

## **ALPRAZOLAM**

**Hipnótico y sedante**

### **FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN:**

**Cada TABLETA contiene:** 0.25 y 0.5 mg

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** ALPRAZOLAM es útil para el tratamiento de los diferentes cuadros asociados con los síntomas de ansiedad como la neurosis de ansiedad, el trastorno de pánico, etc.

**Ansiedad asociada con depresión:** Esto se puede describir variadamente como una mezcla de ansiedad-depresión, ansiedad asociada con la depresión.

**Trastornos de pánico:** Esto incluye los trastornos de pánico con o sin agorafobia.

### **CONTRAINDICACIONES:**

ALPRAZOLAM está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las benzodiazepinas.

### **PRECAUCIONES GENERALES:**

No se ha establecido el uso en la depresión. El uso de benzodiazepinas solas en la depresión puede agravar el cuadro clínico. La habituación y dependencia emocional/física se puede presentar con ALPRAZOLAM. Se debe tener precaución especial al prescribir benzodiazepinas en pacientes que están propensos al abuso de drogas (por ejemplo, alcohólicos o adictos a drogas) debido a su predisposición a la habituación y a la dependencia. Los síntomas después de una disminución rápida o la discontinuación abrupta de las benzodiazepinas incluyendo al ALPRAZOLAM varían desde una disforia leve e insomnio hasta un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Adicionalmente, se ha presentado ansiedad y/o ataques de pánico de rebote e hipomanía o manía con la disminución rápida o la discontinuación rápida de la terapia con ALPRAZOLAM.

Los trastornos de pánico se han asociado con los trastornos depresivos. Por tanto, se debe tener máxima precaución con el uso concomitante de ALPRAZOLAM y medicamentos psicotrópicos.

Se les debe advertir a los pacientes acerca del uso de ALPRAZOLAM mientras se están manejando vehículos motorizados o se estén realizando otras actividades peligrosas.

ALPRAZOLAM, y en general todas las benzodiazepinas, deben administrarse con precaución en los siguientes casos: pacientes con intoxicación etílica aguda o por otros depresores del SNC, pacientes en coma, shock, con glaucoma de ángulo agudo, hipercinéticos, con miastenia gravis, con trastornos orgánicos cerebrales, con porfiria o psicosis, así como en los pacientes con enfermedad pulmonar primaria, apnea del sueño o en aquéllos en los que la disminución del reflejo de la tos pueda ser peligrosa.

### **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

**Categoría de uso en el embarazo, D:** Existe el riesgo de malformaciones congénitas en niños de los padres que hayan recibido benzodiazepinas durante el embarazo.

Este riesgo no se puede cuantificar para ALPRAZOLAM, pero como el uso de benzodiazepinas no suele ser una situación urgente se recomienda no utilizarlas durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. El uso de benzodiazepinas de manera regular durante el embarazo ha sido asociado al desarrollo de dependencia física y síntomas de supresión en los neonatos.

De la misma forma su uso como hipnótico durante las últimas semanas del embarazo puede provocar depresión respiratoria, hipotermia y otras complicaciones al nacimiento.

No se debe tener lactancia mientras se esté recibiendo ALPRAZOLAM. La administración de benzodiazepinas durante la lactancia puede provocar letargo y pérdida de peso en el lactante.

### **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

Las reacciones adversas reportadas por los pacientes tratados con ALPRAZOLAM se observan generalmente al inicio de la terapia y desaparecen con la discontinuación del medicamento y la disminución de la dosis.

Las reacciones adversas más comunes al ALPRAZOLAM fueron somnolencia y un ligero dolor de cabeza/mareo. Reacciones adversas menos comunes fueron visión borrosa, dolor de cabeza, depresión, insomnio, nerviosismo/ansiedad, temblor, cambio en el peso, disfunción de la memoria/amnesia, trastorno de la coordinación, diferentes síntomas gastrointestinales y manifestaciones autonómicas. Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas se han reportado en asociación con el uso de benzodiazepinas ansiolíticas incluyendo ALPRAZOLAM: distonía, irritabilidad, anorexia, fatiga, lenguaje cercenado, debilidad musculoesquelética, cambios de la libido, irregularidades menstruales, incontinencia, retención urinaria y función hepática anormal.

Rara vez se ha reportado un incremento en la presión intraocular. Reacciones adversas reportadas por los pacientes tratados con ALPRAZOLAM para trastornos de pánico en los estudios clínicos son: sedación, somnolencia, fatiga, ataxia, alteración de la coordinación y lenguaje cercenado.

Las reacciones adversas menos comunes fueron la alteración del estado de ánimo, síntomas gastrointestinales, dermatitis, problemas de memoria, disfunción sexual, daño intelectual y confusión.

Al igual que con otras benzodiazepinas, se han reportado en raras ocasiones reacciones como dificultad de concentración, confusión, alucinaciones, estimulación y efectos de comportamiento adversos como irritabilidad, agitación, furor o agresividad, o comportamiento hostil.

En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos del comportamiento, los pacientes recibieron diferentes medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central concomitantemente y/o se describieron por tener condiciones psiquiátricas.

Reportes publicados aisladamente involucrando pequeños números de pacientes han sugerido que los que tengan trastornos de personalidad de límites, un historial previo de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias, tienen riesgo de presentar dichas reacciones.

Se han reportado instancias de irritabilidad, hostilidad o pensamientos intrusos durante la discontinuación de ALPRAZOLAM en pacientes con trastornos de estrés post-traumático.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos del sistema nervioso central aditivos cuando se administran con alcohol o con otros medicamentos que produzcan la depresión del SNC.

La concentración plasmática de la imipramina y la desipramina se ha reportado que se incrementan en promedio de 31% y 20%, respectivamente, mediante la administración concomitante de ALPRAZOLAM en dosis de hasta 4 mg/día. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Se pueden presentar interacciones farmacocinéticas cuando ALPRAZOLAM se administra junto con los medicamentos que interfieren con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente del citocromo P-450 IIIA4) pueden aumentar la concentración de ALPRAZOLAM y enfatizar su actividad.

Los datos de los estudios clínicos con los medicamentos metabolizados similarmente al ALPRAZOLAM dan la evidencia de varios grados de interacción y la posible interacción con ALPRAZOLAM para un gran número de fármacos. Basándose en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No está recomendada la coadministración de ALPRAZOLAM con ketoconazol, itraconazol u otros antimicóticos del tipo de los azoles.
- Se recomienda la precaución y consideración de la reducción de dosis - cuando ALPRAZOLAM se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda tener precaución cuando ALPRAZOLAM se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem, o antibióticos macrólidos como la eritromicina y la trolenadomicina.
- No se recomienda la ingesta concomitante de alcohol, ya que podrían potenciarse los efectos sedantes del fármaco.
- Con el uso concomitante de antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes, pueden potenciarse los efectos depresores del Sistema Nervioso Central del fármaco.
- En el caso de analgésicos narcóticos también podría potenciarse la euforia y producir más dependencia psíquica

#### **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

Debido a los efectos depresores del SNC, los pacientes que reciben ALPRAZOLAM deben ser advertidos del riesgo de ocupaciones peligrosas que requieren un completo estado de alerta, como operar maquinaria o manejar vehículos de motor.

En algunos pacientes que reciben dosis recomendadas o dosis altas de ALPRAZOLAM por periodos relativamente breves (de 1 semana a 4 meses), se han reportado convulsiones cuando se disminuye rápidamente. Por esta razón la dosis de ALPRAZOLAM debe ser reducida o retirada gradualmente.

En ancianos o en pacientes debilitados es recomendable que la dosis que se debe utilizar sea la más baja y eficaz, a fin de evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación.

Para discontinuar el tratamiento de ALPRAZOLAM, de acuerdo con la buena práctica médica, la dosis deberá reducirse lentamente.

Se sugiere que la dosis diaria de ALPRAZOLAM disminuya a razón de 0.5 mg cada 3 días. Algunos pacientes quizá requieran una disminución de dosis más baja.

