COORDINACION Y EDICION

Sr. Luis Busso Costa
Jefe Depto. A. Emergencia y Catástrofe, MINSAL

Dr. Germán Pacheco Chavez
Secretario Ejecutivo
Depto. A. Emergencia y Catástrofe, MINSAL

Dra. (Q.F.) Cecilia Saldias Lizana
CENABAST

COLABORADORES:

Dra. (Q.F.) Josefina Quinteros R.
Unidad Farmacia, MINSAL

Dra. (Q.F.) Cecilia Morgado C.
CENIMEF-I.S.P.

Dra. Ximena González F.
CENIMEF-I.S.P.

MINSAL, 1997

ANTITOXINA BOTULINICA TRIVALENTE

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- La Antitoxina Botulínica Trivalente de origen equino para prevenir o tratar el botulismo tipo A , B y E, es una preparación refinada y concentrada de globulinas de equino, obtenidas por digestión enzimática. Contiene fenol al 0,4% como preservante y puede contener trazas de sustancia A sanguínea y pepsina porcina residual. Es un líquido suministrado en viales cada uno conteniendo 7500 UI. del tipo A, 5500 UI.del tipo B y 8500 UI. del tipo E. El volumen para el vial varía dependiendo de la potencia de la antitoxina. **Almacenar entre 2° y 8° C. No congelar.**

Uso terapéutico.- La evidencia experimental relacionada con la cantidad de Antitoxina circulante necesaria para contrarestar el envenenamiento por toxina botulínica por medio de terapia antitoxinica no está plenamente documentada. El resultado del tratamiento, tal como ocurre en otras condiciones comparables, depende en gran medida del intervalo de tiempo que transcurra entre el inicio de los síntomas y el momento en que se alcanza el máximo de antitoxina absorbida.

Los ensayos clínicos de la Antitoxina Botulínica tipo E en Canadá y Japón muestran que las dosis de no más de 5000 UI de Antitoxina E administradas por lo general intramuscularmente, demostraron notable eficacia. El producto tal como se distribuye contiene 8500 UI. de Antitoxina del tipo E por vial,cantidad que si se distribuye de manera uniforme sin pérdida a través del torrente sanguíneo, teóricamente proporciona un título circulante adecuado. Como el valor protector de 1 UI de antitoxina de los tipos A y B es varias veces el de 1 UI de la Antitoxina del tipo E, se cree que las proporciones relativas de los tipos A y B, presentes en la mezcla, son adecuadas para establecer un nivel de capacidad neutralizante en el torrente sanguíneo, frente a las toxinas homólogas, de varias veces el nivel que ha demostrado ser clínicamente eficaz para la Antitoxina tipo E.

Uno o más viales de esta mezcla pueden ser necesarios para proporcionar anticuerpos circulantes adecuados de cada tipo, dependiendo de la severidad de la toxemia.

Medidas precautorias en la administración de cualquier suero o antitoxina.

Antes de administrar cualquier suero o antitoxina a un paciente, se aconseja a los médicos cerciorarse de si el paciente tiene un historial de asma o fiebre, y particularmente de si el paciente sufre de distrés cuando se aproxima a un caballo. Pacientes con tales antecedentes pueden desarrollar reacciones severas de carácter anafilactoide, al administrárseles suero de origen equino ya sea de

manera subcutánea, intramuscular o intravenosa. Debe tenerse presente también que un paciente que ha recibido una inyección anterior de suero de origen equino puede desarrollar una marcada reacción cuando se le administre una segunda inyección especialmente si la anterior fue intravenosa.

Al momento de administrar cualquier suero o antitoxina a un paciente es deseable tener 1 ml de solución de epinefrina 1:1000 disponible de manera inmediata.

Tests de sensibilización a un suero o antitoxina. Se debe realizar un test de sensibilización a suero o antitoxina cada vez que se administre un suero o antitoxina, a menos que se esté administrando diariamente. La sensibilidad a cualquier suero o antitoxina determinados puede ser medida por uno de los siguientes métodos:

Tests de sensibilidad de piel u ojo se deben practicar antes de cualquier inyección, independientemente de si el paciente ha recibido o nó el suero anteriormente.

La dosis para el test de piel es de 0,1 ml de una dilución salina al 1:1000 del suero que se va a administrar por vía subcutánea. En personas con historial alérgico la dosis se reduce a 0,05 ml de dilución al 1:1000, intracutáneamente .

La reacción se lee en 5 a 30 minutos y es positiva si aparece una roncha con una aureola hiperémica(En una reacción notable es probable que la roncha tenga proyecciones irregulares).

La extensión de la roncha y de sus proyecciones y las dimensiones del área hiperémica proporcionan un índice aproximado del grado de sensibilidad del paciente y de la probabilidad resultante de que reaccione en forma desfavorable a la inyección del suero o antitoxina en cuestión.

Una prueba de piel negativa no excluye enteramente la posibilidad de ocurrencia de reacciones al suero. Excepto en niños pequeños, un test ocular a menudo es más sencillo y es menos probable que muestre reacciones no específicas.

Una gota de una dilución 1:10 de suero en solución salina fisiológica es instilada en un ojo controlado por una gota de solución salina en el otro ojo; una reacción positiva consiste en un lagrimeo y conjuntivitis que aparece en 10 a 30 minutos.

