disfunción hepática, suspender tto.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. moderada-severa. Precaución en I.R. con creatinina sérica = 170-442 micromol/l, administrar mitad de dosis recomendada, sin superar 60 mg/día, con determinaciones periódicas de las pruebas de función renal.

Interacciones

Disminuye acción de: furosemida (formulación parenteral).

Embarazo

Contraindicado.

Lactancia

Evitar. Contraindicado.

Reacciones adversas

Irritación gastrointestinal, sangrado, ulceración y perforación, dispepsia, náusea, diarrea, somnolencia, cefalea, vértigos, sudoración, vértigo, retención hídrica y edema.

Tolmetina (Safitex) puede producir hipersensibilidad grave

Mecanismo de acción

Antiinflamatorio no esteroideo. Antirreumático. Inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel del ácido araquidónico

Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide. Tto. de las enfermedades inflamatorias agudas y de las enfermedades reumáticas crónicas, incluida la espondilitis anquilosante.

Posología

Oral. Ads.: 800-1.200 mg/día. Niños > 2 años: inicial: 20 mg/kg/día, mantenimiento: 15-30 mg/kg/día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tolmetina o a otros AINE; pacientes que padezcan o hayan padecido: asma, rinitis, urticaria, relacionados con ttos. anteriores con AINE, úlcera péptica activa, embarazo.

Advertencias y precauciones

I.R., trastornos cardiocirculatorios graves.

Insuficiencia renal

Precaución.

Embarazo

Contraindicado.

Lactancia

Los posibles efectos en el lactante no se conocen La Academia Americana de Pediatría lo considera compatible con la lactancia.

Reacciones adversas

Gastritis, náuseas, edema.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIONICO

- **Ibuprofeno (Ibupirac, Drusel) oral e i.m.**

Mecanismo de acción

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico.

Indicaciones terapéuticas

- vía oral: artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos. Alteraciones musculoesqueléticas y traumáticas con dolor e inflamación. Tto. sintomático del dolor leve o moderado (dolor de origen dental, dolor posquirúrgico, dolor de cabeza, migraña). Dismenorrea primaria. Cuadros febriles.

- Vía IV: tto. sintomático a corto plazo del dolor moderado y la fiebre, cuando la administración por vía IV está clínicamente justificada no siendo posibles otras vías de administración.

Posología

Oral.

- Ads:
 - Procesos dolorosos de intensidad leve-moderada y cuadros febriles: 200-400 mg/4-6 h ó 400 mg/6-8 h; máx. 1200 mg/día ó 600 mg/6-8 h; máx. 2400 mg/día.
 - Artritis reumatoide: 1200-1800 mg/día; mantenimiento: 800-1200 mg/día; máx. 2400 mg/día.
 - Dismenorrea 1 aria : 400 mg hasta alivio del dolor; máx. 1200 mg/día.
- Comp. Retard "600": 600 mg/12 h; ads. máx. 2400 mg/día. Adolescentes 12-18 años: 1600 mg/día.
- Comp. Liberación prolongada "800": ads. y niños a partir de 12 años: 1600 mg/día (dosis única). En situaciones graves o agudas: 2400 mg/día (800 mg/mañana y 1600 mg/tarde).
- Niños:
 - Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados y cuadros febriles: 3 meses-12 años: 20-30 mg/kg/día en 3-4 tomas, el intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 h.
 - Artritis reumatoide juvenil: máx. 40 mg/kg/día.
- I.R. leve-moderada y/o I.H. leve-moderada, reducir dosis.
- IV.
- Ads.:
 - Tto. de dolor moderado y fiebre: dosis diaria recomendada: 1200-1600 mg en dosis múltiples. 400-600 mg/6-8 h según sea necesario, no exceder de la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples. Utilizar la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible según las necesidades de cada paciente.

Modo de administración

- Vía oral. Administrar con comidas o con leche especialmente si se notan molestias digestivas.
- Vía IV: administrar como una perfus. IV durante 30 min.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ibuprofeno o a otros AINE; historial de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria asociada con el consumo de AAS u otros AINEs; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con ttos. anteriores con AINE, úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (2 o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados), o antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente; enf. inflamatoria intestinal activa; I.R. grave; I.H. grave; insuf. cardíaca grave; diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación; tercer trimestre de la gestación; hemorragias cerebrovasculares u otras hemorragias activas, trastornos coronarios; deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos). Además por vía IV: dolor perioperatorio por cirugía de ajuste del injerto de bypass de arteria coronaria.

Advertencias y precauciones

I.H. leve-moderada (reducir dosis inicial), I.R. leve-moderada (reducir dosis inicial), ancianos, niños con deshidratación grave. Antecedentes de: colitis ulcerosa, enf. de Crohn, HTA y/o insuf. cardíaca, asma bronquial, reacciones alérgicas, trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enf. mixta del tejido conectivo. Riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, con antecedentes de úlcera y ancianos. Concomitante con anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios del tipo AAS, corticoides orales y ISRS ya que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal. Valorar riesgo/beneficio en: HTA, ICC, enf. coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enf. cerebrovascular, porfiria intermitente aguda. En tto. de larga duración (principalmente si se requieren dosis altas) con factores de riesgo cardiovascular conocidos (HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), con patología cardíaca grave como insuf. cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enf. arterial periférica o enf. cerebrovascular, evitar dosis de 2400 mg/día o superiores; ya que se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial. Puede enmascarar síntomas de infecciones (evitar en caso de varicela). Control en sometidos a cirugía mayor. Control renal, hepático y hematológico. Riesgo de reacciones cutáneas graves al inicio del tto. Se han notificado casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). El tratamiento con ibuprofeno debe interrumpirse inmediatamente tras la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Utilizar dosis mín. eficaz durante el tiempo más corto posible para minimizar las reacciones adversas. Puede alterar la fertilidad femenina afectando a la ovulación. Por vía IV además: control al comienzo de la perfus., por posibles reacciones anafilácticas/hipersensibilidad. Niños, seguridad no establecida.

Interacciones

Incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia con: AINES, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios del tipo AAS, corticoides orales y ISRS.

- Reduce eficacia de: furosemida, diuréticos tiazídicos.
- Reduce efecto hipotensor de: β -bloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II.
- Riesgo de hiperpotasemia con: diuréticos ahorradores de potasio.
- Reduce efecto de: mifepristona.
- Aumenta niveles plasmáticos de: digoxina, fenitoína y litio.
- Aumenta toxicidad de: metotrexato, hidantoínas, sulfamidas, baclofeno.
- Potencia lesiones gastrointestinales con: salicilatos, fenilbutazona, indometacina y otros AINE.
- Aumenta efecto de: hipoglucemiantes orales e insulina.
- Efecto aditivo en la inhibición plaquetaria con: ticlopidina.
- Aumenta riesgo de hematotoxicidad de: zidovudina.
- Potencia tiempo de sangrado de: anticoagulantes.
- Aumenta riesgo de nefrotoxicidad con: tacrolimús, ciclosporina.
- Riesgo aumentado de hemorragia y úlcera gastrointestinal con: corticosteroides, bifosfonatos o oxipentifilina, inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.
- Riesgo de hemorragia con: ginkgo biloba, trombolíticos.
- Concentraciones plasmáticas aumentadas por: probenecid y sulfonpirazona.
- Efecto disminuido por: resinas de intercambio iónico (colestiramina).
- Potencia toxicidad de: tacrina.
- Potencia el efecto nefrotóxico de: aminoglucósidos

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario.

Tercer trimestre de la gestación: Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.

- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

El ibuprofeno y sus metabolitos pasan en bajas concentraciones a la leche materna. Hasta la fecha no se conocen efectos dañinos en niños, por lo que en general no es necesario interrumpir la lactancia con leche materna durante un tratamiento corto con la dosis recomendada para dolor y fiebre.

Reacciones adversas

úlceras pépticas, perforación y hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y enf. de Crohn; fatiga o somnolencia, dolor de cabeza, mareos; vértigo; erupción cutánea; dolor y sensación de quemazón en el lugar de iny.

- Ketoprofeno (Lertus, Alreumun, Helenil, Profenid, Orudis)

Mecanismo de acción

Inhibe la ciclooxigenasa, que cataliza la formación de precursores de prostaglandina a partir del ácido araquidónico.

Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide. Artrosis. Espondilitis anquilosante. Episodio agudo de gota. Cuadros dolorosos asociados a inflamación (dolor dental, traumatismos, dolor post-quirúrgico odontológico). Iny.: tto. de ataques de cuadros agudos con predominio del dolor.

Posología

Ads. Oral: 50 mg/8-12 h, máx. 200 mg/día. Comp. liberación prolongada: 200 mg/día. IM: 100-200 mg/día (5-15 días), obtenida respuesta, pasar vía oral.