Se han reportado síntomas por supresión posterior a una rápida o abrupta discontinuación de las benzodiazepinas, incluyendo ALPRAZOLAM. Éstos se han clasificado desde una ligera disforia e insomnio hasta un síndrome mayor, el cual puede incluir cólicos abdominales, vómito, sudoración, temblor y convulsiones, ansiedad y/o ataques de pánico de rebote e hipomanía y manía.

La administración de ALPRAZOLAM a pacientes con depresión severa o potencialmente suicidas, se deberá hacer con las precauciones apropiadas.

Con el empleo de ALPRAZOLAM deben observarse las precauciones habituales en pacientes comprometidos en su función renal o hepática.

No está recomendado en pacientes cuyo diagnóstico primario sea esquizofrenia. Síntomas de abstinencia han sido reportados consecuentes a la suspensión brusca de otras benzodiazepinas.

Los individuos con inclinación al abuso de drogas, como los alcohólicos o drogadictos, deben ser estrechamente vigilados si reciben tratamiento con benzodiazepínicos en vista a su predisposición a la habituación y dependencia.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** No se ha observado actividad carcinogénica potencial en ratas durante 24 meses de estudios con ALPRAZOLAM en dosis arriba de 375 veces la dosis en seres humanos. ALPRAZOLAM no resultó mutagénico en la prueba del micronúcleo en la rata a dosis por arriba de 1250 veces de la empleada en seres humanos. ALPRAZOLAM causó deterioro de la fertilidad en ratas a dosis por arriba de 62.5 veces la dosis en seres humanos.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis óptima se debe individualizar basándose en la severidad de los síntomas y la respuesta del paciente.

En pacientes que requieren de una dosis mayor, la dosificación se debe incrementar con precaución para evitar las reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán de una menor dosis que los que hayan sido tratados previamente con tranquilizantes menores, antidepresivos o hipnóticos.

Se recomienda que el principio general de usar la dosis efectiva menor se siga en pacientes mayores o en pacientes debilitados para evitar el desarrollo de ataxia o sobredosificación.

**Ansiedad:** 0.75 a 1.5 mg diarios, administrados en dosis divididas de 0.5 a 0.75 mg.

**Trastornos de pánico:** 0.5 a 1.0 mg administrados a la hora de dormir, o 0.5 mg tres veces al día. La dosis debe ajustarse a la respuesta del paciente con incrementos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días.

Dosis adicionales se pueden establecer hasta obtener un horario de tres a cuatro veces al día. (La dosis promedio en un estudio multicéntrico grande fue de  $5.7 \pm 2.27$  mg, con pacientes ocasionales que requieren un máximo de 10 mg por día).

**Pacientes geriátricos:** 0.5 a 4.0 mg administrados en dosis divididas de 0.5 a 0.75 mg/día, se puede incrementar gradualmente si se necesita y se tolera.

**Duración del tratamiento:** Hasta 4 meses para la ansiedad asociada con depresión y de hasta 8 meses para el tratamiento de trastornos de pánico con o sin evasión fóbica.

**Descontinuación del tratamiento:** Para discontinuar el tratamiento en pacientes que toman ALPRAZOLAM, la dosificación se debe reducir lentamente para mantener las buenas prácticas de prescripción. Se sugiere que la dosificación diaria de ALPRAZOLAM disminuya en no más de 0.5 mg cada 3 días. Algunos pacientes requieren una disminución de la dosis aún menor.

**Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

**Disfunción renal o hepática:** Se debe tener precaución en pacientes con disfunción renal o hepática.

## **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

Las manifestaciones de sobredosificación de ALPRAZOLAM incluyen extensiones de su actividad farmacológica, principalmente ataxia y somnolencia, confusión, alteraciones en la coordinación, disminución de reflejos y coma. En caso de presentarse es recomendable inducir el vómito y/o lavado gástrico como en todos los casos de sobredosificación de medicamentos.

Debe monitorearse la respiración, el pulso y la presión sanguínea; además debe soportarse con medidas generales cuando sea necesario.

Se administrarán líquidos por vía intravenosa y se mantendrá una adecuada ventilación de las vías aéreas.

Como el manejo de cualquier sobredosificación, el médico debe tener en mente que se pudieron haber ingerido múltiples medicamentos.

## **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

## **Bromazepam**

### **Ansiolítico**

#### **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

**Cada TABLETA contiene:** Bromazepam 3 mg

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Ansiolítico en dosis bajas para el tratamiento de las afecciones y síndromes psicossomáticos; neurosis fóbicas de ansiedad y manifestaciones hipocondriacas.

**Desequilibrios emocionales:** Situaciones de tensión y angustia, depresiones ansiosas desasosiego e insomnio.

**Trastornos funcionales de los aparatos respiratorio y cardiovascular:** Seudoangina de pecho, dolor precordial, taquicardia, hipertensión emocional, disnea, hiperventilación.

**Disturbios gastrointestinales:** Colon irritable, diarrea nerviosa.

**Alteraciones genitourinarias:** Vejiga neurógena.

**Síntomas psicossomáticos:** Cefaleas y dermatosis psicógenas, asma bronquial, úlcera gastroduodenal, colitis ulcerosa. Neurosis fóbicas y de ansiedad, manifestaciones hipocondriacas. Psiconeurosis ansiosas.

**CONTRAINDICACIONES:** Miastenia grave y estados de shock. Hipersensibilidad conocida a las benzodiacepinas, primer trimestre del embarazo, madres en periodo de lactancia. Menores de 2 años. Como tratamiento primario de trastornos psicóticos. Insuficiencia hepática, alcoholismo o dependencia a drogas.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Normalmente, el uso de BROMAZEPAM está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, pero cuando se utiliza queda bajo la responsabilidad del médico.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A dosis elevadas puede presentarse somnolencia, resequedad de boca y reacciones alérgicas. Produce efectos depresivos adicionales en el SNC cuando se coadministra con otros medicamentos como psicotrópicos, antihistamínicos, barbitúricos, alcohol y otras drogas que por sí mismas produzcan depresión.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración simultánea de BROMAZEPAM con otros medicamentos cuya acción deprime o estimula al sistema nervioso central puede ser peligrosa.

No se administre si se ha ingerido alcohol. No se recomienda el empleo de BROMAZEPAM en niños menores de 6 años.

El BROMAZEPAM ocasiona somnolencia y depresión de los reflejos osteotendinosos inconvenientes que impiden el manejo de vehículos o maquinaria.

En pacientes predispuestos se puede desarrollar dependencia después de tratamiento prolongado.

Con analgésicos opiáceos, puede producirse también una potenciación de la euforia, que se traducen en un aumento del riesgo de dependencia psíquica.

Es posible que la administración simultánea de cimetidina prolongue la vida media del Bromazepam.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No han sido revelados efectos tóxicos hasta la fecha. El BROMAZEPAM está considerado dentro de la categoría D.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. Las dosis recomendadas se adaptarán según criterio médico, con la respuesta individual:

**Adultos y ancianos:**

Dosis media: 1.5-3 mg 2-3 veces por día.

Casos graves: 6-12 mg 2-3 veces por día.

En pacientes debilitados o de edad avanzada, comenzar con 1.5 mg e ir aumentando lenta y progresivamente la posología hasta obtener el efecto deseado.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** En caso de sobredosificación se puede presentar fatiga, ataxia, amnesia, depresión respiratoria. En tales casos se recomiendan medidas generales de apoyo: ventilación adecuada, lavado gástrico, etc. También se puede aplicar el antagonista de las benzodiazepinas flumazenil.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Protéjase de la luz.

## **BROTIZOLAM**

### **MECANISMO DE ACCION**

Hipnótico y ansiolítico. Sus acciones están mediadas por la activación de subtipos específicos de receptores tipo A del GABA, facilitando la transmisión inhibitoria mediada por el GABA. Modula el complejo que permite una mayor afinidad del GABA por sus receptores originando una mayor apertura del canal de iones Cl<sup>-</sup> favoreciendo el ingreso de iones de cloro a la célula, que genera hiperpolarización celular y así disminuye la excitabilidad neuronal. Reduce la ansiedad y la agresividad (ansiolisis). Produce sedación e inducen el sueño (hipnosis).

Como hipnóticos disminuyen el tiempo que se tarda en conciliar el sueño y aumentan la duración del mismo, disminuyendo el tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, el tiempo total de vigilia y el tiempo del número de despertares. Brotizolam es una benzodiazepina con semivida plasmática corta., y por tanto, con escasa capacidad para producir sedación residual al día siguiente.