La pruebas oculares no se ha sabido que sean letales, pero los tests de piel han tenido resultados fatales. Por lo tanto jamás debe inyectarse un suero ni realizarse un test de piel salvo que se tenga al alcance inmediato una jeringa que contenga 1 ml de solución de hidrocloruro de epinefrina 1:1000.

Reacciones al suero.

1.- Reacción Anafiláctica.- En el caso de reacción de carácter anafiláctica se administrará 0,5 ml de epinefrina por vía intramuscular o subcutánea.

2.- Reacción Térmica.- Cuando ocurre esta reacción, ella ocurre usualmente y se desarrolla entre los 20 minutos y 1 hora después de la inyección del suero o antitoxina Se caracteriza por sensación de escalofríos, leve disnea y rápida elevación de la temperatura.

3.- Enfermedad del suero. Los síntomas son fiebre, rash cutáneo, edema de la piel, agrandamiento glandular dolores en las articulaciones. Estos síntomas pueden aparecer individualmente, o en combinación, dentro de 14 días después de la administración del suero o antitoxina. Las reacciones de urticaria son usualmente aliviadas por la administración intramuscular o subcutánea de una inyección de 0,5 ml de epinefrina en solución salina 1:1000 En casos severos de enfermedad del suero, puede requerirse el uso de ACTH o cortisona.

Se recomienda que se administre 0,3 ml de solución de epinefrina hidrocloruro 1:1000 no sólo al paciente que muestre reacción positiva a la prueba de sensibilidad, o haya recibido anteriormente suero o antitoxina, o tenga un historial de alergia, sino también a todo paciente antes de recibir suero, independientemente de estos factores.

Vías de administración y dosis.- Prevención del botulismo tipo A, B y E.- La dosis profiláctica recomendada para individuos que han comido alimentos sospechosos de haber estado infectados con clostridium botulinum, es de 1500 a 7500 UI del tipo A, 1100 a 5500 UI del tipo B, 1600 a 8500 UI del tipo E, administrados vía intramuscular dependiendo de la cantidad de alimento ingerido (1/5 a 1 vial).Esto puede ser seguido en 12 a 24 horas, por la inyección del contenido de un segundo vial, si aparece alguna señal o síntoma de botulismo.

Tratamiento del Botulismo tipo A B y E.- Los mejores resultados en el tratamiento del botulismo son probablemente obtenidos administrando una gran dosis de la antitoxina tempranamente en la enfermedad. El objeto es proporcionar un exceso de antitoxina circulante tan pronto como sea posible.

Pacientes que han recibido antitoxina dentro de las primeras 24 horas de la aparición de los signos y síntomas (antitoxina temprana) han tenido una tasa más baja de letalidad (10%) que aquellos que recibieron antitoxina más allá de las 24

horas después de la aparición de los síntomas(antitoxina tardía)(15%) o aquellos que no recibieron antitoxina(46%).

Los pacientes que recibieron antitoxina temprana tuvieron menos días en el Hospital , menos días en el ventilador, y menos días para mejoramiento sostenido que los pacientes que recibieron antitoxina tardía.

a.- Inyección intravenosa(IV). Para asegurar la más rápida neutralización posible de toda la toxina en el tejido o flúido, es aconsejable administrar inmediatamente 7500 UI del tipo A, 5500 UI del tipo B y 8500 UI tipo E (1 vial) por vía intravenosa en una dilución 1:10. Deberá estar a temperatura ambiente antes de ser administrada.

b.- Inyección intramuscular. Para proporcionar una reserva de Antitoxina desde la cual ella pueda ser absorbida, pueden administrarse adicionalmente por inyección intramuscular 7500 UI tipo A, 5500 tipo B y 8500 UI tipo E (1 vial).

La administración de 2 viales de 5000 UI tipo ABE (15000 UI tipo A 11000 UI tipo B y 17000 tipo E) (1 vial administrado en forma endovenosa y el otro en forma intramuscular) a sujetos humanos tiene como resultado altos niveles de antitoxina circulante que son capaces de neutralizar entre 12 y 1500 veces la cantidad de toxina que se encuentra en el suero de pacientes con botulismo. Dosis adicionales pueden ser indicadas dentro de 2 a 4 horas si los signos y síntomas empeoran. Black y Gum comprobaron que la incidencia de la enfermedad del suero en pacientes tratados con Toxina Botulínica fué la más alta en las personas que recibieron más de 4 viales (30000 UI tipo A, 22000 UI tipo B y 34000 U.I.tipo E).

Puntos importantes en la inyección del suero.

Inyección intravenosa. El suero es inyectado en forma intravenosa muy lentamente en una dilución 1:10. Es aconsejable que sea testeada la sensibilidad del paciente al suero de equino y, si es necesario, las dosis intravenosas iniciales deben ser más pequeñas y diluídas.

Administración de Antitoxina a personas sensibles: Siempre que haya un historial de alergia, sensibilidad al suero de caballo o manifestaciones de sensibilidad en la proximidad a los equinos o si la reacción al test de piel es positiva se debe tener gran cuidado en la administración del suero (o antitoxina).No puede aconsejarse ningún método para la administración de suero a personas sensibles, ya que cada uno presenta un problema individual. La desensibilización de los pacientes debe ser llevada a cabo por una serie de inyecciones de antitoxina diluída, como se indica más abajo, a intervalos de 20 minutos, siempre que no ocurran reacciones:

Calendario de densibilización:
(a)0,05 ml de dilución 1:20 vía subcutánea
(b)0,1 ml de dilución 1:10 vía subcutánea
(c)0,3 ml de dilución 1:10 vía subcutánea
(d)0.1 ml suero no diluído vía subcutánea
(e)0.2 ml suero no diluído vía subcutánea
(f)0.5 ml suero no diluído vía subcutánea
(g)dosis remanente de inyección terapéutica vía intramuscular

Después que el paciente pueda resistir éstas dosis de suero o antitoxina, generalmente se pueden inyectar sin riesgo grandes cantidades de dosis vía intramuscular, a intervalos de 20 minutos. Si ocurre una reacción después de una dosis de desensibilización, las inyecciones deben suspenderse por una hora, recomenzando el esquema a intervalos de 20 minutos, repitiendo la última dosis que no causó reacción.