Modo de administración

Vía oral. Administrar durante o al final de una de las principales comidas.

Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, agudizaciones del asma, rinitis, urticaria o cualquier otro tipo de reacción alérgica a ketoprofeno, AAS u otro AINE); úlcera péptica activa (antecedentes de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación);

predisposición hemorrágica; I.H. grave; I.R. grave; 3 er trimestre de gestación; insuf. cardiaca grave. Además en sol. iny.: casos de sangrado cerebrovascular o cualquier otro sangrado activo; trastornos hemostáticos o en tratamiento con anticoagulantes.

Advertencias y precauciones

I.H., I.R. y ancianos (mantener mín. dosis efectiva); antecedentes de colitis ulcerosa, enf. de Crohn (exacerban dichas patologías); antecedentes de HTA y/o insuf. cardiaca. Riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera y ancianos. Valorar riesgo/beneficio en: HTA, ICC, enf. coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enf. cerebrovascular, valorar también en tto. de larga duración con factores de riesgo cardiovascular conocidos (HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Riesgo de reacciones cutáneas al inicio del tto. Enmascara síntomas de infecciones. Control renal y hepático. Interrumpir si aparecen alteraciones visuales. Altera la fertilidad femenina. No recomendado en niños < 15 años.

Interacciones

- Aumenta riesgo ulcerogénico y hemorrágico digestivo con: salicilatos, AINE, antiagregantes plaquetarios, corticoides, ISRS.
- Aumenta efecto anticoagulante de: anticoagulantes dicumarínicos.
- Incrementa riesgo de hemorragia con: pentoxifilina, trombolíticos.
- Potencia toxicidad de: litio, metotrexato.
- Riesgo de fallo renal con: diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de angiotensina II.
- Reduce efecto antihipertensor de: β -bloqueantes, IECA, diuréticos.
- Aclaramiento plasmático reducido por: probenecid.
- Efectos nefrotóxicos aditivos con: ciclosporina, tacrolimús.
- Riesgo incrementado de efectos tóxicos sobre eritrocitos con: zidovudina.

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza en una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Evitar. Se desconoce si se excreta en la leche materna. No se recomienda durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

Dispepsia, náusea, dolor abdominal, vómitos.

- **Naproxeno (Alidase, Pirval) Útil en dismenorrea y odontalgias)**

Mecanismo de acción

Inhibe la prostaglandina sintetasa.

Indicaciones terapéuticas

Tto. sintomático del dolor leve-moderado. Estados febriles. Artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoporosis, episodios agudos de gota, espondilitis anquilosante, síndromes reumatoides, dismenorrea, alteraciones musculoesqueléticas con dolor e inflamación. Tto. sintomático de crisis agudas de migraña. Menorragia 1 aria o 2 aria a un dispositivo intrauterino.

Posología

Oral:

- Artritis reumatoide, osteoporosis, artrosis, espondilitis anquilosante: inicial: 250-500 mg/12 h, ó 500-1.000 mg/día (dosis única/noche), ó 550/12 h ó 550-

1100 mg (dosis única); mantenimiento: 500-1.000 mg/día. Con dolor severo, rigidez matutina y previamente tratado con otro AINE: iniciar con 750-1.000 mg/día.

- Gota aguda: iniciar con 750 mg, a las 8 h 500 mg; seguir con 250 mg/8 h hasta remisión, ó 825 mg, seguida de 275 mg/8 h hasta que el ataque haya remitido.
- Dismenorrea: iniciar con 500-550 mg seguir con 250-275 mg/6-8 h.
- Alteraciones musculoesqueléticas inflamatorias agudas: iniciar con 500 mg, seguir con 250 mg/6-8 h; máx. 1.250 mg/día.
- Dolor leve-moderado, fiebre: 200 mg/8-12 h o iniciar con 400 mg y 200 mg a las 12 h si fuese necesario.
- Crisis agudas de migraña: 825 mg al 1 er síntoma, y ½ h después 275 mg.
- Menorragia 1 aria o 2 aria a un dispositivo intrauterino: 825-1375 mg/día en dos tomas 1 er día de menstruación, seguir 4 días siguientes con 550-1.100 mg/día.
- Niños, artritis reumatoide juvenil: 10 mg/kg/día a intervalos de 12 h.
- I.R., insuf. cardiaca, I.H., reducir dosis.

Modo de administración

Vía oral. Administrar enteros, con leche o comida, especialmente si se notan molestias digestivas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a naproxeno, antecedentes de reacciones alérgicas graves al AAS o a otros AINEs. Historial de o con asma, rinitis, urticarias, pólipos nasales, angioedema, colitis ulcerosa. I.H grave, I.R. grave. Niños < 2 años. Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tto. anteriores con AINEs. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados). Insuf. Cardiaca grave. Tercer trimestre de la gestación.

Advertencias y precauciones

I.H., I.R. y ancianos (mantener mín. dosis efectiva); antecedentes de colitis ulcerosa, enf. de Crohn (exacerban dichas patologías); antecedentes de HTA y/o insuf. cardiaca. Riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera y ancianos. Valorar riesgo/beneficio en: HTA, ICC, enf. coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enf. cerebrovascular, valorar también en tto. de larga duración con factores de riesgo cardiovascular conocidos (HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Riesgo de reacciones cutáneas al inicio del tto. Enmascara síntomas de infecciones. Control renal, hepático y hematológico. Interrumpir si aparecen alteraciones visuales. Altera la fertilidad femenina. Riesgo de reacciones anafilácticas (sin exposición previa o con historial de angioedema, asma, rinitis, pólipos nasales, asma, urticaria).

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Precaución en I.H.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave. Precaución en I.R.

- **Interacciones**
- Potencia toxicidad de: metotrexato.
- Inhibe efecto natriurético de: furosemida.
- Reduce efecto antihipertensor de: β -bloqueantes.
- Aumenta concentraciones plasmáticas de: litio, hidantoínas, anticoagulantes, sulfonamidas, digoxina.
- Aumenta riesgo de I.R. con: IECA.
- Concentración plasmática aumentada por: probenecid.
- Riesgo de sangrado gastrointestinal con: inhibidores selectivos de la COX-2 e ISRS.

Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno con AAS durante más de un día consecutivo, puede inhibir el efecto antiplaquetario del AAS a bajas dosis y esta inhibición puede persistir durante varios días después de finalizar el tto con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida.

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación: la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza en una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Además, puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Lactancia

Evitar. Se excreta en la leche materna aproximadamente 1%. No se recomienda durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

Oral: úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, dolor epigástrico, cefaleas, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn; edema periférico moderado, HTA, zumbido de oídos, vértigo, somnolencia. Rectal: tenesmo, proctitis, hemorragia vaginal o sensación de molestia, dolor, ardor o picor.

OXICAMES

- **Piroxicam (afinidad in vitro alta por COX1) (Pironal, Oxa, Feldene, Solocalm, Truxa, Axis, Piroalgin, Piroxicam)**

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de prostaglandinas.

Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Debido a su perfil de seguridad, no es una opción de 1 era línea en la indicación de un antiinflamatorio no esteroideo.

Posología

Oral, rectal, IM. Ads.: 20 mg/día. Revisar en 14 días el beneficio y la tolerabilidad del tto.

Contraindicaciones

Antecedente de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal. Antecedentes de alteraciones gastrointestinales que predispongan a padecer trastornos hemorrágicos como colitis ulcerosa, enf. de Crohn, cánceres gastrointestinales o diverticulitis. Úlcera péptica activa, trastorno inflamatorio gastrointestinal o hemorragia gastrointestinal. Uso concomitante con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 y AAS a dosis analgésicas, y con anticoagulantes. Antecedentes de alergia grave a fármacos, en especial reacciones cutáneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o

necrólisis epidérmica tóxica. Hipersensibilidad y antecedentes de reacciones cutáneas a piroxicam, AINE u otros fármacos. Insuf. cardíaca grave. Disfunción hepática grave. Disfunción renal grave. Diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación. Embarazo (3 er trimestre).

Advertencias y precauciones

Pacientes con factores de riesgo de padecer eventos gastrointestinales graves, HTA, ICC, enf. coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enf. cerebrovascular no controladas y/o tto. de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos: valorar la relación beneficio-riesgo. Ancianos, mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales, evitar en > 80 años. Mayor riesgo de reacciones cutáneas graves (sobre todo al inicio del tto.), en comparación con otros AINE (no oxicam), si aparece erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad, interrumpirlo; así como en caso de aumentos importantes de SGOT y SGPT. Precaución en asmáticos en los que no se conoce la exposición y tolerancia al AAS y/o AINE, pueden producirse reacciones alérgicas; I.R. leve, I.H. leve. No recomendado en niños (falta de estudios).