### **FARMACOCINÉTICA**

- Absorción: Su biodisponibilidad es del 70% (T<sub>max</sub>=1 h). El comienzo de la acción sedante es de 15-30 min, con una duración aproximada de 7 h.
- Distribución: Se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. El Volumen de distribución es de 0.4-1.3 l/kg.
- Metabolismo: Es metabolizado en el hígado con participación del CYP, con formación de derivados hidroxilados. El hidroximetilbrotizolam, el metabolito principal, es débilmente activo.
- Eliminación: Es eliminado mayoritariamente con la orina (75% de la dosis) y en menor proporción con las heces. Su semivida de eliminación es de 5 h (13 horas en pacientes cirróticos y hasta 9 h en ancianos).

### **INDICACIONES**

- [INSOMNIO]: Tratamiento de corta duración.

### **POSOLOGÍA**

Vía oral:.

- Adultos: 0,25 mg/24 h. Dosis máxima diaria, 0,25 mg.
- Ancianos, pacientes debilitados, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria: inicialmente, 0,125/24 h.
- Duración del tratamiento: Evitar los tratamientos superiores a 2 semanas, la prolongación del tratamiento sólo será posible tras una cuidadosa revaloración del estado del paciente.

- Suspensión del tratamiento: la suspensión del tratamiento deberá realizarse de forma gradual, adaptándolo individualmente.
- Normas para la correcta administración: Tomar con el estómago vacío, con un poco de líquido, inmediatamente antes de acostarse. También puede dejarse disolver el comprimido debajo de la lengua. Los pacientes deben disponer de un periodo de descanso o sueño de 6-7 h tras la toma del medicamento.

## CONTRAINDICACIONES

- [ALERGIA A BENZODIAZEPINAS].
- [MIASTENIA GRAVE]: la actividad relajante muscular de las benzodiazepinas puede producir un empeoramiento de la enfermedad, con aumento de la fatiga muscular.
- Insuficiencia respiratoria severa: su efecto relajante muscular puede potenciar la depresión respiratoria.
- [APNEA DEL SUEÑO]: puede producirse una exacerbación.
- Insuficiencia hepática: severa, debido al riesgo asociado de encefalopatía.
- [INTOXICACION ETILICA AGUDA], [COMA] o [SINCOPE]: debido a la depresión aditiva sobre el sistema nervioso central.

## PRECAUCIONES

- [INSUFICIENCIA RESPIRATORIA], [ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA]: El uso de benzodiazepinas puede potencialmente conducir a una depresión respiratoria. En insuficiencia respiratoria leve o moderada se deberá reducir la dosis.
- [INSUFICIENCIA HEPATICA]: Reducir la dosis en insuficiencia hepática. Al igual que con todas las benzodiazepinas, puede empeorar la encefalopatía hepática. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o [ENCEFALOPATIA]. Reducir la dosis.
- Historial de [DROGODEPENDENCIA]: El uso prolongado o dosis elevadas de benzodiazepinas puede producir dependencia psíquica o física.
- [INSUFICIENCIA RENAL]: Se aconseja comenzar con dosis más bajas.
- [PORFIRIA]: Su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de determinadas enzimas como la ALA sintetasa, que puede dar lugar a aumento de porfirinas, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad.
- [TOLERANCIA]: El uso continuado (varias semanas) puede haber pérdida de eficacia.
- [DEPENDENCIA]: Puede provocar dependencia física y psíquica. El riesgo aumenta con la dosis, duración de tratamiento y en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol y pacientes con alteraciones importantes de

la personalidad. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

- Insomnio de rebote y ansiedad: Se ha descrito un síndrome transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas. El riesgo es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

- [AMNESIA]: Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento, por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.

- Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

-[PSICOSIS]: Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

- Ansiedad asociada a [DEPRESION]: Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión, se han observado episodios de manía e hipomanía con riesgo de suicidio.

- [GLAUCOMA EN ANGULO ESTRECHO]: el posible efecto anticolinérgico de la benzodiazepina puede aumentar la presión intraocular y agravar la enfermedad.

## ADVERTENCIAS/CONSEJOS

CONSEJOS AL PACIENTE:

- Este medicamento es para el tratamiento a corto plazo del insomnio, generalmente no más de 2 semanas.

- Tome el medicamento justo antes de acostarse. Si se despierta, no tome una segunda dosis en una misma noche.

- Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

- La capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse alterada

- El uso prolongado puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica.

El riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

- Se ha observado tolerancia a la acción hipnótica después de varias semanas de tratamiento.

#### CONSIDERACIONES

#### ESPECIALES:

- Vigilar al paciente de posible sedación residual, amnesia anterógrada, tolerancia, dependencia y síntomas de rebote tras la interrupción del tratamiento.
- Al iniciar la terapia se debe prever su duración y valorar los estados asociados al insomnio, con reevaluación periódica del tratamiento.
- La duración del tratamiento debe ser la más corta posible y no debe exceder las 4 semanas incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación
- El tratamiento se debe suspender de forma gradual Ej: un 25% cada semana a lo largo de cuatro, aunque algunos pacientes pueden precisar periodos de hasta 8 semanas.
- El riesgo de insomnio por rebote y la tolerancia se reducen si el tratamiento dura poco tiempo y se disminuye progresivamente la dosis.
- La dosis de inicio será la más baja recomendada, no superándose nunca la dosis máxima establecida para cada fármaco.

#### INTERACCIONES

Los depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, etc.) pueden potenciar su acción sedante.

#### EMBARAZO

Otras benzodiazepinas atraviesan la placenta. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Algunos estudios han sugerido un riesgo incrementado de malformaciones congénitas con el uso de benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam) durante el 1er trimestre. Se ha atribuido síndrome de abstinencia neonatal (temblores e irritabilidad) así como flaccidez neonatal y problemas respiratorios con el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo. El uso de benzodiazepinas justo antes o durante el parto puede dar lugar a un síndrome en el neonato caracterizado por hipotonía, letargia y dificultades en la lactación. Aunque no parece que el uso ocasional y con dosis moderadas comporte riesgos especiales, rara vez es urgente el uso de benzodiazepinas durante el embarazo, en especial el de las indicadas sólo como hipnóticas como es el caso de brotizolam. En este caso, el riesgo potencial embriotóxico y/o teratógeno supera claramente el teórico beneficio terapéutico por lo el uso de brotizolam esta contraindicado en embarazadas.

#### LACTANCIA

Se ignora si el brotizolam se excreta con la leche materna, no obstante, la mayoría de las benzodiazepinas sí se excretan. Los neonatos metabolizan más lentamente las benzodiazepinas, por lo que es posible la acumulación de estos fármacos y sus metabolitos alcanzando niveles tóxicos (sedación, dificultades en la alimentación y pérdida de peso). Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

## NIÑOS

La seguridad y eficacia del uso de brotizolam en niños no han sido establecidas. Uso no recomendado en niños.

## ANCIANOS

Los pacientes geriátricos pueden mostrar mayor sensibilidad a los efectos adversos de las benzodiazepinas sobre el SNC. Un estudio retrospectivo de control de casos ha mostrado que los ancianos en tratamiento con benzodiazepinas de acción corta tienen menor propensión a sufrir caídas y fracturas que aquellos en tratamientos con benzodiazepinas de acción prolongada. Se recomienda limitar la dosificación a la mínima eficaz y aumentarla gradualmente, si es necesario, para disminuir la posibilidad de desarrollo de ataxia, mareos y sedación excesiva.

## EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCIÓN

Las benzodiazepinas tienden a producir disminución de los reflejos, pequeñas alteraciones de la coordinación psicomotriz y del estado de alerta. Por tanto, los pacientes tratados con estos fármacos deberían evitar en lo posible la conducción de vehículos o el manejo de maquinaria compleja especialmente durante las primeras horas de la mañana si ha tomado el medicamento por la noche (por la somnolencia residual). No tome bebidas alcohólicas.

## REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico es similar al del resto de benzodiazepinas. Las RAM en la mayor parte de los casos, afectan principalmente al sistema nervioso central.