Si se juzga imperativo por razones clínicas, puede iniciarse la administración intravenosa de suero o antitoxina después que el propósito de la desensibilización haya sido atendido de manera satisfactoria. La primera dosis intravenosa deberá ser pequeña sin embargo, por ejemplo 01 ml diluído con 10 ml de solución salina fisiológica estéril, y debe inyectarse lentamente, 1.0 ml por minuto.

Dosis crecientes mayores pueden ser administradas de manera similar a intervalos de ½ hora.

Una jeringa y aguja esterilizadas, separadas, deben usarse para cada paciente, para prevenir la transmisión de Hepatitis Sérica Homóloga y otros agentes infecciosos de una persona a otra.

Nota:Después de la administración de suero (o antitoxina) y particularmente en aquellos casos que muestren un test positivo de piel, el paciente deberá ser mantenido en estrecha observación por 1 o 2 horas y bajo supervisión razonablemente estrecha por un periodo de 24 horas.

DESMOPRESINA ACETATO

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- La desmopresina es el análogo sintético de la 8-arginina vasopresina, hormona antidiurética que afecta la conservación renal de agua. 1.-(3-ácido mercaptopropiónico)-8-D-arginina vasopresina monoacetato. P.M. 1.183,2. **Se almacena refrigerada entre 2 y 8 °C. Observación:Presentación alternativa, se almacena a temperatura ambiente hasta 25° C.**

Acciones farmacológicas.- La desmopresina actúa aumentando la permeabilidad al agua de la membrana celular, permitiendo el movimiento pasivo de agua al compartimiento extracelular por los túbulos colectores o por gradiente osmótico hacia piel, vejiga, normalizando el balance hídrico corporal. La sustitución de D-arginina disminuye la actividad presora.

Farmacocinética.- La desmopresina se administra por vía intranasal y tiene una vida media entre 7,8 a 75,5 minutos, rápidamente es inactivada por las peptidasas tisulares. La biotransformación es hepática y renal.

Usos terapéuticos.- Está indicada en la diabetes insípida-craneal central y en la poliuria y polidipsia temporal por traumatismos craneales o cirugía hipofisiana. También se usa en la enuresis nocturna primaria como fármaco único o como parte de una terapia combinada.

Vías de administración y dosis.- Se administra por vía intranasal en solución de 0,1 mg/ml y la dosis se debe ajustar a las necesidades individuales; en adultos entre 0,1 a 0,4 ml (10 mcg-40 mcg) diarios. En niños mayores de 6 años, 0,2 ml (20 mcg) al acostarse.

Reacciones adversas.- Ocasionalmente pueden presentarse cefalea y náuseas. Los siguientes síntomas desaparecen reduciendo la dosis: congestión nasal, rinitis, enrojecimiento y calambres abdominales. También se ha descrito dolor de garganta, hemorragia nasal, tos e infecciones del tracto respiratorio superior.

Precauciones e interacciones.- La desmopresina intranasal puede elevar la presión arterial, que desaparece reduciendo la dosis. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia coronaria y con hipertensión arterial, en arteriosclerosis avanzada, asma bronquial y epilepsia. Puede haber interacción con fármacos vasopresores, elevando más la presión arterial.

Forma farmacéutica.- Solución intranasal 0,1 mg/ml, frasco de 5 ml.

DANTROLENO SODICO INTRAVENOSO

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- 2,4-imidazolidindiona, 1.-[5-(4-nitrofenil)-2-furanil] metilen] amino]- sal sódica, hidrato (2:7). P.M. 399,29. Polvo naranja, poco soluble en agua. **El polvo debe mantenerse bajo 30°C y protegido de la luz.** La solución inyectable debe mantenerse protegida de la luz y de temperaturas inferiores a 15°C y superiores a 30°C. Debe ser usado antes de las 6 horas de preparada la solución.

Acciones farmacológicas.- El dantroleno produce interferencia con la liberación del ión calcio del retículo sarcoplásmico; por lo tanto, disminuye la concentración del ión en el músculo estriado y de ahí la utilidad en la crisis de hipertermia maligna.

Farmacocinética.-. El dantroleno es metabolizado a nivel hepático por enzimas microsomales.
La vida media de la administración venosa es de 4 a 8 horas.
La excreción de los metabolitos es principalmente renal y en menor grado sin metabolización.

Usos terapéuticos.- Tratamiento de la espasticidad por daño medular, del síndrome neuroléptico maligno, de los espasmos flexores. Profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna.

Vías de administración y dosis.-
Vía venosa: 1 mg/kg repetida hasta 10 mg/kg.

Reacciones adversas.-. Se describen síntomas de euforia, delirio, vértigo, letargo, fatiga, que ocurren precozmente y son reversibles.