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Precaución en I.H. leve-moderada aunque no se observan diferencias en el perfil farmacocinético.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave. Precaución en I.R. leve-moderada, reducir dosis inicial.

Interacciones

- Riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal aumentado por: corticosteroides.
- Riesgo de sangrado gastrointestinal aumentado por: ISRS, antiagregantes plaquetarios.
- Potencia efecto de: anticoagulantes como warfarina.
- Incrementa niveles plasmáticos de: litio.
- Potencia efecto hipoglucemiante de: sulfonilureas.
- Aumenta toxicidad de: metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- Aumenta niveles de: metotrexato administrado a dosis < 15 mg/semana, vigilar estrechamente valores hemáticos.
- Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad de: ciclosporina, tacrolimús.
- Reduce la eficacia de: IECA, ARA II, β -bloqueantes, diuréticos.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de

la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, no se debe administrar a no ser que se considere estrictamente necesario.

Durante el tercer trimestre de la gestación, puede exponer al feto a: toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar); disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis; posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas; inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

No es recomendable la utilización de piroxicam durante el periodo de lactancia porque este fármaco pasa a la leche materna en concentraciones próximas al 1% de las alcanzadas en sangre materna y puede producir efectos adversos en el lactante.

Reacciones adversas

Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, molestias epigástricas, molestias abdominales, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enf. de Crohn; anorexia; insomnio; cefaleas; edema, hipertensión e insuf. cardíaca.

- **Meloxicam (Mobic) (Inhibición selectiva COX2)**

Mecanismo de acción

Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

Indicaciones terapéuticas y Posología

- No sobrepasar 15 mg/día. Utilizar dosis efectiva más baja y durante menos tiempo posible y reevaluar periódicamente.
- Tto. sintomático de corta duración de las crisis agudas de osteoartrosis: oral: 7,5 mg/día. Si no hay mejoría, aumentar a 15 mg/día.
- Tto. sintomático a largo plazo de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante: oral: 15 mg/día.
- Ancianos y dializados con I.R. grave: 7,5 mg/día. No administrar a niños < 16 años (oral) y < 18 años (IM).

Modo de administración

- Comprimidos: administrar en una sola toma, con agua u otro líquido, durante una comida.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a meloxicam o a AINE, AAS. No administrar con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de AAS u otros AINE; 3 er trimestre de embarazo; niños y adolescentes < 16 años; antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con un tto. previo con AINE; úlcera/hemorragia péptica activa o antecedentes de úlcera/hemorragia péptica recurrente (2 o más episodios distintos confirmados de úlcera o hemorragia); I.H. grave; I.R. grave no dializada; hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos; insuf. cardíaca grave.

Advertencias y precauciones

Antecedentes de esofagitis, gastritis, úlcera péptica, colitis ulcerosa y/o enf. de Crohn; con síntomas gastrointestinales; insuf. cardíaca o HTA (induce a retención de Na, K y agua), monitorizar al inicio del tto.; enf. infecciosa (enmascara síntomas); en ancianos efectos adversos, en especial los renales y digestivos, son peor tolerados. Existe riesgo de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, incremento de transaminasas séricas, bilirrubina sérica u otros parámetros hepáticos, creatinina sérica y BUN también de hiperpotasemia, que puede verse favorecida por la diabetes, monitorizar niveles de K. Controlar diuresis y función renal, al iniciar tto. o al aumentar dosis en: ancianos, ttos. concomitantes con IECA, antagonistas de la angiotensina II, diuréticos, hipovolemia, ICC, I.R., síndrome nefrótico, nefropatía lúpica e I.H. grave. Advertencias y precauciones En mujeres con intención de concebir o sometidas a pruebas de infertilidad. Suspender si aparece hemorragia gastrointestinal o úlcera. Si el efecto terapéutico es insuficiente, no exceder de la dosis máx. permitida ni añadir otro AINE.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave no dializada. Precaución en I.R., controlar diuresis y función renal al iniciar tto. y al aumentar la dosis.

Interacciones

- Efecto sinérgico con: otros AINE, incluyendo AAS > 3 g/día.
- Riesgo aumentado de hemorragia con: anticoagulantes orales, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios.
- Reduce el efecto de: diuréticos y otros antihipertensivos.
- Disminuye efecto antihipertensivo de: β -bloqueantes.
- Aumenta nefrotoxicidad de: ciclosporina, tacrolimús.
- Disminuye eficacia de: dispositivos intrauterinos.
- Incrementa toxicidad de: litio, metotrexato (> de 15 mg/semana, no recomendable, dosis inferiores monitorizar el hemograma y la función renal).
- Eliminación acelerada por: colestiramina.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo embriofetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en estadios tempranos del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado producir un aumento en las pérdidas pre- y post- implantación y en la letalidad embriofetal. Adicionalmente, se ha notificado un aumento de las incidencias de malformaciones varias, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis. No se debe administrar meloxicam durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la mujer intenta quedarse embarazada o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar); disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis; y la madre y el neonato, al final del embarazo, a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

El uso de meloxicam al igual que ocurre con cualquier inhibidor conocido de la síntesis de cicloxigenasa/prostaglandinas puede afectar la fertilidad y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir, o sometidas a pruebas de infertilidad, debería considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

Lactancia

Aunque no existe experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINE pasan a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la administración en mujeres que están dando el pecho.

Reacciones adversas

Dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea; cefaleas; pancreatitis (frecuencia no conocida)

COXIBS

- **Celecoxib(celebrex)**

Mecanismo de acción:

Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica (200-400 mg/día) y que se administra por vía oral.

Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tto. de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

Posología

Oral. Ads. y ancianos: Artrosis y espondilitis anquilosante : 200 mg/24 h ó 100 mg/12 h. Artritis reumatoide: 100 mg/12 h. Se puede incrementar a 200 mg/12 h (artrosis y artritis reumatoide) y a 400 mg/día en 1 o en 2 tomas (espondilitis anquilosante). Si tras 2 sem, no hay incremento del beneficio terapéutico, considerar otras alternativas. Dosis máx.: 400 mg/día para todas las indicaciones. I.H. moderada establecida iniciar con ½ dosis recomendada. No indicado en niños.

Modo de administración

Vía oral. Administrar con o sin alimentos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al celecoxib, a las sulfamidas; ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal; pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar AAS u otros AINE, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2; embarazo y mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción; lactancia; disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/L o Child-Pugh >10); pacientes con un Clcr estimado < 30 ml/min; enf. inflamatoria intestinal; ICC (clases funcionales II-IV según la NYHA); cardiopatía isquémica, enf. arterial periférica y/o enf. cerebrovascular establecida.

Advertencias y precauciones

I.R. y/o I.H. leve o moderada; ancianos; pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, con metabolización lenta por el CYP2C9, que reciban otro tipo de AINE o AAS (incluso a dosis bajas); antecedentes de enf. digestiva (úlceras y hemorragia digestiva), antecedentes de insuf. cardíaca, disfunción ventricular izda. o HTA, edema preexistente, tto. con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia. No es

sustitutivo del AAS para la profilaxis de enf. tromboembólicas cardiovasculares, no interrumpir los tto. antiagregantes.

Pacientes con riesgo cardiovascular (HTA, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), valorar riesgo/beneficio. Utilizar dosis diaria efectiva más baja y duración de tto. lo más corta posible y reevaluar periódicamente la respuesta, especialmente en artrosis. Si durante el tto., hay deterioro de la función renal y/o hepática suspenderlo, así como si aparece erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Advertencias y precauciones cuando se asocie con warfarina y otros anticoagulantes orales. Enmascara la fiebre y otros signos de inflamación. Evitar uso concomitante con un AINE diferente de AAS.

Insuficiencia hepática

Contraindicada en I.H. grave (albúmina sérica < 25 g/l o Child-Pugh >10). Precaución I.H. leve-moderada establecida (albúmina sérica de 25 a 35 g/l), el tto. debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave (Clcr < 30 ml/min). Precaución en I.R. leve-moderada.