- Sistema nervioso: (>10%): [SEDACION], [SOMNOLENCIA]. (1-10%): [ATAXIA], [CONFUSION] (especialmente en ancianos y debilitados), [DEPRESION], desenmascaramiento de depresión, mareos. (0.1-1%): [REDUCCION DE LA LIBIDO], [IMPOTENCIA SEXUAL], disminución de orgasmos. ([DEPENDENCIA] física y psíquica. La supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de [SINDROME DE ABSTINENCIA] o rebote. Hay riesgo de abuso.
- Respiratorios: (- Generales: (1-10%): [ASTENIA], [MIASTENIA]. También se ha observado [HIPOTERMIA].
- Piel/Hipersensibilidad: (- Gastrointestinales: [NAUSEAS] y [SEQUEDAD DE

BOCA].

- Oculares: Rara vez, [DIPLOPIA].
- Otológicos: Descrito algún caso de [TINNITUS].
- Hepatobiliares: Raros: trastornos hepáticos, incluyendo alteración de los tests de función hepática e [ICTERICIA].

## SOBREDOSIS

- Síntomas: La sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros fármacos depresores del SNC o si se combina con alcohol u otras drogas. Se manifiesta generalmente por depresión del SNC, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargo; disartria en casos más serios, pueden aparecer ataxia, reacciones paradójicas, depresión del SNC, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, depresión cardíaca, coma y muerte. Si hay depresión respiratoria o depresión profunda del SNC puede indicar la presencia de otros depresores del SNC.

- Tratamiento: Inducir el vómito (antes de una hora) si conserva la consciencia. No se recomienda inducir el vómito si existe riesgo de aspiración. Si hay inconsciencia realizars un lavado gástrico con conservación de la vía aérea. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos para su monitorización.

\*Antídoto: En intoxicaciones severas (sedación profunda, depresión respiratoria o coma) puede añadirse al tratamiento anterior flumazenilo: 0.2 mg iv (0,01 mg/kg en niños mayores de 1 año), durante 15 seg, si no hay respuesta en 60 seg, dosis adicionales de 0.1 mg (0.01 mg/kg en niños) que pueden repetirse cada 60 seg (máximo 4 veces en niños), rango de dosis usual 0.3-0.6 mg; dosis máxima 1 mg (en cuidados intensivos 2 mg; en niños 0,05 mg/kg ó 1 mg). En caso de reaparecer somnolencia, puede ser útil una perfusión iv de 0,1-0,4 mg/h (0.1 mg/ml de flumazenilo en 500 ml de glucosa 5% o ClNa 0.9%), ajustando de acuerdo al nivel de conciencia. Detenerse cada 6 horas para verificar si se produce de nuevo sedación.

En los pacientes que toman benzodiazepinas de forma crónica, en sobredosis por antidepresivos cíclicos o como tratamiento de la epilepsia, se debe tener especial cuidado al administrarles flumazenilo ya que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

- La diuresis forzada y la hemodiálisis no son una terapéutica eficaz.

## Buprenorfina, analgésico

### Mecanismo de acción

Agonista/antagonista opiáceo que se une a los receptores  $\mu$  y kappa del cerebro.

### Indicaciones terapéuticas

Tto. de sustitución de la dependencia mayor de opiáceos.

### Posología

Sublingual, pacientes  $\geq 15$  años: inicial, 0,8-4 mg/día en dosis única (4 h después del último consumo de opiáceo, o tras haber reducido la metadona a 30 mg/día); aumentar progresivamente según necesidad; máx. 16 mg/día. Una vez estabilizado el paciente reducir dosis gradualmente.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad. Niños  $< 15$  años. I.H. o insuf. respiratoria graves. Intoxicación alcohólica aguda o delirium tremens. Asociación con metadona o analgésicos opioides para estadio III.

### Advertencias y precauciones

I.H., I.R., traumatismo craneoencefálico, aumento de presión intracraneal, hipotensión, hipertrofia prostática, estenosis uretral, asma, insuf. respiratoria. Riesgo de depresión respiratoria y dependencia. La retirada, tras tto. largo, puede causar abstinencia.

### Insuficiencia hepática

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

### Insuficiencia renal

Precaución.

### Interacciones

Véase	Contraindicaciones	Además:
Aumento de depresión sobre el SNC con:	otros opioides, ciertos antidepresivos, antagonistas de receptores $H_1$ sedantes, barbitúricos, ansiolíticos distintos de benzodiazepinas, neurolépticos, alcohol, clonidina. Con benzodiazepinas puede resultar en muerte por depresión respiratoria.	
Efecto aumentado	por:	inhibidores CYP3A4.
Efecto disminuido	por:	inductores CYP3A4.
Riesgo de síndrome de abstinencia	con:	naltrexona.

Posible intensificación de los efectos de opiáceos con: IMAO.

### Embarazo

Dosis altas al final de embarazo, pueden inducir depresión respiratoria en neonatos.

### Lactancia

Dado que la buprenorfina pasa a la leche materna y debido a sus propiedades morfínicas, se encuentra contraindicada en la lactancia. Se ha observado que en ratas, buprenorfina inhibe la lactancia.

### Efectos sobre la capacidad de conducir

Buprenorfina puede causar somnolencia, mareo u otros síntomas que pueden alterar la capacidad de conducción, especialmente cuando se toma con alcohol o depresores del sistema nervioso central. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se realicen las actividades mencionadas anteriormente.

### Reacciones adversas

Insomnio, cefalea, lipotimia, mareos, hipotensión ortostática, estreñimiento, náuseas, vómitos, astenia, somnolencia, sudación.

## **Clobazam**

### 1.- Grupo Farmacoterapéutico:

Benzodiacepina:

- Ansiolítico.

### 2.- Formas farmacéuticas registradas:

- Tabletas 10 mg

### 3.- Indicaciones terapéuticas:

Solo está indicado para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

- Estados de ansiedad agudos o crónicos que pueden manifestarse especialmente en forma de ansiedad, tensión, inquietud, excitación, irritabilidad, trastornos del sueño de origen emocional, trastornos psicovegetativos y psicosomáticos (como por ejemplo los que se localizan en el tracto gastrointestinal o en el sistema cardiocirculatorio) así como labilidad del estado de ánimo.

- Ansiedad durante neurosis graves como adyuvante, o sea no como tratamiento primario.

- Ansiedad que acompaña a los estados depresivos (en asociación con tratamiento antidepresivo), o a las psicosis (asociado a neurolépticos), así como en las curas de desintoxicación etílica y en predelirium.

- Tratamiento coadyuvante de la epilepsia, especialmente las formas parciales, con o sin generalización secundaria, que no son controladas completamente por el tratamiento convencional.

### 4.- Dosificación:

- La duración del tratamiento debe ser la más corta posible.

- En forma general la duración total del tratamiento no debe superar las 8 a 12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

- Si la dosis se va a fraccionar durante el día, se recomienda que la porción más grande se administre en la noche.

a) Para el tratamiento de los estados de ansiedad:

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 20 mg al día. De ser necesario se puede aumentar la dosis diaria sin superar los 30 mg.
- Adultos mayores: Dosis iniciales bajas y de mantenimiento de 10 a 15 mg día.
- Niños de 3 a 15 años: Debe iniciarse a dosis bajas. Generalmente es suficiente una dosis de 5 a 10 mg al día.

b) Para el tratamiento de la epilepsia parcial no completamente controlada por el tratamiento convencional:

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años: La dosis inicial es de 5 a 15 mg/día, aumentando lentamente la dosificación en función del efecto observado, hasta llegar a una dosis diaria máxima de 80 mg.
- Niños de 3 a 15 años: Se recomienda que el tratamiento se empiece con 5 mg al día.

Normalmente una dosis diaria de mantenimiento de 0.3 a 1 mg/Kg de peso es suficiente.

Pautas de tratamiento especiales:

- Pacientes con alteración de la función renal o hepática: Dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica: Se recomienda utilizar dosis menores por el riesgo asociado de depresión respiratoria.
- Pacientes con debilidad muscular preexistente o con ataxia espinal o cerebelosa: Se requiere control especial ya que puede provocar debilidad muscular.