Precauciones e interacciones.- SNC. Debe evitarse la administracion de depresores del SNC, así como de fármacos hepatotóxicos.
Las soluciones inyectables, por su elevado pH, pueden producir daño por extravasación en los tejidos. La asociación con bloqueadores de calcio puede originar fibrilación ventricular.

Formas farmacéuticas.- Polvo para solución inyectable 20 mg, frasco ampolla.

DIMERCAPROL

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- 2,3-dimetil-1-propanol. P.M. 124,22. Líquido viscoso de olor característico a mercaptano. Poco soluble en agua. Las soluciones son inestables por oxidación de la sustancia, soluble en aceites vegetales. Se **almacena a temperatura ambiente protegido de la luz.**

Acciones farmacológicas.- El dimercaprol forma quelatos entre sus grupos sulfidrilos (SH) y los metales, especialmente arsénico, oro, mercurio y en menor proporción con plomo. Con los metales mencionados forma compuestos solubles, lo que permite su eliminación. Es más efectivo mientras más precoz sea su administración, para combinarse con los metales que tienen especial afinidad por los grupos SH, formando compuestos menos tóxicos. Se combina con el cobre, pero no es de elección en esta intoxicación y puede combinarse con edetato en el tratamiento de la intoxicación plúmbica.

Farmacocinética.- No se absorbe por la vía digestiva y se administra únicamente por inyección intramuscular profunda. La concentración máxima plásmatica se obtiene entre 30 y 60 minutos, tiene una vida media breve y se metaboliza excretándose sus metabolitos por la bilis y por el riñón. La dosis administrada se elimina en su totalidad entre 6 y 24 horas.

Usos terapéuticos.- Se utiliza especialmente en las intoxicaciones por arsénico y oro y en la forma aguda ocasionada por mercurio. Es poco efectivo en la intoxicación por bismuto o por antimonio. Como antídoto en el envenenamiento agudo por plomo, debe asociarse a edetato.

Vías de administración y dosis.- El dimercaprol, se administra por vía intramuscular profunda, en el caso de intoxicación leve por arsénico y oro; se usan dosis de 2,5 mg/kg 4 veces al día por dos días y 2 veces al tercer día, y sólo una vez los otros 10 días. En intoxicaciones graves, se emplea la dosis de 3 mg/kg cada 4 horas los dos primeros días, y se continúa con la misma dosis 4 veces al día el tercer día, y dos veces al día los 10 días siguientes.

En la intoxicación aguda por mercurio, se recomiendan dosis superiores a las indicadas anteriormente, hasta 5 mg/kg inicialmente.

En el envenenamiento grave por plomo, se inicia administrando dimercaprol en dosis de 4 mg/kg y, posteriormente, cada 4 horas junto con edetato (administrado en otros sitios) por 2 a 7 días.

En forma tópica el dimercaprol ha sido utilizado en instilación en el ojo que ha sufrido contacto con compuestos arsenicales vesicantes y en dermatitis por cromo.

Reacciones adversas.- Son variadas y dependientes de la dosis; así, con dosis de 5 mg/kg, se observan estos tipos de efectos en aproximadamente el 50% de pacientes tratados.

Los efectos más frecuentes son hipertensión arterial, sistólica y diastólica, taquicardia, alteraciones transitorias que se normalizan a las dos horas. Con dosis bajas en orden de frecuencia, se describen náuseas, vómitos, cefaleas, dolor torácico, conjuntivitis, bleforoespasmo, lagrimeo, rinorrea y salivación. Todos estos efectos son transitorios.

El dimercaprol puede producir dolor en el sitio de la inyección que se acompaña de infección. En los pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, puede producir anemia hemolítica. Por último en los niños es frecuente la producción de fiebre con este medicamento.

Precauciones e interacciones.- Debe administrarse con cuidado en pacientes hipertensos y con insuficiencia hepática y en la embarazada cuando existe peligro fetal.

Los complejos dimercaprol-metales, se destruyen con facilidad en medio ácido, por lo cual se recomienda alcalinizar la orina durante el tratamiento, evitando posibles daños renales.

Forma farmacéutica.- Solución inyectable oleosa al 10%, ampollas de 4,5 ml.

PENICILAMINA

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- La penicilamina es la beta dimetilcisteína, compuesto sulfhidrilo, producto de la degradación de la penicilina, que actualmente se obtiene por síntesis química, evitando la contaminación de penicilina. Es un polvo blanco soluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en éter, acetona y tetracloruro de carbono. P.M. 149,21. **Almacenar en recipientes herméticos entre 15 y 30°C.**

Acciones farmacológicas.- La penicilamina forma quelatos solubles con cobre, hierro, mercurio, zinc, plomo, oro y arsénico, los cuales son excretados por la orina.

Farmacocinética.- Cuando se administra por la vía bucal se absorbe en el tracto gastrointestinal, en proporción de 40 a 70%, obteniéndose concentraciones máximas en el plasma, en 1 a 3 horas después de su administración. Los alimentos, antiácidos y los compuestos ferrosos, disminuyen esta absorción. La sustancia es relativamente estable "in vivo" y se metaboliza en el hígado transformándose en derivado disulfuro, que se excreta principalmente por el riñón y en escasa proporción por las deposiciones.

Usos terapéuticos.- Por su acción quelante se utiliza en la intoxicación por metales pesados y aunque su eficacia es menor que la del edetato y del dimercaprol, tiene la ventaja de su administración por vía oral. Se utiliza en la enfermedad de Wilson, por su acción quelante sobre el cobre, en la cistinuria y en la artritis reumatoidea.