Interacciones

- Aumenta efecto nefrotóxico de: ciclosporina y tacrolimús.
- Aumenta concentraciones plasmáticas de: fármacos metabolizados por CYP2D6 (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, neurolépticos, antiarrítmicos, etc.).
- Potencia toxicidad de: litio.
- Reduce efecto de: diuréticos y antihipertensivos.
- Acción y toxicidad potenciada por: fluconazol.
- Concentraciones plasmáticas reducidas por: rifampicina, carbamazepina y barbitúricos.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos a celecoxib. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad durante la reproducción incluyendo malformaciones. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse. Celecoxib, como otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir inercia uterina y cierre prematuro de ductus arteriosus durante el último trimestre del embarazo. Celecoxib está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Los estudios convencionales de toxicidad embriofetal dieron como resultado la aparición de casos, que eran dependientes de dosis, de hernia diafragmática en fetos de rata y de malformaciones cardiovasculares en fetos de conejo a exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 veces en (rata) y 3 veces (conejo) la dosis diaria máxima recomendada

en humanos (400 mg). También se observó la aparición de hernia diafragmática en un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, que incluyó la exposición durante el periodo organogénico. En este último estudio, la exposición sistémica mínima a la que se produjo esta anomalía en algún animal, tiene un margen estimado de 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. En animales, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas pre y postimplantación. Se trata de efectos esperados como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Lactancia

No hay estudios sobre la excreción de celecoxib en leche humana. Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones parecidas a las del plasma.

Reacciones adversas

Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario; empeoramiento de la alergia; insomnio; mareo, hipertensión; IAM; HTA; faringitis, rinitis, tos, disnea; dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómito, disfagia; erupción, prurito; síntomas de tipo

- **Etoricoxib (Arcoxia, Arcolex)**

Mecanismo de acción

Inhibidor selectivo por vía oral de ciclooxigenasa-2.

Indicaciones terapéuticas y Posología

Oral. Ads. y adolescentes > 16 años

- Artrosis: 30-60 mg/día. No superar los 60 mg/día
- Artritis reumatoide y espondilitis anquilosante : 60 mg/día; si el alivio de los síntomas es insuficiente incrementar la dosis a 90 mg/día, una vez se establezca ajuste descendente de la dosis a 60 mg/día. No superar los 90 mg/día.
- Dolor y signos de inflamación asociados a artritis gotosa aguda: 120 mg/día; máx. 8 días. No superar 120 mg/día
- Dolor postoperatorio tras cirugía dental: 90 mg/día, máx. 3 días.No superar los 90 mg/día Algunos pacientes pueden necesitar analgesia postoperatoria adicional.
- I.H. leve: no superar 60 mg/día; I.H. moderada: no superar 60 mg cada 2 días o 30 mg una vez al día.

Modo de administración

Vía oral. Administrar con o sin alimentos. La aparición del efecto puede ser más rápida si se administra sin alimentos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a etoricoxib; úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa; broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria, o reacciones alérgicas después de tomar AAS o AINE, incluyendo inhibidores de la COX-2; embarazo y lactancia; I.H. grave; I.R. con Clcr <30 ml/min; niños y adolescentes <16 años; enf. inflamatoria intestinal; ICC (NYHA II-IV); HTA elevada y no controlada; cardiopatía isquémica, enf. arterial periférica y/o enf. cerebrovascular establecidas.

Advertencias y precauciones

I.H.; I.R.; ancianos; antecedentes de úlceras o hemorragia gastrointestinal; deshidratación (rehidratar antes de comenzar el tto.); antecedentes de insuf. cardiaca, disfunción ventricular izda.; antecedentes de HTA, IAM, ACV (aumentan con la dosis y duración de tto). Riesgo de acontecimientos cardiovasculares (HTA, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo). Riesgo de retención de líquidos, edema, ICC. Puede enmascarar la fiebre y signos de inflamación. Utilizar la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Monitorización renal, hepática y cardiaca. Control de tensión arterial periódicamente. Precaución uso concomitante con warfarina u otros anticoagulantes orales. No recomendado en mujeres que intenten concebir. No recomendado concomitancia con dosis de AAS > a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINE.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Precaución en I.H. leve: no superar 60 mg/día; I.H. moderada: no superar 60 mg cada 2 días o 30 mg una vez al día. Monitorizar función hepática.

Insuficiencia renal

Contraindicado en I.R. grave (Clcr < 30 ml/min). Monitorizar función renal.

Interacciones

- Disminuye efecto de: diuréticos e IECA.
- Aumenta toxicidad de: litio, metotrexato.
- Aumenta concentraciones séricas de: etinilestradiol.
- Concentración plasmática disminuida por: rifampicina.

Precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales, monitorizar minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tto. con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre

premature del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Reacciones adversas

Edema/retención de líquidos; mareos, cefalea; palpitaciones, arritmia; HTA; broncoespasmo; dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal; equimosis; aumento de ALT y AST; osteítis alveolar.

INOTROPICOS

La aplicabilidad de los agentes inotrópicos cardiacos durante el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo, puede verse modulada por cambios en la biotransformación hepática, en la depuración renal, en el balance hidro-electrolítico y por las interacciones medicamentosas. Los principales grupos de medicamentos inotrópicos de uso actual en el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo son: las aminas adrenérgicas, los inhibidores de las fosfodiesterasas y los digitálicos. Las principales aminas adrenérgicas son la adrenalina (A), la noradrenalina (NA) y la dopamina (D), más un grupo de agentes dopaminérgicos como la dobutamina (DB) y el pirbuterol (P). Los inhibidores de las fosfodiesterasas cuentan como principales exponentes a la amrinona y la milrinona. Su mecanismo de acción inotrópica, consiste en que preservan la permanencia intracelular del AMPc mediante la inhibición de la enzima encargada de inactivarlo. La utilidad de los digitálicos ha sido objeto de exhaustivos estudios durante los años recientes. Los resultados son favorables, especialmente para la aplicabilidad de la digoxina. Existe un conjunto novedoso de fármacos que no poseen cualidades de agentes inotrópicos cardiacos, pero que intervienen en la modulación de algunos mecanismos subyacentes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, como son: los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, los inhibidores del péptido atrial natriurético, la coenzima Q-10, los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la síntesis del factor de necrosis tumoral.

MECANISMO DE ACCION

El principio de acción de todos los inotrópicos es facilitar el aumento de la concentración de calcio intracitoplásmico, cada uno de ellos con su mecanismo particular, permiten el actuar a los iones de calcio e interactuar en la vía final con el complejo de troponina, lo que aumenta la fuerza de contracción; dependiendo del número de unidades de troponina C unidas al calcio y de la cantidad de calcio que bloquea la tropomiosina

- Mecanismo inotrópico El principio de acción de todos los inotrópicos es facilitar el aumento de la concentración de calcio intracitoplásmico, cada uno de ellos con su

mecanismo particular, permiten el actuar a los iones de calcio e interactuar en la vía final con el complejo de troponina, lo que aumenta la fuerza de contracción; dependiendo del número de unidades de troponina C unidas al calcio y de la cantidad de calcio que bloquea la tropomiosina.

- Mecanismo de vasodilatación (inodilatador) La acción vasodilatadora de los inotrópicos es mediada por la acción del AMPc, que estimula la acción de las bombas de Na^+/K^+ y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, que completa el citoplasma de sodio y calcio y facilita la relajación del músculo liso vascular.
- Mecanismo lusitrópico El AMPc facilita la fosforilación de fosfolambano, provocando un rápido secuestro del calcio intracelular, retirándolo de sus sitios de unión a la tropomiosina y acortando la velocidad de contracción y aumentando el tiempo de relajación, lo que mejora la disfunción diastólica

Oliver y Shafer demostraron los efectos en la frecuencia y la potencia de contracción de corazones al ser expuestos a extractos de glándula suprarrenal, desde entonces se han desarrollado fármacos que intentan superar los efectos de las catecolaminas, sin estar exentos de efectos secundarios. Este incesante estudio de la contracción del miocardio ha llevado en los últimos años al desarrollo de nuevos fármacos que tratan de conservar la modulación de los efectos positivos sobre fibra miocárdica. Desde las descripciones iniciales de los primeros inotrópicos, se han creado diferentes clasificaciones, intentando clasificarlos en un género especial según su mecanismo de acción y su efecto secundario sobre la función contráctil del músculo cardíaco. En la actualidad es difícil establecer esta estricta separación; ya que muchos de ellos comparten mecanismos de acción, que si bien para unos no es el principal mecanismo, sí favorece o potencia la acción de las vías de interacción del calcio y el complejo de la troponina.

El inotrópico ideal.

- No tenga taquifilaxia
- Tenga acción prolongada
- No tenga efectos sobre la conducción cardíaca
- Tenga efecto vasodilatador
- Tenga efecto lusitrópico
- No interactúe con otros fármacos
- Conserve la célula miocárdica
- No tenga altos costos

CLASIFICACION

Cuadro II. Clasificación de los inotrópicos según sitio de acción.