5.- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al clobazam o a las benzodiazepinas.
- Historia de dependencia a drogas o a alcohol.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Insuficiencia hepática severa.

- Síndrome de apnea del sueño.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Niños menores de 3 años.

#### 6.- Precauciones y Advertencias:

##### a. Generales:

- Puede causar depresión respiratoria, sobre todo si se administra a dosis elevadas. Por consiguiente en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, la función respiratoria debe supervisarse y puede ser necesaria una reducción de dosis.
- En los pacientes con deterioro hepático o renal aumenta la sensibilidad al clobazam y susceptibilidad a los efectos adversos y una reducción de dosis puede ser necesaria.
- La capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento.
- Los períodos de sueño insuficiente de sueño pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.
- Pueden precipitarse conductas agresivas hacia sí mismo y hacia los otros.
- En pacientes deprimidos pueden precipitarse ideas suicidas.

##### b.- Tolerancia:

- Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Asimismo hay que contar con la posibilidad de que disminuya su eficacia antiepiléptica en el curso del tratamiento.

##### c. Dependencia:

El uso de clobazam, al igual que otras benzodiazepinas, puede provocar dependencia física y psicológica. Este riesgo aumenta con la dosis y duración del tratamiento y en pacientes con historia de consumo de alcohol o drogas.

Una vez que la dependencia física se ha desarrollado, la terminación abrupta del tratamiento con clobazam provocará síntomas de retirada tales como cefaleas,

dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión irritable. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones. d.- Insomnio de rebote y ansiedad:

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar a la instauración del tratamiento con clobazam. Esto puede acompañarse por otras reacciones que incluyen cambios del humor, ansiedad o disturbios del sueño e inquietud.

e. Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7 a 8 horas.

f. Reacciones psiquiátricas y paradójicas:

- Pueden producirse reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.
- Estas reacciones son más frecuentes en ancianos y niños.

g. Embarazo:

- Si se administra clobazam durante una fase tardía del embarazo, o a dosis elevadas inmediatamente antes o durante el parto puede provocar hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria y dificultades al bebé (“síndrome del infante hipotónico”).
- Infantes nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas por períodos más largos durante las fases tardías del embarazo pueden desarrollar dependencia física y tener el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en el período postnatal.
- No debe utilizarse en el primer trimestre del embarazo y en las fases más tardías, debe usarse solo si existen indicaciones imprescindibles.

h. Lactancia:

- El clobazam pasa a la leche materna, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes.

#### 7.- Efectos secundarios:

- Puede causar sedación, llevando al cansancio, sueño, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se utiliza a dosis altas.
- También puede presentarse enlentecimiento del tiempo de reacción, adormecimiento, entorpecimiento de emociones, confusión, fatiga, cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, pérdida de apetito, náusea, mareo, vértigo, debilidad muscular, ataxia o temblor fino de los dedos, habla lenta o no entendible (desórdenes de articulación), inestabilidad de la marcha y en otras funciones motoras, desórdenes visuales (visión doble, nistagmus), aumento de peso, pérdida de la libido, reacciones cutáneas como exantema o urticaria.
- En casos muy raros, tras el uso prolongado de benzodiazepinas, y en especial en pacientes de edad avanzada, puede producirse alteración de la conciencia, en ocasiones combinada con trastornos respiratorios.

#### 8.- Interacciones:

- Cuando se administra el clobazam en combinación con alcohol, se potencia el efecto sedante. • Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.
- En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.
- Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas.
- Si el clobazam se administra simultáneamente con anticonvulsivantes en el tratamiento de la epilepsia, deberá ajustarse su dosis bajo supervisión médica periódica (monitorización electroencefalográfica), ya que podrían producirse interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.
- En tratamiento concomitante con ácido valproico, podría producirse un aumento de grado leve a moderado en las concentraciones plasmáticas del ácido valproico.
- También pueden elevarse los niveles plasmáticos de fenitoína si el paciente recibe tratamiento concomitante con clobazam.

- La administración de clobazam puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y del óxido nitroso.

#### 9.- Sobredosis:

• La sobredosificación se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia. En casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

• Tras una sobredosis debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la conciencia o realizarse un lavado gástrico conservación de la vía aérea si está inconsciente.

Se el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción.

- Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular.
- El antagonista benzodiazepínico flumazenilo no está indicado en los pacientes epilépticos que estén tratándose con benzodiazepinas, pues el antagonismo del efecto benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes.

### **Clonazepam**

Tabletas

#### **Antiepiléptico**

#### **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

**Cada TABLETA contiene: 0.5 y 2 mg**

#### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Anticonvulsivante utilizado en los siguientes tipos de epilepsia:

- Síndrome de Lennox-Gastaut (variante de pequeño mal).
- Epilepsia crónica generalizada: Crisis mioclónicas, ausencias, pequeño mal.
- Epilepsia crónica parcial: Crisis focales y complejas.

Utilizado en el trastorno del pánico, como medio auxiliar en caso de manía aguda y para facilitar la abstinencia de otras benzodiazepinas.

**CONTRAINDICACIONES:** CLONAZEPAM se encuentra contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, no utilizar en pacientes con insuficiencia hepática ni en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

**PRECAUCIONES GENERALES:** Pacientes con miastenia gravis, coma o shock, ya que existe la posibilidad de provocar una potencialización de la debilidad muscular.

Pacientes con intoxicación etílica aguda, ya que el alcohol pudiera modificar los efectos farmacológicos, disminuyendo la eficacia del tratamiento.

Puede causar dependencia tras la toma de forma ininterrumpida del medicamento durante tiempo prolongado.

En pacientes con insuficiencia renal deberán ajustarse las dosis de acuerdo con el grado de la función renal.

En pacientes con EPOC puede producir depresión respiratoria e hipersecreción bronquial, empeorando el proceso con insuficiencia respiratoria. En pacientes con porfiria existe un aumento de porfirinas exacerbando la enfermedad.

## **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

### **Embarazo:**

**Categoría de riesgo D:** CLONAZEPAM atraviesa la placenta. La seguridad del uso de CLONAZEPAM durante el embarazo no está bien establecida. Los efectos adversos sobre el feto han sido observados en estudios de reproducción en ratas y conejos, y aunque algunos reportes sugieren una asociación entre el uso de antiepilépticos durante el embarazo y un incremento en la incidencia de defectos congénitos, en niños recién nacidos de estas mujeres no ha sido establecida una relación causal con estos fármacos.

La mayoría de las mujeres que recibieron terapia anticonvulsiva tienen niños normales. CLONAZEPAM puede usarse en mujeres embarazadas o en mujeres que podrían embarazarse únicamente si el fármaco es considerado esencial en el manejo de las crisis. CLONAZEPAM no debe ser descontinuado en forma abrupta en mujeres embarazadas en quienes el fármaco se administra previamente, para prevenir crisis mayores debido a la gran posibilidad de presentarse estados epilépticos con hipoxia que amenaza la vida.

En casos individuales, cuando la severidad y frecuencia de las crisis no son tan serias puede descontinuarse la terapia antes y durante el embarazo; sin embargo, no se puede decir que las crisis mínimas no sean peligrosas para el feto.

**Lactancia:** CLONAZEPAM se excreta con la leche materna. Los neonatos metabolizan más lentamente las benzodiazepinas, por lo que su acumulación es posible pudiendo alcanzar niveles tóxicos (sedación, dificultad para lactar y pérdida de peso). Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración del medicamento. Los niños expuestos al CLONAZEPAM *in utero* o en la lactancia deberán ser monitorizados respecto a los niveles séricos del fármaco y a la depresión del sistema nervioso central o apnea.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Advertir al paciente la posibilidad de amnesia anterógrada (olvido de acontecimientos próximos).

Los efectos secundarios son frecuentes y afectan principalmente al SNC. Sólo 50% de los pacientes experimenta somnolencia transitoria durante los primeros días del tratamiento, seguida de sedación y ataxia, especialmente en ancianos. Con frecuencia se presentan mareos, cefalea, confusión, depresión, disartria, cambios en la libido, temblor, incontinencia y retención urinarias, náusea, vómito, diarrea, sequedad de boca y dolor epigástrico.