Vías de administración y dosis.- Se administra en cápsulas con estómago vacío, para evitar la interacción con los alimentos. En el tratamiento de la intoxicación por plomo, se utiliza en adultos y niños en dosis de 600 mg/m^2 de superficie corporal al día, hasta que la concentración sanguínea de plomo sea inferior a 50 mcg/dl. En la intoxicación aguda por arsénico, la dosis inicial es de 100 mg/kg/día, 4 veces al día y puede aumentarse a 1 g/día. Se mantiene este esquema por 5 días. Al suspender, se mide la excreción urinaria de arsénico y según los resultados se realiza otro período de administración.

En la intoxicación aguda o crónica, con mercurio, la dosis para adulto es de 1 g/día y para niños 100 mg/kg, 3 o 4 veces al día por 10 días.

En la enfermedad de Wilson se utilizan dosis de 1 a 4 diarios, manteniéndose un aporte adecuado de líquidos y dieta con bajo contenido en cobre, controlando la excreción urinaria de este elemento para adecuar la dosis.

En la artritis rematoidea, se administra 1 a 1,5 g diarios (dosis máxima simple de 500 mg) se administra por períodos de 2 a 3 meses. En la cistinuria, dosis entre 1 a 4 g, 4 veces al día, manteniendo una ingestión de líquidos adecuada.

Reacciones adversas.- En tratamiento de corta duración, se pueden observar signos de hipersensibilidad alérgica, con reacciones cutáneas, eritema a veces maculopapular, urticaria y, en tratamientos prolongados, alteraciones del colágeno, lupus eritematoso, dermatomiositis, penfigoídea, miastenia gravis y bronquiolitis.

Se producen con frecuencia alteraciones del sabor, con pérdida de él, que es transitoria y que se recupera en 2 a 3 meses.

El uso prolongado ocasiona alteraciones renales que se expresan en proteinuria, hematuria y con menos frecuencia signos de un síndrome nefrótico. Las reacciones adversas gastrointestinales, se caracterizan por ulceraciones bucales, náuseas, vómitos, diarreas, anorexia y dolor abdominal.

Los efectos indeseados,hematólogicos, son leucopenia y trombocitopenia que pueden llegar a agranulocitosis y anemia aplástica.Estos pueden aparecer en cualquier período del tratamiento, por lo cual se les considera como una alteración inmunológica.

Precauciones e interacciones.- Es conveniente realizar exámenes periódicos de orina, hemograma y exámenes de la piel, especialmente en pacientes mayores de 65 años. Debe evitarse el uso durante el embarazo y utilizarlos con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad alérgica a penicilina.

Entre las interacciones, los preparados de hierro disminuyen la acción de la penicilamina, por lo cual no deben administrarse simultáneamente. Los efectos hematotóxicos o nefrotóxicos se incrementan con la administración conjunta de fenilbutazona y sales de oro.

Forma farmacéutica.- Comprimidos o cápsulas de 250 mg.

CALCIO EDETATO SODICO

(Edetato de calcio y sodio)

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- Dihidrato de etilendiaminotetraacetato cálcico disódico. P.M. 446,28. Polvo blanco soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos. **Almacenar a temperatura controlada entre 15 y 30°C**

Acciones farmacológicas.- Es una sustancia que puede intercambiar sus iones calcio por otros metales bi y trivalentes, formando quelatos estables y solubles en agua. Se ha mostrado su especial capacidad para quelar el plomo, por lo cual constituye un medicamento eficaz en el tratamiento de las intoxicaciones por este elemento. Puede también combinarse con otros metales (Zn, Cd, Mn, Au, Ni); pero no ha mostrado actividad significativa en las intoxicaciones por estos metales. Tampoco es eficaz en las intoxicaciones por sustancias que contienen mercurio o arsénico.

Farmacocinética.- Se absorbe en escasa proporción en el tubo digestivo, por lo cual esta vía de administración no se utiliza, además, puede ocurrir que exista plomo en el tubo digestivo, con el cual al formar quelatos, no es absorbido. Se administra por vía venosa o intramuscular, la sustancia no sufre modificaciones en el organismo y se excreta rápidamente entre 24 y 48 horas principalmente por filtración glomerular. La vida media de eliminación es de 20 a 60 minutos, que no se modifica por cambios del pH urinario. El calcio edetato sódico, penetra en escasa proporción a través de las membranas celulares; por eso se le considera un agente quelante, más extracelular que intracelular.

Usos terapeúticos.- El edetato se administra especialmente por vía endovenosa para el tratamiento de la intoxicación leve, moderada o crónica, por plomo. En la intoxicación aguda con encefalopatía plúmbica, se administra asociado a dimercaprol (concentraciones de plomo mayores de 70 mcg/dl). En determinadas ocasiones puede utilizarse la vía intramuscular, especialmente en los niños.

Vías de administración y dosis.- La dosis para infusión en el adulto se determina en relación a la superficie corporal, así, se recomienda administrar 1,5 mg/m^2/día, dividido en dos dosis y diluídos en 250 a 500 ml de solución fisiológica o de glucosa al 5% en infusión de aproximadamente entre 6 y 8 horas de duración. Se administra inicialmente por 3 a 5 días y se interrumpe por dos días (se prefiere dos semanas) para obtener la redistribución del plomo

almacenado en sitios poco accesibles. La dosis máxima en 24 horas no debe exceder los 50 mg/kg (1,75 g/m^2).