Grupo	Drogas
Catecolaminas	Adrenalina Dopexamina Noradrenalina Fenoldopan Isoproterenol Propilbutildopamina Xamotyerol Ibopamina Dobutamina
No catecolaminas	Efedrina Metaraminol Fenilfrina
Inhibidores de la fosfodiestera tipo III	Bipiridinas Amrinona Milrinona Imidazolonas Enoximona Piroximona
Sensibilizadores de calcio	Levosimendan Pimobendan Sulmazole Isomazole
Remodeladores	Inhibidores de la síntesis de colágeno IECAS Inhibidores de mieloperoxidasas Inhibidores de MPP Inhibidores de ET
Neuromoduladores	Péptido natriurético auricular Inhibidores de vasopeptidasas Inhibidores mixtos enzimáticos Inhibidores de ECA Inhibidores de ECE Inhibidores de EPN Agonistas de los receptores de endotelina Inhibidores de TNF Agonistas de los receptores de vasopresina Antagonistas de la aldosterona Bloqueadores de los receptores A1 de la adenosina y vasopresina
Otros tratamientos	Carnitina, hormona del crecimiento, l-tiroxina y nepicastat Terapia génica • Sobreexpresión de SERCA2a, NCX, receptores β 2 y adenilato ciclasa • Inhibición de fosfolambdano y β ARK1 La anemia como diana terapéutica Terapéutica antiapoptótica

CATECOLAMINAS ENDOGENAS

Las catecolaminas endógenas son la noradrenalina, adrenalina y la dopamina. Durante mucho tiempo fue considerada como precursora de la noradrenalina, en la actualidad la dopamina se presenta como un auténtico neuromediador. Catecolaminas naturales y sintéticas: naturales (adrenalina, noradrenalina, dopamina) y sintéticas (dobutamina, dopexamina, isoproterenol). Agentes no catecolaminérgicos: efedrina, fenilefrina, metaraminol, metoxamina, mefentermina.

DOPAMINA. Los receptores dopaminérgicos se reparten en dos categorías funcionales: los receptores postsinápticos, cuya activación por la dopamina transmite el impulso nervioso, y los autorreceptores situados en los cuerpos celulares de las dendritas o las terminaciones presinápticas. Estas últimas contribuyen a la regulación de la síntesis y de la liberación de dopamina.

La nomenclatura actual define cuatro tipos principales de receptores (D1, D2, D3, D4). D1: están ampliamente distribuidos en las zonas del sistema nervioso central con sinapsis dopaminérgicas: sustancia negra, cuerpo estriado, amígdala, núcleo caudado, tubérculo olfatorio, hipotálamo y ganglio cervical superior. También se encuentra en las arterias renales, mesentéricas, coronarias y cerebrales. Su estimulación por dosis bajas produce

vasodilatación en zonas correspondientes. D2: en el sistema nervioso central, se localizan sobre las membranas postsinápticas de las neuronas del cuerpo estriado, sistema mesolímbico, área postrema (vómitos), adenohipófisis, membrana presináptica de las neuronas noradrenérgicas. Su estimulación por la dopamina inhibe la liberación de la noradrenalina. D3: se trata de autorreceptores situados en las dendritas o en la membrana presináptica de las neuronas dopaminérgicas. D4: estos receptores se localizan en el cuerpo estriado, la hipófisis y el sistema mesolímbico. Es una catecolamina natural rápidamente eliminada por recaptación, se recomienda su uso en perfusión continua. Se ha establecido una curva de dosis-respuesta: De 1-3 $\mu\text{kg}/\text{min}$: la acción se ejerce preferentemente en los receptores dopaminérgicos: D1, D2, con efecto vasodilatador. De 2-4 $\mu\text{kg}/\text{min}$: estimula los receptores α_2 venosos y aumenta el retorno venoso por vasoconstricción. De 5 $\mu\text{kg}/\text{min}$: inicia la estimulación de receptores α y anula de forma progresiva los efectos de la estimulación de D2. 3-10 $\mu\text{kg}/\text{min}$: acción sobre los receptores β_1 - β_2 . >10 $\mu\text{kg}/\text{min}$: acción es mixta, efecto vasopresor marcado β_1 - β_2 y α . Indicada en los estados de shock con bajo gasto cardíaco y/o resistencias vasculares sistémicas disminuidas. También con tratamiento adyuvante de la expansión de la volemia en la fase inicial del shock hipovolémico.

En caso de shock cardiogénico con bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas elevadas, la asociación de la dopamina a un vasodilatador es especialmente adecuada. La dopamina se ajusta en función del gasto cardíaco (efecto inotrópico), y el vasodilatador, en función de las resistencias. Al igual que en cualquier tratamiento de este tipo, la vasodilatación contribuye a disminuir el retorno venoso, de modo que un descenso demasiado marcado de la precarga ventricular debe compensarse con una expansión adecuada de la volemia

A dosis baja, la dopamina teóricamente aumenta el flujo sanguíneo renal, habiendo sido utilizada por años con este supuesto efecto renal. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Bellomo y col. se reestudiaron 328 pacientes que cumplían los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción renal aguda para recibir infusión de dopamina a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o placebo. Los autores concluyen que la «administración de dosis bajas de dopamina en infusión intravenosa continua en pacientes críticamente enfermos con riesgo de insuficiencia renal no confiere protección clínica significativa para la disfunción renal. A resultados similares se arribó en un metaanálisis realizado por Kellum y col. Si bien las dosis bajas de dopamina pueden aumentar el flujo sanguíneo esplácnico, la droga aumenta el flujo hacia la muscularis y la serosa, mientras que disminuye el flujo de la mucosa, de modo que no es recomendable la administración de dosis bajas de dopamina para protección intestinal.

ADRENALINA. Es una catecolamina natural, se elimina por vía renal y es rápidamente metabolizada por la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) o bien es recapturada por los gránulos de almacenamiento. Se recomienda su uso en perfusión intravenosa continua. Con el aumento de la dosis de 0.1-1 $\mu\text{kg}/\text{min}$, la estimulación de los receptores α se vuelve predominante.

El rango de dosis de prescripción es de 0.1 a 5 μ /kg/min. La adrenalina ejerce efectos directos sobre los receptores, es decir, independientes de los de liberación de noradrenalina endógena. Tiene potentes efectos inótrpos positivos.

También es broncodilatadora y favorece la estabilización de las membranas de las células mastocíticas. Debido a efectos equilibrados sobre los receptores α y β , la adrenalina puede usarse por vía intramuscular o subcutánea. Esta posibilidad se aprovecha hasta disponer de una vía venosa. Esta catecolamina es taquicardizante y puede producir arritmias de tipo auricular (fi brilación) o ventricular (extrasístoles, a veces en salva). Por efecto sobre los receptores α , expone a un riesgo de vasoconstricción con isquemia en diversos territorios: hipertensión arterial pulmonar, oliguria por vasoconstricción renal, vasoconstricción de las arterias uterinas.

También existe un riesgo de isquemia miocárdica. Este efecto, común a todos los agentes simpaticomiméticos, es producto del aumento de las necesidades de oxígeno del miocardio debido a la taquicardia y al efecto inotrópico positivo. Una coronariopatía subyacente es un factor agravante de consideración, sin embargo, el efecto favorable del aumento de la presión arterial diastólica puede limitar la isquemia al mejorar la circulación coronaria. La adrenalina rara vez produce taquifilaxia.

Indicaciones: se prescribe para el tratamiento de los estados de shock, en los que se busca un potente efecto inotrópico positivo y la posible asociación de un efecto de aumento de las resistencias vasculares sistémicas. En la parada cardíaca, la adrenalina es el medicamento de elección. Lo mismo sucede en las situaciones de disociación electromecánica, anafilaxia grave y broncoespasmo. En este último caso, la adrenalina puede administrarse por vía intravenosa, en aerosol o intraósea. Se puede asociar con otros agentes simpaticomiméticos para potenciar los efectos inotrópicos. La asociación con un vasodilatador puede ser el tratamiento de elección en algunos cuadros de shock cardiogénico para contrarrestar los efectos vasoconstrictores de la adrenalina, La dosis de la adrenalina se ajusta en función del gasto cardíaco, y la del vasodilatador en función de las resistencias vasculares sistémicas.

NORADRENALINA. Catecolamina natural metabolizada por la MAO y la COMT, se elimina rápidamente por recaptación. Se recomienda su uso en perfusión intravenosa continua.

El aumento de las dosis de 0.1 a 5 μ /kg/min se acompaña de una estimulación preferente de los receptores α . Esta catecolamina es el estimulante más potente de los receptores α . La noradrenalina ejerce efecto directo sobre los receptores α . Aumenta el retorno venoso por medio de una vasoconstricción. Aumenta de manera duradera la presión arterial, redistribuye el gasto cardíaco hacia el corazón y el cerebro.