**Ocasionalmente existe:** Hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, leucopenia, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, alteraciones del comportamiento, amnesia, psicosis, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmo, alteraciones de la audición, hipersalivación e hipersecreción bronquial.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Puede existir una potencialización de los efectos depresores sobre el sistema nervioso central cuando se utiliza con alcohol, narcóticos, barbitúricos, fenotiacinas, agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos y por supuesto con otras drogas anticonvulsivas.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

No existen estudios suficientes con respecto a carcinogénesis y la fertilidad.

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

CLONAZEPAM es administrado por vía oral. Es recomendable administrar 3 dosis iguales diarias. Si no son dosis iguales, las mayores dosis deben darse en la noche. La dosificación del CLONAZEPAM debe ser ajustada cuidadosa y lentamente de acuerdo con los requerimientos y respuesta del paciente.

CLONAZEPAM no debe suspenderse abruptamente, sobre todo después de largos periodos o de dosis terapéuticas altas, debido a que puede precipitar crisis convulsivas, estados epilépticos u otra sintomatología de abstinencia. Si CLONAZEPAM debe ser discontinuado en pacientes que han recibido una terapia prolongada, se recomienda disminuir la dosis gradualmente. Se puede indicar la sustitución por otro antiepiléptico durante la suspensión del tratamiento con CLONAZEPAM.

Los pacientes con problemas de adicción (alcohólicos o farmacodependientes), deben ser monitoreados cuidadosamente cuando reciben CLONAZEPAM u otros psicotrópicos debido a la predisposición de éstos a la habituación o adicción.

**Dosis pediátricas:** La dosis pediátrica inicial no debe exceder de 0.05 mg/kg diarios en 2 ó 3 dosis. La dosificación puede incrementarse en no más de 0.5 mg cada tercer día, hasta que se controlen las crisis con un mínimo de efectos secundarios. La dosis de mantenimiento pediátrico no debe exceder de 0.2 mg/kg diariamente.

La dosis usual de inicio para niños mayores de 10 años o con peso mayor de 30 kg es de 0.01-0.03 mg/kg diarios.

**Dosis para adultos:** La dosis inicial para adultos no debe exceder de 1.5 mg diarios. La dosis puede ser incrementada en 0.5 a 1 mg cada tercer día, hasta que las crisis sean controladas con un mínimo de efectos secundarios.

La dosis de mantenimiento para adultos no debe exceder de 20 mg diarios.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosificación por CLONAZEPAM produce depresión del SNC y puede presentarse somnolencia, confusión, coma y disminución de los reflejos.

El tratamiento consiste en lavado gástrico inmediato, monitorización de respiración, pulso, presión arterial y las medidas de soporte en general (administración de líquidos).

Si se presenta hipotensión severa se recomienda el metaraminol y norepinefrina. La depresión del SNC puede ser combatida con la administración de metilfenidato o cafeína y benzoato de sodio. Se hace énfasis en que el tratamiento deberá ser con medidas de soporte, ya que la administración de estimulantes no específicas del SNC es cuestionable.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Protéjase de la luz.

## **CLOZAPINA**

### **INDICACIONES DE USO**

La clozapina pertenece a un grupo de medicamentos llamados neurolépticos.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia que no responden o sufren reacciones adversas graves con otros medicamentos utilizados con el mismo fin.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que implica trastornos del pensamiento, reacciones emocionales y trastornos del comportamiento.

La clozapina está también indicada en los trastornos psicóticos que ocurren en la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que el tratamiento habitual no ha sido efectivo.

## **No use clozapina**

Si es alérgico (hipersensible) a este principio activo o a cualquiera de los demás componentes de la especialidad farmacéutica que le han recetado. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Los síntomas de alergia pueden incluir

- Crisis de asma, con dificultad respiratoria, respiración con silbidos audibles o respiración rápida, hinchazón más o menos brusca de cara, labios, lengua u otro lugar del cuerpo. Es especialmente crítica si afecta a las cuerdas vocales, urticaria, erupción cutánea, shock anafiláctico (pérdida de conocimiento, palidez, sudoración).

**Debe realizarse análisis de sangre regularmente.**

**Debe acudir a todas las pruebas tal como le indique su médico. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolor de garganta, fiebre o infecciones.**

Este medicamento puede disminuir la presión sanguínea, especialmente al principio de tratamiento. Esto puede provocar mareos o debilidad.

Informe a su médico o farmacéutico si es fumador y sobre cuánto café toma al día. Cambios bruscos en sus hábitos pueden variar los efectos de la clozapina.

No suspenda el tratamiento antes, ya que puede empeorar su estado y producirle efectos no deseables.

## **Uso de otros medicamentos**

La clozapina puede intensificar los efectos del alcohol, medicamentos para dormir, tranquilizantes, medicamentos para las alergias, medicamentos para la hipertensión, anticoagulantes como warfarina, medicamentos para tratar enfermedades del corazón como digoxina y otros medicamentos.

Otros medicamentos que pueden cambiar el efecto de clozapina, como, por ejemplo, algunos antibióticos, medicamentos para tratar la depresión, convulsiones o úlceras de estómago y algunos medicamentos que se utilizan para las infecciones por hongos o virus.

El consumo de café y el fumar en exceso pueden también cambiar los efectos de la clozapina.

## **Situaciones fisiológicas especiales**

### **Embarazo y lactancia**

Consulte siempre con su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Su médico le recomendará que utilice medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté en tratamiento con clozapina.

Informe inmediatamente al médico si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

La clozapina puede pasar a la leche materna y afectar al lactante. No debe dar de mamar durante el tratamiento con esta medicina.

### **Uso en niños**

No está recomendado el uso de clozapina en niños.

### **Uso en ancianos**

En este grupo de población se recomienda utilizar una dosis inicial más baja y realizar un aumento de dosis de forma más gradual.

Los ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos de retención urinaria y estreñimiento provocados por la clozapina.

### **Conducción y uso de máquinas**

La clozapina puede provocar somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento. Por tanto, deberá evitar conducir o manejar maquinaria hasta que se haya habituado a la medicación y haya desaparecido la somnolencia.

### **Las reacciones adversas más frecuentes son:**

Cansancio, somnolencia, mareos, aumento o disminución de la producción de saliva, sudoración y ritmo cardíaco rápido.

Si experimenta ritmo cardíaco irregular y rápido que persiste cuando está en reposo, y va acompañado de dificultades para respirar e inflamación de pies o piernas, consulte a su médico inmediatamente.

### **Otras reacciones adversas:**

Estreñimiento, que en algunas ocasiones puede llegar a producir una obstrucción del intestino, náuseas, aumento de peso, dificultades para leer, problemas para orinar o para retener la orina, un comportamiento de movimientos irregulares, alteración en la producción de plaquetas y niveles de colesterol en sangre elevados.

Consulte a su médico si el estreñimiento empeora.

En casos raros, la clozapina puede causar confusión, inquietud, dificultades para tragar, alteración cardíaca, anemia (disminución de los glóbulos rojos en sangre), coágulos en la sangre (tromboembolismo) e inflamación del páncreas y del hígado.

Si durante el tratamiento con clozapina aparecen náuseas, vómitos y/o pérdida de apetito, informe a su médico inmediatamente.

Si experimenta excesiva sed, sequedad de boca y orina de forma muy frecuente, puede ser signo de elevados niveles de azúcar en sangre. Informe lo antes posible a su médico si aparecen estos síntomas.

También es muy importante que informe a su médico en cuanto detecte los primeros signos de resfriado, gripe, fiebre, dolor de garganta o cualquier otra infección.

Se han descrito reacciones agudas debidas a la interrupción brusca del tratamiento: reaparición de los síntomas psicóticos así como sudoración excesiva, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y diarrea. Informe a su médico.