En niños puede utilizarse la vía intramuscular o la vía venosa; en este último caso, la dosis es similar a la del adulto y la dosis máxima puede llegar a 75 mg/kg, en intoxicación grave.Pero la cantidad de líquido administrado por dosis debe reducirse. En los niños pueden requerirse más de dos cursos de tratamiento y continuar hasta obtener concentraciones sanguíneas de plomo inferiores a 50 mcg/dl.

Por vía intramuscular el edetato se administra en solución al 20%. Las dosis son iguales a las por vía venosa pero, para evitar el dolor en el sitio de la inyección, se agrega procaína al 0,5%. En niños la dosis por vía i.m. es de 1 g/m^2/día en 2 a 3 dosis.

Reacciones adversas.- Dolor en el sitio de la inyección intramuscular, y la administración endovenosa puede producir hipotensión, fiebre, reacciones tipo histamina, depresión medular transitoria y ocasionalmente proteinuria, hematuria microscópica, células epiteliales en el sedimento y la más grave pero poco frecuente es la necrosis aguda del túbulo proximal renal.

Otras reacciones adversas observadas son náuseas, vómitos, diarreas, somnolencia, y en algunos pacientes hipercalcemia, por desplazamiento del calcio del quelato, en presencia de plomo.

Precauciones e interacciones.- Debe utilizarse con cuidado en pacientes con daño renal pre-existente y están contraindicados en anúricos o en oliguria- marcados para lo cual se recomiendan exámenes periódicos de orina, nitrógeno ureico, creatinemia y niveles de calcio y fósforo.

Los glucocorticoides aumentan la acción nefrotóxica del edetato, por lo cual no deben administrarse simultáneamente, especialmente en el edema cerebral de la encefalopatía, para lo cual se prefiere administrar dosis repetidas de manitol. Además puede interferir en la duración del efecto de la insulina zinc, por formar quelato con este último elemento.

Forma farmacéutica.- Solución inyectable de 200 mg/ml, ampollas de 5 ml.

GANCICLOVIR

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.- 6H - Purina-6-ona, 2 amino - 1,9 - dihidro - 9 -((2-hidroxi- 1 - hidroximetil) etoxilmetil).

El Ganciclovir es un nucleósido sintético análogo de la guanina, estructural y farmacológicamente relacionado con el Aciclovir. El Ganciclovir presenta actividad antiviral in vitro e in vivo contra los virus herpes tipos 1 y 2, Epstein-Bar, Varicela Zoster y Citomegalovirus (CMV).**Almacenar entre 15 y 30°C.**

Acciones Farmacológicas.- El Ganciclovir ejerce su actividad antiviral al ser convertido intracelularmente a la forma trifosfato por la deoxiguanosina kinasa. Aún cuando es fosforilado más rápidamente en las células infectadas, las células sanas también producen bajas cantidades de ganciclovir-trifosfato.El mecanismo de acción antiviral se debe a que la forma fosforilada del Ganciclovir inhibe selectivamente la ADN polimerasa viral al ser incorporado a la cadena de replicación del ADN como un falso nucleósido.Con esto se pone término a la síntesis del ADN, inhibiendo la replicación viral.

Farmacocinética.- El Ganciclovir es pobremente absorbido por vía oral. La biodisponibilidad de la forma oral alcanza sólo un 3 a un 4,6% de la concentración alcanzada por vía intravenosa.

El Ganciclovir es ampliamente distribuido en los tejidos sin presentar acumulación en ninguno de ellos. Penetra la barrera hematoencefálica. Las concentraciones alcanzadas en el flúido cerebroespinal son del 38%, de las plasmáticas y parece tener una buena penetración intraocular. Presenta una baja unión a las proteínas plasmáticas (1-2%). La biotransformación es casi nula.

La vida media plasmática del Ganciclovir es de 2,5 a 3,6 horas en pacientes con función renal normal y de 5 a 28 horas, en pacientes con insuficiencia renal.La vida media en el fluido vítreo es de aproximadamente 13 horas.

La eliminación es renal. El 90% de la dosis se elimina como compuesto inalterado por los riñones en un período de 24 horas, en pacientes con función renal normal. La hemodiálisis reduce los niveles plasmáticos del fármaco en aproximadamente un 50%.

Uso terapéutico.- La Mayoría de los estudios de investigación sobre la eficacia clínica del Ganciclovir contra infecciones por CMV se han realizado en pacientes inmunocomprometidos, generalmente portadores del SIDA o receptores de transplantes de órganos, ya que la infección por CMV en pacientes no inmunocomprometidos es normalmente asintomática.

La retinitis por CMV ocurre en un 20 a 30% de los adultos con SIDA.Los resultados de varios estudios no comparativos sugieren que el tratamiento con Ganciclovir es efectivo en este grupo de pacientes en dosis de 5 mg/kg de peso, dos veces al día por 14 días, y luego 35 mg/kg/semana como terapia de mantención por un período indefinido.

Estudios doble ciego, placebo controlados, efectuados en receptores de transplantes de órganos tales como corazón o médula ósea, con riesgo de infección por CMV, demostraron que el tratamiento con Ganciclovir (5mg/kg dos veces al día por 7 ó 14 días seguido de 5 mg/kg cuatro veces al día por 5 días en la semana) resultó en una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de enfermedad por CMV. Se considera que los pacientes presentan un riesgo aumentado de infección por CMV si son seropositivos, o si el receptor es CMV seronegativo y el donante es seropositivo, o si el receptor presenta una infección asintomática por CMV (cultivos de muestras de orina o garganta CMV positivos).