Provoca una taquicardia moderada en los pacientes en estado de shock. Esto contrasta con la bradicardia refleja a la hipertensión arterial en los pacientes normotensos.

Los potentes efectos vasoconstrictores pueden complicarse con efectos isquémicos en algunos territorios bien delimitados. La taquifilaxia es muy infrecuente. Su eficacia es notable en todos los estados de shock con vasodilatación predominante, como la sepsis y la

anafilaxia (después de la adrenalina). La noradrenalina es el agente vasoconstrictor de primera elección en los pacientes con shock séptico.

Esta catecolamina vasoconstrictora nunca se debe usar cuando las resistencias vasculares sistémicas son elevadas de 1.200 dinas/cm⁵. Restablece las circulaciones sanguíneas regionales en el estado séptico con vasodilatación. Debido a intensas propiedades vasoconstrictoras, la asociación a un inótropro potente (dobutamina) puede ser muy útil. En este caso, la dosis de noradrenalina se ajusta en función de las resistencias vasculares, y la del agente inótropro, en función del gasto cardíaco.

DOBUTAMINA. Es una catecolamina sintética. Se elimina rápidamente del organismo por conjugación hepática y transformación por la COMT. Al no ser metabolizada por la MAO la convierte en una excelente elección (en dosis baja) en los pacientes tratados con un inhibidor de la MAO. Se recomienda su uso en perfusión intravenosa continua. El rango de dosis es de 3 a 25 μ /kg/min, actúa de forma directa sobre los receptores.

Los efectos inótropos positivos son potentes. La dobutamina produce vasodilatación pulmonar y sistémica menos marcada que la de la isoprenalina. Este efecto se debe a una disminución de la postcarga ventricular. La disminución es secundaria a un descenso de presión y del volumen telediastólico ventricular consecutivo al aumento del volumen de eyección sistólica. Con frecuencia se produce un descenso de la presión telediastólica ventricular izquierda, que puede mejorar la perfusión miocárdica. El efecto de la dobutamina sobre la frecuencia cardíaca es moderado. Es menos marcado que el efecto de la isoprenalina y parecido al de la dopamina. La taquicardia y las arritmias se pueden presentar en dosis altas.

La hipotensión arterial también es posible si la caída de las resistencias periféricas vasculares supera el aumento del gasto cardíaco. La dobutamina es un agente inótropro positivo puro. El síndrome de robo coronario es posible al efecto vasodilatador, este efecto también hace posible el desvío del flujo sanguíneo renal y del sistema esplácnico hacia la piel y los músculos. La taquifilaxia es infrecuente.

Se adapta perfectamente al tratamiento de los síndromes de bajo flujo cardíaco con resistencias vasculares sistémicas elevadas, como el shock cardiogénico, sobre todo en caso de coronariopatía subyacente. Esto se debe a los efectos favorables (aunque inconstantes) del producto sobre el equilibrio entre requerimiento y aportes de oxígeno a la circulación coronaria. No debe usarse sola ante resistencias vasculares sistémicas bajas. Los efectos inótropos y vasodilatadores de la dobutamina son indisociables. Se puede asociar con los otros agentes inótropos positivos para potenciar sus efectos.

La asociación con un vasoconstrictor potente como la noradrenalina es especialmente adecuada para el tratamiento de shock séptico. La dobutamina se ajusta en función del gasto cardíaco, la noradrenalina, en función de las resistencias vasculares sistémicas.

SENSIBILIZADORES DE CALCIO

Estos fármacos son de reciente introducción en el tratamiento de la falla cardíaca y principalmente en los eventos agudos, en los cuales han demostrado ser efectivos respecto a mejorar la función hemodinámica cardiovascular, no hay estudios con suficiente peso estadístico, se ha documentado que mejoran el riesgo de mortalidad a corto plazo. En estudios controlados con preparaciones vía oral, aún no hay conclusiones favorables sobre su efectividad en el tratamiento de la falla cardíaca crónica.

Estos fármacos interactúan con el complejo de troponina, de menor intensidad también en el complejo de SERCA y en la fosforilación de fosfolambano. Algunos de ellos tienen efectos vasodilatadores que también son mediados por su pequeña acción sobre la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III, capacidad que se está estudiando con buenos resultados en la cardiopatía isquémica asociada o no a la falla de bomba. De acuerdo a su sitio predominante de acción en el complejo de troponina o en la vía de acción del calcio se han clasificado en tres tipos.

LEVOSIMENDAN

CARACTERÍSTICAS: Fármaco de reciente introducción derivado tipo piridazinonadinitrilo del simendan. Se le conoce como inodilatador por su capacidad de inotropismo y vasodilatación. Mecanismo de acción: Está considerado como un calciosensibilizador, se fija al dominio N-terminal de la troponina C, lugar en donde se une al calcio facilitando el cambio en la conformación de esta proteína. Esto acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre miosina y actina, por tanto la fuerza contráctil aumenta, sin retrasar la relajación ventricular, este es un mecanismo dependiente de calcio ya que el fármaco se disocia de la TnC durante la diástole permitiendo recaptura del mismo por el sistema SERCA.

Además, abre los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular tanto a nivel coronario como sistémico e inhibe de manera menos notable la acción de la fosfodiesterasa tipo III, que aumenta la disponibilidad del calcio en las uniones de TnC. En recientes publicaciones se ha descrito la capacidad inmunorreguladora, mediada por el bloqueo de la inhibición de la fosforilación del fosfolambano por el TNF, citosina involucrada en la cardiodepresión de los pacientes con falla cardíaca en sepsis.

PROPIEDADES: Presenta una farmacocinética lineal, lo que le hace tener una vida media corta de apenas 1 hora, tiene una distribución rápida y se fija a proteínas más del 80%. Su metabolismo es hepático y se elimina principalmente por vía renal. Se transforma en dos metabolitos, uno acetilado y otro no acetilado, los cuales alcanzan concentraciones máximas en 75-80 h, lo que le permite tener efectos hasta por 7 días.

Actualmente el metabolito acetilado administrado vía oral ha presentado resultados preliminares buenos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Su capacidad vasodilatadora es debida a la inhibición de la endotelina-1 en el lecho vascular pulmonar, reduciendo significativamente la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares mejorando la hemodinámica ventricular derecha en aquellos pacientes con falla renal. Su eliminación del organismo puede ser hasta de 7 días o de 3 días en pacientes con función normal.

DOSIS: Se recomienda iniciar con una dosis de carga a 3- 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ minutos, posteriormente a dosis de infusión continua de 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Esta dosis deberá de individualizarse de acuerdo a la situación clínica, así como a la respuesta del paciente. Es conveniente hacer notar que la velocidad de infusión puede ajustarse en períodos hasta de una hora, de esta manera se reducirá al mínimo el riesgo de hipotensión severa.

La duración mínima recomendada de la infusión es de 24 horas, con ajuste de dosis de acuerdo a la respuesta clínica, que en general se evalúa en la primera hora de iniciar la infusión, ajustando la velocidad a 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$., si es excesiva o aumentando a 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$., si la respuesta es deficiente

Sus principales efectos secundarios son consecuencia de sus efectos sistémicos sobre la vasodilatación, siendo estas dosis dependientes. Los más frecuentes son náuseas, hipotensión, taquicardia, o extrasistolia.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

MILRINONA

CARACTERÍSTICAS: Es un potente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III, con estructura derivada de la biperidina, con efectos inotrópico positivo y vasodilatador.

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhibe electiva y competitivamente la isoenzima intracelular fosfodiesterasa III, incrementando los niveles intracelulares del segundo mensajero, AMPc. El aumento de la concentración intracelular de AMPc permite el aumento de la fuerza contráctil del miocardio, vasodilatación arteriovenosa y estimulación del grado de relajación miocárdico. Mejora el rendimiento hemodinámico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, incrementando significativamente el índice cardíaco y disminuyendo las resistencias vasculares sistémica y pulmonar, sin modificar el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos mediados por la inhibición de la fosfodiesterasa son la cronotropía y dromotropía positivas (por estimulación de la conducción auriculoventricular), así como relajación del músculo liso de vías respiratorias. También se han sugerido acciones inmunomoduladoras en adultos sometidos a circulación extracorpórea con la administración perioperatoria de bajas dosis por mejoría de la perfusión esplácnica y disminución de la endotoxemia.

PROPIEDADES: El grado de unión a proteínas plasmáticas es aproximado del 70%; se metaboliza escasamente mediante oxidación y glucorinación hepáticas y se excreta en un 80-85% en forma inalterada por vía renal, con una semivida de eliminación de 1-3 horas. Es bastante bien tolerado en infusiones de corta duración. Sólo se dispone de un ensayo clínico que compare directamente la eficacia clínica de amrinona y milrinona, que demuestra que ambos inhibidores de la fosfodiesterasa poseen características hemodinámicas similares. Aumenta rápidamente el índice cardíaco y disminuye la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Sólo difieren en sus efectos sobre la presión sanguínea ya que la amrinona incrementa ligera, pero significativamente la presión arterial media mientras que milrinona no la modifica.