## **Diazepam**

Solución inyectable

## **Ansiolítico**

### **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

**Cada ampolleta con SOLUCIÓN INYECTABLE contiene:**

Diazepam. 10 mg/2ml, tabletas de 5mg y 10 mg

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Medicación psicótropa (ataráxico, relajante muscular, anticonvulsivo). Uso psiquiátrico y en medicina interna (neurosis, estados de ansiedad, tensión emocional, histeria, reacciones obsesivas, fobias, estados depresivos acompañados de tensión e insomnio; en los trastornos emocionales o que acompañan a las enfermedades orgánicas como la úlcera gastrointestinal, hipertensión arterial, dermatosis pruriginosa, colitis o enfermedades funcionales del sistema digestivo, cardiovascular y genital). La solución inyectable está indicada para la sedación basal antes de medidas terapéuticas o intervencionales, como: cateterismo cardiaco, endoscopia, procedimientos radiológicos, intervenciones quirúrgicas menores, reducción de dislocaciones y fracturas, biopsias, etc.

DIAZEPAM en solución inyectable es utilizado como medicación preoperatoria en pacientes con ansiedad y estado de estrés. En psiquiatría es utilizado en el tratamiento de pacientes con estados de excitación asociada con ansiedad aguda y pánico, así como el *delirium tremens*. También está indicado en el tratamiento agudo del *status epilepticus* u otros estados convulsivos.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, miastenia grave, hipercapnia crónica severa, alteraciones cerebrales crónicas, insuficiencia cardiaca o respiratoria, primer trimestre de embarazo, durante la lactancia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia pulmonar.

### **PRECAUCIONES GENERALES:**

Se deberá tener especial precaución al administrar DIAZEPAM solución inyectable, particularmente por vía endovenosa, a los ancianos, a los pacientes severamente enfermos y a aquellos con reservas cardiovascular o pulmonar limitadas debido a la posibilidad de que ocurra apnea o paro cardíaco. El uso concomitante de barbitúricos, alcohol u otros depresores del SNC, aumentan la depresión cardíaca o pulmonar con el consiguiente incremento del riesgo de apnea. Se deberá disponer del equipo necesario para mantener la respiración en caso de requerirse

### **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:**

No se administre durante el primer trimestre del embarazo y en periodo de lactancia; pero si se utiliza, queda bajo responsabilidad del médico tratante.

### **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

El DIAZEPAM es bien tolerado. Posee un amplio margen de seguridad, lo que se ha confirmado por medio de estudios toxicológicos y farmacocinéticos, pero puede llegar a presentar somnolencia, fatiga, resequedad de boca, debilidad muscular y reacciones alérgicas. Otras que son menos frecuentes: amnesia anterógrada, confusión, constipación, depresión, diplopía, hipersalivación, disartria, dolor de cabeza, hipotensión, aumento o disminución de la libido, náusea, temor, incontinencia o retención urinaria, vértigo y visión borrosa. Muy raramente, elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina, así como reacciones paroxísticas como excitación aguda, ansiedad, trastornos del sueño y alucinaciones.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

Si se combina DIAZEPAM como medicamentos de acción central como neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos, anestésicos, antihistamínicos, barbitúricos y alcohol, deberá tenerse presente que su efecto sedante puede intensificarse con DIAZEPAM. Al igual que todos los medicamentos de este tipo, DIAZEPAM no deberá administrarse si se va a conducir algún vehículo o maquinaria peligrosa: DIAZEPAM es compatible con agentes hipoglucemiantes orales y anticoagulantes.

### **PREAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

Se desconocen a la fecha.

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

#### **Anestesiología:**

**Premedicación:** 10-20 mg I.M. (Niños 0.1-0.2 mg/kg) una hora antes de la inducción de la anestesia.

**Inducción de la anestesia:** 0.2-0.5 mg/kg I.V.

**Sedación basal antes de procedimiento, exámenes e intervenciones:** 10-30 mg I.V. (niños 0.1-0.2 mg/kg).

**Status epilepticus:** 0.15-0.25 mg/kg I.V., repetir después de 10-15 minutos. Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas.

**Estados de excitación:** (Estados agudos de ansiedad y pánico, *delirium tremens*). Inicialmente 0.1-0.2 mg/kg I.V., pudiendo repetir a las 8 horas hasta que los síntomas cedan a cambiar la vía oral.

### **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

En caso de sobredosificación, se presentará intensificación de los efectos terapéuticos (sedación, relajación muscular, sueño profundo) fatiga, ataxia, amnesia, depresión respiratoria.

En tales casos se recomiendan medidas generales de apoyo, ventilación adecuada, lavado gástrico, etc.

También se puede aplicar el antagonista de las benzodiazepinas (flumazenil).

### **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

## **Dinoprostona**

Estimula al miometrio del útero grávido para que se contraiga de forma parecida a las contracciones que se ven en el embarazo a término durante el trabajo de parto.

### **Indicaciones**

Indicado para la maduración del cérvix no favorable en mujeres embarazadas en estado de término o cerca de éste, con alguna necesidad médica u obstétrica para la inducción del parto.

## **Efectos secundarios**

Reacciones de hipersensibilidad, diarrea, náuseas, vómito, dolor de espalda, anomalías de la contractilidad uterina (aumento de la frecuencia, el tono o la duración), ruptura uterina, sensación de calor en la vagina, fiebre, hipertensión, asma, broncospasmo, desprendimiento de placenta.

Embolia pulmonar de líquido amniótico, dilatación cervical rápida, óbito fetal, sufrimiento fetal/alteración de la frecuencia cardíaca fetal muerte neonatal, reacciones de hipersensibilidad, síntomas vasovagales transitorios (ruborización, escalofríos, cefalea, mareo), hipertensión, asma, broncospasmo, diarrea, náuseas, vómito.

## **Contraindicaciones**

Pacientes que tienen hipersensibilidad al compuesto activo o a cualquiera de los demás componentes del producto.

Embarazo múltiple. Grandes multíparas (6 o más embarazos a término previos). Ausencia de encajamiento de la cabeza fetal. Antecedente de cirugía uterina (por ejemplo, cesárea, histerotomía). Desproporción cefalopélvica. Patrón de frecuencia cardíaca sugestivo de sufrimiento fetal incipiente.

Problemas obstétricos en los cuales el balance riesgo/beneficio materno o fetal se inclina a favor de la intervención quirúrgica. Flujo vaginal inexplicado o hemorragia uterina anormal durante el embarazo actual. Presentación diferente de la cefálica.

## **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación e ingesta accidental**

La sobredosificación se puede manifestar por aumento de la contractilidad uterina e hipertensión uterina.

## **PRECAUCIONES**

E: uso de otro método si la terminación falla con el fármaco. DR y DH: reducir dosis. Pacientes con glaucoma, [asma](#), epilepsia, disfunción renal o hepática, enfermedad cardiovascular. En pacientes con infección pélvica no se debe utilizar para la terminación de embarazos, a menos que se tenga un tratamiento adecuado para ello. Durante su empleo requiere monitoreo de la actividad uterina, del estado del feto y progreso de la dilatación cervical. HTA y [diabetes mellitus](#).

## **EFEDRINA SULFATO**

**Acción Terapéutica:** Broncodilatador adrenérgico, vasopresor.

**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.

**Propiedades:** Estimula los receptores adrenérgicos beta 2 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 beta 1 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 los estados depresivos. Se absorbe en forma rápida luego de su administración oral, I.M. o subcutánea. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal.

**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.

**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.

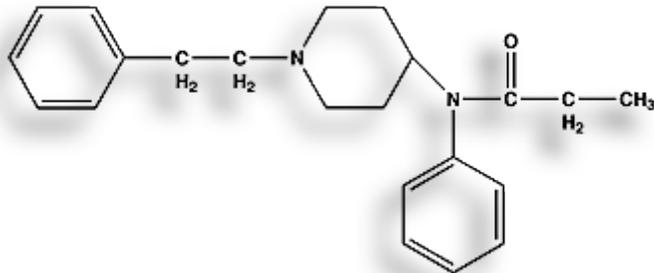
**Interacciones Medicamentosas:** El uso simultáneo de corticoides o ACTH puede aumentar el metabolismo de los corticoides, lo que hace necesario ajustar la dosificación. La alcalinización de la orina producida por antiácidos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los citratos o el bicarbonato sódico disminuyen la excreción urinaria de efedrina. El uso simultáneo de bloqueantes alfa adrenérgicos y otros medicamentos con esta acción puede disminuir la respuesta presora a la efedrina. Los efectos 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

## FENTANIL

### Descripción

El fentanil es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas con el nombre químico de N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilide citrato (1:1) y una fórmula química de  $C_{22}H_{28}N_2O_7$  y un peso molecular de 528.60. El citrato de fentanil es un potente narcótico analgésico de 75-125 veces más potente que la  [morfina](#). El citrato de fentanil es un polvo blanco poco soluble en agua con la siguiente fórmula estructural:



### Mecanismos de Acción

El preciso mecanismo de acción del fentanil y otros opioides no es conocido, aunque se relaciona con la existencia de **receptores opioides** estereoespecíficos presinápticos y postsinápticos en el SNC y otros tejidos. Los opioides imitan la acción de las **endorfinas** por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona resultando en la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. Los opioides también pueden interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores.