Vías de administración y dosis.- La inyección de Ganciclovir reconstituida es altamente irritante de los tejidos debido a su alto pH(11). La solución debe ser administrada por infusión intravenosa constante, durante un período no inferior a 1 (una) hora y nunca por inyección rápida o bolo.

La toxicidad del Ganciclovir puede aumentar como resultado de niveles plasmáticos excesivos, por lo que no se aconseja exceder la dosis recomendada, ni la frecuencia o rapidez de la infusión.

1.- Tratamiento de retinitis por CMV:

a. Tratamiento de inducción: 5 mg/kg (infusión I.V.contínua de 1 hora de duración cada 12 horas durante 14 a 21 días. Esta es la dosis inicial indicada para pacientes con función renal normal.

b. Dosis de mantención: 5 mg/kg (infusión I.V.de 1 hora de duración), por 7 días cada semana, o 6 mg/kg una vez al día por 5 días cada semana.

2.- Prevención de la enfermedad por CMV (pacientes con función renal normal):

a. Dosis inicial: 5 mg/kg (infusión I.V.continua de 1 hora de duración) cada 12 horas por 7 a 14 días.

b. Dosis de mantención: 5 mg/kg una vez al día por 7 días cada semana, o 6 mg/kg por día durante 5 días cada semana.

DOSIS DE GANCICLOVIR EN INSUFICIENCIA RENAL

CL_{cr} (ml/min/1,73 m^2)	Dosis Ganciclovir (mg/kg)	Intervalo de dosis (horas)
> 80	5	12
50 - 79	2,5	12
25 - 49	2,5	24
< 25	1,25	24

PREPARACION

A. de la Solución Reconstituida:

1. Reconstituir el liofilizado del frasco ampolla con los 10 ml de diluyente provistos con el producto.

   Advertencia: No use "agua bacteriostática para inyección" porque ésta contiene parabenos. Los parabenos son incompatibles con el polvo estéril de Ganciclovir y éste puede precipitar.

2. Agite el frasco para disolver el medicamento.

3. Descarte el frasco si observa que hay partículas que no se disuelven o si se produce coloración.

   La solución reconstituida en el frasco ampolla es estable por 12 horas a temperatura ambiente (25°C). **No la refrigere.**

   Esta solución contiene 50 mg Ganciclovir/ml.

B. de la Solución para la Infusión:

Según el peso del paciente, retire del frasco ampolla (con la solución reconstituida) el volumen equivalente a la dosis calculada y agréguela a un volumen (generalmente 100 ml) de fluido de infusión aceptable, como por ejemplo:

. Solución de cloruro de sodio 0,9% (suero fisiológico)
. Dextrosa 5%
. Solución Ringer Lactato
. Solución Ringer

La **concentración final** de la solución **no** debe ser superior **al 10%.** Esta **solución es alcalina** (pH 11).

Almacenamiento: Debido a que en la preparación de la solución reconstituída es necesario usar agua sin preservantes, se recomienda usar la solución para infusión dentro de 24 horas para reducir el riesgo de contaminación bacteriana. Se recomienda refrigerar la solución para la infusión.

Reacciones Adversas: Durante los estudios clínicos, la terapia con Ganciclovir fue interrumpida en un 32% de los pacientes debido a los efectos adversos. A continuación se detallan los efectos adversos más frecuentes según el sistema afectado:

Hematológico: Neutropenia (40%), trombocitopenia (20%), ambas reversibles con la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes experimentaron neutropenia irreversible o muerte con severas infecciones bacterianas o micóticas durante el episodio neutropénico. Anemia (2%), eosinofilia (1%).

Cardiovascular: Arritmias, hipertensión, hipotensión (<1%)

Sistema Nervioso Central: Cefaleas (17%), confusión (6%), pensamientos o sueños anormales, ataxias, vértigos, nerviosismo, parestesia, psicosis, somnolencia, temblor (< 1%).

Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, hemorragia, dolor abdominal (< 1%).

Genitourinario: Hematuria (< 1%), aumento de creatinina sérica, aumento BUN.

Sitio de Inyección: Inflamación, dolor, flebitis (< 1%).

Misceláneas: Sepsis(6%),fiebre(2%), escalofríos,edema, infecciones, malestar,disnea (< 1%).

Test de laboratorios:valores anormales de la función hepática (2%), hipoglicemia (< 1%).

Precauciones e interacciones: La seguridad y eficacia del Ganciclovir en la enfermedad por CMV congénita o neonatal, o en el tratamiento de enfermedad por CMV diferente a retinitis (ej. neumonía, gastroenteritis) no ha sido establecida.

Este producto no debe ser administrado a pacientes no inmunocomprometidos.

Los efectos adversos más comúnmente asociados con la administración de Ganciclovir son neutropenia y trombocitopenia. El Ganciclovir debe usarse con precaución en pacientes con un número de neutrófilos menor de 500 cél/mm^3 o con un número de plaquetas menor de 25.000 cél/mm^3. El Ganciclovir debe usarse con precaución en pacientes con citopenias preexistentes o con historia de reacción citopénica a otros fármacos,productos químicos o radiación.

La administración de Ganciclovir por infusión intravenosa debe acompañarse de una adecuada hidratación ya que el fármaco tiene excreción renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis deberá ajustarse.