DOSIS: La terapia debe iniciarse con una dosis de carga, seguida de una infusión continua. Dosis de carga: 50 μ /kg; administrada lentamente en 10 minutos, dosis de mantenimiento de 0.375 a 0.75 μ /kg/min. Esta velocidad de infusión debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta hemodinámica y clínica del paciente y no exceder la dosis máxima diaria de 1.13 m/kg.

Los efectos máximos de la milrinona se observan desde los 15 minutos de comenzar la infusión, por lo que se deberá tener precaución en la administración de la carga inicial, ya que la reducción rápida de las resistencias vasculares en un paciente con déficit de volumen conlleva el riesgo de hipotensión severa. La presencia de falla renal aumenta significativamente la vida media de eliminación de la milrinona, sin embargo, la dosis de carga no es afectada, pero puede ser necesario reducir la velocidad de la infusión de acuerdo con la depuración de creatinina.

INDICACIONES: Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva grave, excepto luego de un infarto de miocardio y choque cardiogénico por falla de bomba. La mayoría de los estudios controlados han orientado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca de bajo gasto posterior a cirugía cardíaca que se sometieron a circulación extracorpórea. Puede ser beneficiosa en dosis bajas, por infusiones cortas (puente) en aquellos pacientes que serán sometidos a trasplante cardíaco. En el European Milrinone Multicenter Trial Group, se estudiaron los efectos de esta droga en los pacientes postquirúrgicos de cirugía cardíaca, encontrando que aumentaba rápidamente el índice cardíaco, y disminuye significativamente la presión capilar pulmonar, con mínimos efectos secundarios. Resultados comprobados posteriormente por el Milrinone Dobutamine Study Group quienes compararon el uso de milrinona contra dobutamina en pacientes con IAM, demostrando que la milrinona aumenta significativamente el índice cardíaco y la fracción de eyección, también con mínimos efectos colaterales.

La administración de milrinona por vía oral se acompaña de mayor mortalidad, sin mejoría de las condiciones clínicas, demostrado por el estudio PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation), el cual tuvo que ser suspendido por la alta mortalidad en los pacientes que tomaban milrinona en comparación con los pacientes que tomaban placebo.

EFFECTOS COLATERALES: Los ensayos clínicos Fase II y III demostraron efectos secundarios menores con la administración intravenosa dosis dependiente; corroborado por Feneck y col., en 99 pacientes que recibieron milrinona se reportó sólo 19% de eventos de arritmia leve, sin repercusión hemodinámica y que no requirieron tratamiento especial, y sólo dos pacientes de los 99 manifestaron taquiarritmias severas que revertieron con el tratamiento convencional y la suspensión de la infusión. En los ensayos clínicos realizados con milrinona contra placebo o dobutamina se han reportado efectos cardiovasculares como latidos ectópicos ventriculares 8.5%, taquicardia ventricular autolimitada 2.8%, taquicardia ventricular mantenida 1% y, fibrilación ventricular 0.2%.

PRECAUCIONES: No hay estudios adecuados y bien controlados sobre su uso en mujeres embarazadas, por lo que la milrinona deberá ser indicada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos. Así también no se ha establecido la seguridad y

eficacia en niños. No se han observado efectos relacionados con la edad, en la incidencia de reacciones adversas.

Los estudios farmacocinéticos controlados no han mostrado efectos relacionados con la edad en términos de la distribución y eliminación del medicamento, no obstante lo anterior, en algunos casos podría ser necesario el ajuste de la dosis por disfunción renal del envejecimiento.

No se ha observado sospecha de interacción con los siguientes fármacos: digoxina, dobutamina, dopamina, lidocaína, quinidina, procainamida, hidralacina, prazosín, isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio.

NEUROMODULADORES

PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

Características: Desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular. Se han descrito 3 péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular, al aumento de la presión y del volumen ventricular y laceración endotelial. Más recientemente, se han descrito otros 2 péptidos, la urodilatina, una forma renal y el dendroapsis, un péptido de 38 aminoácidos aislado de la mamba verde (*Dendroapsis angusticeps*), que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos. Estos péptidos actúan sobre 3 tipos de receptores específicos denominados A, B y C.

Mecanismo de acción: La interacción con los receptores C conlleva la internalización del péptido y su degradación en el citoplasma. Por el contrario, la interacción con los receptores A y B estimula la actividad de la guanilatociclasa y aumenta los valores celulares GMPc. Como consecuencia, producen vasodilatación arteriovenosa sistémica y coronaria, inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células musculares cardíacas y lisas vasculares. En los riñones, los péptidos natriuréticos producen un aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis. Producen vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración incluso en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. En los túbulos, inhiben la reabsorción de Na y agua producida por la angiotensina II

Propiedades: Los péptidos natriuréticos auriculares presentan una corta semivida, ya que son rápidamente degradados por la endopeptidasa neutra y por los receptores C. En pacientes con insuficiencia cardíaca aumentan los valores de endopeptidasa y la densidad de los receptores C, mientras que la de los receptores A y B disminuye. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el incremento de los valores plasmáticos del péptido natriurético tipo B es útil para predecir la mortalidad del paciente y puede servir como marcador de la disfunción ventricular y de la eficacia del tratamiento médico. Se han estudiado diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos con posible utilidad clínica en la

insuficiencia cardíaca desde la administración directa de péptido natriurético (nesiritida); la inhibición de la endopeptidasa, enzima que inactiva los péptidos natriuréticos, así como la administración de inhibidores simultáneos de la endopeptidasa neutra y de la enzima de conversión de la angiotensina, también como inhibidores de la vasopectidasa.

NESERITIDA: Es el péptido natriurético tipo B obtenido mediante tecnología recombinante. Por vía intravenosa sus efectos aparecen a los 15 minutos y persisten durante 3 h. La nesiritida se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, que le permite una vida media de aproximadamente 20 minutos, si bien sus efectos biológicos persisten durante 4 horas. No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la respuesta disminuye en pacientes con ascitis, quienes presentan una menor respuesta a la nesiritida, por lo que en ellos es necesario aumentar la dosis.

En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante, como la anaritida y la vasonatrida. La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria.

Dosis: Bolo de 0.25-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido de una infusión de 0.015-0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Durante no más de 48 horas.

Indicaciones: Insuficiencia cardíaca descompensada.

Efectos colaterales: La nesiritida es bien tolerada. En el Neseritide Study Group la reacción adversa más frecuente fue la hipotensión sintomática, con duración hasta de 2 horas. La frecuencia cardíaca aumenta ligeramente, pero sin evidencia de que aumente la frecuencia de arritmias malignas.

Precauciones: La nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial, presión arterial sistólica < 90 mmHg, choque cardiogénico, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico o con baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave.

NO CATECOLAMINAS

EFEDRINA

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Broncodilatador adrenérgico, vasopresor.

PROPIEDADES: Estimula los receptores adrenérgicos b2 en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial; alivia el broncospasmo, aumenta la capacidad vital, disminuye el volumen residual y reduce la resistencia de las vías aéreas. Puede también inhibir la liberación de histamina inducida por antígenos. Como vasopresor actúa en los receptores adrenérgicos b1 en el corazón y aumenta la fuerza de contracción mediante un efecto inotrópico positivo en el miocardio. Esta acción aumenta el gasto cardíaco y eleva la presión arterial sistólica y, habitualmente, la diastólica. Actúa sobre los receptores alfaadrenérgicos de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal; produce vasoconstricción, lo que origina descongestión nasal. Estimula la corteza cerebral y los centros subcorticales, y muestra sus

efectos en la narcolepsia y estados depresivos. Se absorbe en forma rápida luego de su administración oral, IM o subcutánea. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal.

INDICACIONES: En su forma parenteral está indicada para contrarrestar los efectos hipotensores de la anestesia raquídea o de otros tipos de anestesia por conducción no tópica. Hipotensión aguda. Por vía oral: rinitis vasomotora, sinusitis aguda, fiebre del heno, congestión sinusal. Como estimulante del SNC en el tratamiento de la narcolepsia y estados depresivos. Como coadyuvante en la terapéutica de la urticaria.

DOSIFICACIÓN: Adultos: vía oral, 25mg a 50mg cada 3 o 4 horas si es necesario; dosis pediátricas: 3mg/kg/día fraccionados en 4 a 6 tomas; inyectable: vía IM, IV o subcutánea 12,5mg a 25mg. Vasopresor: 25mg a 50mg; se repite si fuere necesario. IV: 5mg a 25mg en forma lenta, repetidos en un período de 5 a 10 minutos si fuere necesario. Dosis máxima para adultos: 150mg/día. Dosis pediátricas: IV o subcutánea 3mg/kg/día divididos en 4 o 6 veces.

REACCIONES ADVERSAS: Requieren atención médica, de manifestarse: cianosis, dolor en el pecho, convulsiones, fiebre, taquicardia, cefaleas, alucinaciones, hipertensión, náuseas o vómitos, ansiedad, nerviosismo, dilatación de pupilas o visión borrosa no habituales, debilidad severa o temblores.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Se recomienda tomar la medicación unas horas antes de acostarse, para disminuir la posibilidad de insomnio. Si se administra durante el alumbramiento puede producir aceleración de la frecuencia cardíaca fetal, no se debe utilizar cuando la tensión arterial materna supere 130/80.

INTERACCIONES: El uso simultáneo de corticoides o ACTH puede aumentar el metabolismo de los corticoides, lo que hace necesario ajustar la dosificación. La alcalinización de la orina producida por antiácidos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los citratos o el bicarbonato sódico disminuyen la excreción urinaria de efedrina. El uso simultáneo de bloqueantes alfaadrenérgicos u otros medicamentos con esta acción puede disminuir la respuesta presora a la efedrina. Los efectos antihipertensivos o los de los diuréticos utilizados como antihipertensivos pueden estar disminuidos cuando se utilizan en forma simultánea con efedrina. El uso simultáneo con broncodilatadores adrenérgicos puede originar una mutua inhibición de sus efectos terapéuticos. Los estimulantes del SNC pueden originar estimulación aditiva. Puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas con el uso simultáneo de glucósidos digitálicos o levodopa. Los antidepresivos tricíclicos pueden disminuir el efecto presor de la efedrina.

CONTRAINDICACIONES: La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de angor pectoris, arritmias cardíacas, insuficiencia coronaria, hipertensión, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado, hipertiroidismo, feocromocitoma e hipertrofia prostática.

REMODELADORES

IECAS

MECANISMO DE ACCION: El sistema renina-angiotensina está directamente implicado en el control de la presión arterial y del equilibrio electrolítico. Está formado por un conjunto de péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II. Hoy se dispone de fármacos que inhiben la actividad de la enzima conversiva de angiotensina (ECA) y por ende, la síntesis de angiotensina II. Los IECA disminuyen rápidamente la presión arterial al impedir la transformación de angiotensina I en angiotensina II. Por tanto, su administración reduce los niveles plasmáticos de angiotensina II, elevándose la renina y la angiotensina I.

En consecuencia, actúan como potentes vasodilatadores, tanto arteriales como venosos, que producen respuestas hipotensoras prolongadas. Si bien en un principio se pensó que los IECAS sólo serían eficaces en pacientes con elevada actividad del sistema renina-angiotensina (hiperreninémicos), se observó que éstos también eran eficaces en pacientes con actividad del sistema renina-angiotensina normal o incluso escasa (normo o hiporreninémicos). Además, en los IECAS podrían actuar sobre sistemas intrínsecos renina-angiotensina (corazón y vasos), previniendo así la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrosis miocárdica (fenómenos de remodelado ventricular), la hipertrofia muscular vascular y los cambios renales de carácter degenerativo.

TIPOS DE IECAS

CAPTOPRIL

El fármaco prototipo del grupo de los IECAS es el captopril, un dipéptido que se une al grupo activo de la ECA mediante un grupo sulfidriilo (-SH). Actúa como un inhibidor competitivo de la ECA. El captopril se administra por vía oral, se une en un 30% a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal con una vida media de 6-8 horas. En la hipertensión grave puede administrarse por vía sublingual. Puede presentar efectos adversos de tipo inmunológico, debido a la presencia de un grupo -SH (como alteraciones del gusto, rash, neutropenia) y no debe asociarse a otros fármacos cuyos efectos adversos se relacionen con el sistema inmune (procainamida, tocainida, hidralazina, probenecid, acebutolol).

La mayoría de los derivados introducidos con posterioridad al captopril presentan un grupo carboxilo activo en lugar del grupo sulfidriilo: El dipéptido enalapril se administra como profármaco, y ha de ser transformado a nivel hepático en su metabolito activo, el enalaprilato. Por ello, sus efectos se inician más lentamente que los del captopril, si bien posee mayor potencia y duración de acción que éste. Asimismo, al carecer del grupo -SH del captopril, no presenta efectos adversos de tipo inmunológico. El fosinopril presenta como particularidad un grupo fosfinilo.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis debe ser individual.

En la hipertensión arterial: La dosis inicial es de 50 mg una vez al día, o 25 mg dos veces al día.

Si no se obtiene una disminución satisfactoria de la presión arterial después de una o dos semanas, se puede aumentar la dosis a 100 mg una vez al día en una sola toma o dividida en dos tomas.

En general, la dosis habitual no debe exceder de 150 mg/día. La dosis máxima diaria no debe sobrepasar de 450 mg/día.

En insuficiencia cardiaca: La dosis diaria habitual es de 25 mg dos o tres veces al día y se puede elevar hasta 50 mg/día, dos o tres veces al día, los aumentos se deben diferir una o dos semanas, para valorar si ha existido una respuesta adecuada.

En infarto al miocardio: El tratamiento se debe iniciar después del infarto, luego de administrar una dosis inicial de 6.25 mg el tratamiento con CAPTOPRIL se debe aumentar a 37.5 mg diarios, divididos en varias dosis de acuerdo con la tolerancia; después a 75 mg diarios y finalmente a una dosis de 150 mg diarios, en dosis divididas durante las semanas subsiguientes.

Nefropatía diabética: La dosis diaria es de 75 a 100 mg en dosis divididas. Ajustar la dosis en insuficiencia renal.

No se ha establecido en los niños la seguridad y eficacia. Existe poca experiencia en la literatura; los niños, en especial los recién nacidos, pueden ser más susceptibles a los efectos hemodinámicos adversos del captopril

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

- Renales: Aproximadamente 1 de cada 100 pacientes desarrolla proteinuria y 1 a 2 de cada 1,000 han presentado insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y frecuencia urinaria.
- Hematológicas: Se ha presentado leucopenia/agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, pancitopenia.
- Dermatológicas: A menudo se presenta erupción con prurito; algunas veces fiebre, artralgias y eosinofilia; por lo regular, la erupción es leve y desaparece con la disminución de la dosis, con antihistamínicos o suspendiendo el medicamento. También se han reportado lesiones reversibles que semejan penfigoide y fotosensibilidad. Puede haber enrojecimiento o palidez.
- Cardiovasculares: Se ha reportado hipotensión, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones, angina de pecho, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca y síndrome de Raynaud.
- Pérdida de la percepción del gusto: Es reversible y por lo general se autolimita, aun cuando se continúe con la administración del fármaco.
- Angioedema: Se ha reportado angioedema en cara, labios, mucosas orales y en las extremidades.
- Otras: Pénfigo buloso; eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) dermatitis exfoliativa, pancreatitis, glositis y dispepsia; anemia, incluyendo aplásica y hemolítica; ictericia, hepatitis, necrosis, colestasis,

broncospasmo, neumonitis eosino-fílica, rinitis, visión borrosa, impotencia, hipona--tremia sintomática, mialgia, miastenia, ataxia, confu-sión, depresión, nerviosismo y somnolencia.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

El captopril se designa químicamente como 1-(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil-L-prolina.

Es un polvo cristalino blanco o grisáceo que puede tener un olor ligeramen-te de tipo sulfuroso; es soluble en agua (aproximadamente 160 mg/ml), metanol, etanol, y es poco soluble en cloroformo y acetato de etilo.

Es un antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que conduce a una disminución en los niveles de angiotensina II y aldosterona, con la consiguiente reducción de la resistencia vascular periférica y reducción de la retención de sodio y agua; todas estas acciones conducen a una disminución de la presión arterial.

Su biodisponibilidad es de 60-70%.

Se absorbe rápidamente 1.2 horas. Los alimentos reducen la absorción oral hasta en 40%.

El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 15-17 minutos. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de 25-30%.

Metabolizado en hígado, sus metabolitos carecen de actividad farmacológica, su eliminación es a través de la orina (95%) 45-50% de forma inalterada. Su vida media de eliminación es de 2 horas.

La renina, una enzima sintetizada en los riñones, se libera a la circulación en donde actúa sobre el sustrato de la globulina plasmática para producir la angiotensina I, que es un decapeptido relativamente inac-tivo.

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