El cuadro de toxicidad del Ganciclovir y la Zidovudina son similares, y por lo tanto, es aconsejable reducir la dosis de la Zidovudina a 300 mg por día si se requiere administrar ambos medicamentos.

Con fármacos citotóxicos tales como Dapsona, Pentamidina, Flucitosina, Vincristina, Vinblastina, Adriamicina, Anfotericina B, Trimetroprima/Sulfametoxazol u otros nucléosidos análogos hay mayor riesgo de toxicidad en la médula ósea.

El uso conjunto de Ganciclovir e Imipenem-Cilastatin parece aumentar el riesgo de que se produzcan ataques epilépticos.

La administración conjunta con fármacos nefrotóxicos tales como Ciclosporina o Anfotericina B provoca aumento de la Creatinina sérica.

El clearance renal del Ganciclovir puede ser reducido al administrarlo concomitantemente con fármacos que inhiben la secreción tubular renal, tales como el Probenecid.

Embarazo y Lactancia: El Ganciclovir es teratógeno y embriotóxico en conejos y embriotóxico en ratones, en dosis aproximadamente equivalentes a las recomendadas para uso humano. No debe administrarse a embarazadas, a menos que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si el Ganciclovir se excreta por la leche materna. Se debe advertir a las madres que reciben Ganciclovir que deben interrumpir la lactancia para evitar posibles efectos severos al lactante.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable, liofilizado: 500 mg/frasco ampolla y ampolla con 10 ml de solvente (agua estéril para inyectables, libre de preservantes).

Cada frasco ampolla de 500 mg de Ganciclovir contiene 46 mg de sodio.

ALPROSTADIL

Estructura química y propiedades fisicoquímicas.-Acido 11,15 - dihidroxi-9-oxo-Prost-12-enoico (Prostaglandina E1) 1). P.M. 354.49. **Almacenar entre 2 y 8°C en envase hermético.**

Acciones farmacológicas.- El alprostadil es una prostaglandina E1. Produce vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y relaja la musculatura lisa intestinal y uterina.

La prostaglandina de la serie E se produce naturalmente en la vesícula seminal y en tejidos cavernosos de los machos, en la placenta y en ducto arteriovenoso de fetos.

En neonatos con estrechamiento en el ducto arteriovenoso, el Alprostadil relaja marcadamente y además puede reabrir el ducto. En neonatos con defecto cardiopulmonar congénito en el que se restringe el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar y que dependen de un ducto arteriovenoso evidente para una adecuada oxigenación de la sangre y una menor perfusión corporal, la droga puede mejorar el status cardiovascular (flujo sanguíneo y oxigenación) para mantener el ducto viable, hasta que la cirugía paliativa o correctiva pueda ser llevada a cabo.

Farmacocinética.- Alrededor del 70 al 80% se metaboliza por oxidación a través de los pulmones. La vida media es de 5 a 10 minutos, debido a éste parámetro, el medicamento debe administrarse por infusión contínua. Los metabolitos se excretan por la orina.

Usos terapéuticos.- En enfermedad cardíaca congénita, ducto arterioso dependiente. Es usado por vía intravenosa en terapia paliativa no definitiva, en mantener patente el ducto arterioso en neonatos recién nacidos con varios defectos cardíacos congénitos ducto-dependientes, tales como atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogia de Fallot, interrupción del arco aórtico,la coartación de la aorta y/o la transposición de los grandes vasos con o sin otros defectos.

Vías de administración y dosis.- La dosis inicial para mantener la viabilidad del ducto arteriovenoso en neonatos es de 0,05-0,1 mcg/kg/min a través de infusión contínua. En base a experiencia clínica, el fabricante recomienda una dosis inicial de 0,1 mcg/kg/min; sin embargo, una adecuada respuesta clínica ha sido

reportada con una dosis inicial de 0,05 mcg/kg/min, y algunos neonatos pueden responder a dosis iniciales más bajas. Si la respuesta a la dosis inicial es inadecuada la dosificación puede ser incrementada gradualmente hasta 04 mcg/kg/min.

El Alprostadil concentrado para inyección contiene 500 mcg/ml y debe ser diluído antes de la infusión, 1 ml del concentrado (500mcg/ml) es diluído en cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%, para proporcionar una solución que contiene 2-20mcg/ml dependiendo del dispositivo de infusión controlada utilizado y la necesidad del neonato.

La siguente tabla muestra la dilución del Alprostadil y la velocidad de infusión cuando se emplea una dosis de 0,1 mcg/kg de peso corporal/min. Esta dosis es comunmente usada para la iniciación de la terapia con Alprostadil y mantención de la habilitación del ducto arteriovenoso.

Agregar 500 mcg (1ml) de Alprostadil a los sgtes Volumenes de dilución	Concentración aproximada resultante (mcg/ml)	Velocidad de Infusión (ml/min/kg de peso corporal
250ml	2	0,05
100ml	5	0,02
50ml	10	0,01
25ml	20	0,005

El concentrado deberá ser almacenado entre 2 y 8 °C. El concentrado para inyección y las soluciones diluídas de la droga deberán ser inspeccionadas visualmente, por si hay material particulado y decoloración, antes de la administración.

Precauciones e interacciones.- Usar con precaución en neonatos con tendencia al sangramiento debido a que el Alprostadil inhibe la agregación plaquetaria.

No usar este producto en síndrome de distress respiratorio o circulación fetal persistente.

Se debe administrar por personal entrenado en cuidado intensivo pediátrico.