### Farmacodinamia, Farmacocinética Y Metabolismo

#### Farmacodinamia

Los primeros efectos manifestados por el fentanil son en el SNC y órganos que contienen músculo liso. El fentanil produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades, y sequedad de boca. El fentanil produce **depresión**

**ventilatoria dosis dependiente** principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al dióxido de carbono manifestándose en un aumento en la PaCO<sub>2</sub> de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO<sub>2</sub> a la derecha. El fentanil en ausencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Puede causar **rigidez del músculo esquelético**, especialmente en los músculos torácicos y abdominales, en grandes dosis por vía parenteral y administradas rápidamente. El fentanil puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común, esto puede asociarse con angustia epigástrica o cólico biliar. El estreñimiento puede acompañar a la terapia con fentanil secundario a la reducción de las contracciones peristálticas propulsivas de los intestinos y aumento del tono del esfínter pilórico, válvula ileocecal, y esfínter anal. El fentanil puede causar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona trigger de los quimiorreceptores en el suelo del cuarto ventrículo, y por aumento de las secreciones gastrointestinales y enlentecimiento del tránsito intestinal.

El fentanil no provoca liberación de histamina incluso con grandes dosis. Por lo tanto, la hipotensión secundaria por dilatación de los vasos de capacitancia es improbable. El fentanil administrado a neonatos muestra marcada depresión del control de la frecuencia cardíaca por los receptores del seno carotídeo. La **Bradycardia** es más pronunciada con el fentanil comparada con la morfina y puede conducir a disminuir la presión sanguínea y el gasto cardíaco. Los opioides pueden producir actividad mioclónica debido a la depresión de las neuronas inhibitorias que podría parecer actividad convulsiva en ausencia de cambios en el EEG.

### **Farmacocinética y Metabolismo**

En comparación con la morfina, el fentanil tiene una gran potencia, más rápida iniciación de acción (menos de 30 seg), y una más corta duración de acción. El fentanil tiene una mayor solubilidad en los lípidos comparado con la morfina siendo más fácil el paso a través de la barrera hematoencefálica resultando en una mayor potencia y una más rápida iniciación de acción. **La rápida redistribución** por los tejidos produce una más corta duración de acción.

El fentanil se metaboliza por dealquilación, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La vida media de eliminación del fentanil es de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución.

### **Indicaciones y Uso**

El fentanil se usa por su corta duración de acción en el periodo perioperatorio y premedicación, inducción y mantenimiento, y para el control del dolor postoperatorio. El fentanil es también usado como suplemento analgésico en la anestesia general o regional. El fentanil puede ser también usado como agente anestésico con

oxígeno en pacientes seleccionados de alto riesgo. Puede usarse intratecal o epidural para el control del dolor postoperatorio.

**AVISO:** Puede aparecer depresión neonatal debido a que la placenta no es una verdadera barrera al paso de los opioides. El uso materno crónico de un opioide puede producir adicción intrauterina. El fentanil debe ser utilizado con precaución en pacientes con traumatismos cerebrales o patología intracraneal. El fentanil puede perjudicar el curso clínico de estos pacientes.

## **Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas**

### **Contraindicaciones**

El fentanil está contraindicado en pacientes con intolerancia conocida a esta droga.

### **Reacciones Adversas**

Las reacciones cardiovasculares adversas incluyen hipotensión, hipertensión y bradicardia. Las reacciones pulmonares incluyen depresión respiratoria y apnea. Las reacciones del SNC incluyen visión borrosa, vértigo, convulsiones y miosis. Las reacciones gastrointestinales incluyen espasmo del tracto biliar, estreñimiento, náuseas y vómitos, retraso del vaciado gástrico. Las reacciones musculoesqueléticas incluyen rigidez muscular.

### **Interacción de Drogas**

La depresión ventilatoria puede ser aumentada por anfetaminas, fenotiacinas, antidepressivos tricíclicos, e inhibidores de la monoaminoxidasa. Las drogas simpaticomiméticas pueden aumentar la analgesia de los opioides. Los efectos sobre el SNC y depresión ventilatoria pueden ser potenciados por los sedantes, narcóticos, anestésicos volátiles y óxido nitroso.

### **Vías de Administración**

El fentanil puede ser administrado intravenosa, intramuscular transmucosa, transdérmicamente o como analgésico epidural o intratecal. La dosis debe ser individualizada teniendo en cuenta la edad, peso, estado físico, medicaciones, tipo de anestesia a utilizarse y procedimiento quirúrgico. La dosificación debe ser reducida en pacientes ancianos o debilitados.

## **KETAMINA**

### **Descripción**

La ketamina es un agente anestésico no volátil que se introdujo en la práctica clínica en el año 1970. Hoy se utiliza frecuentemente como agente de inducción en pacientes pediátricos. La ketamina es un derivado liposoluble de la fenciclidina.

### **Mecanismos de Acción**

Los mecanismos de acción de la ketamina a nivel molecular permanecen desconocidos. La ketamina parece deprimir selectivamente la función normal de asociación del cortex y tálamo, mientras aumenta la actividad del sistema límbico. Se sugiere un mecanismo que involucra a los receptores opiáceos por la reversión de los efectos de la ketamina por la naloxona. También pueden estar involucrados los receptores de la serotonina, noradrenalina, y muscarínicos de la acetilcolina.

### **Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo**

#### **Farmacodinamia**

La ketamina es un potente agente hipnótico y analgésico. La ketamina produce un estado de inconsciencia llamado "anestesia disociativa" caracterizado por el mantenimiento de los reflejos (p.e. de la tos y corneal) y movimientos coordinados pero no conscientes. Los pacientes anestesiados con ketamina frecuentemente se quedan con los ojos abiertos y parecen estar en un estado cataléptico. La analgesia que produce es profunda pero la amnesia puede ser incompleta. La ketamina produce un aumento importante de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de O<sub>2</sub> y presión intraocular. El efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular se manifiesta por un aumento de la presión arterial sistólica de 20-40 mmHg, aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y consumo de O<sub>2</sub>. También se elevan las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos son secundarios a un aumento de la actividad simpática. La ketamina tiene paradójicamente un efecto depresor miocárdico directo que puede llegar a ser clínicamente evidente en pacientes en estado crítico (p.e. en pacientes hipovolémicos traumatizados, o pacientes con permanencia prolongada en UCI). La repetición de las dosis produce progresivamente menor estimulación hemodinámica con cada dosis. La ketamina tiene un efecto mínimo sobre la función respiratoria, aunque una apnea transitoria (duración < 5 min.) puede verse después de administrar dosis de intubación. La ketamina es un relajante del músculo liso bronquial que mejora la compliancia pulmonar en pacientes anestesiados.

#### **Farmacocinética y Metabolismo**

Después de un bolus IV, la ketamina produce anestesia quirúrgica en 30-60 segundos. El despertar aparece en 10-15 minutos. La inconsciencia aparece dentro de los 5 minutos de la inyección IM con un efecto pico que aparece después de 20 minutos. Una dosis oral produce máxima sedación en 20-45 minutos.

#### **Indicaciones y Uso**

La ketamina se utiliza como agente inductor IV. Es particularmente útil en pacientes hipovolémicos, con taponamiento cardiaco, o en pacientes con enfermedades congénitas cardiacas con shunt derecha izquierda. La ketamina puede ser también útil en pacientes con enfermedad bronquial reactiva severa debido a su efecto broncodilatador. La ketamina es particularmente útil como agente de inductor en niños por producir menos delirio que en los adultos (ver más adelante). También es útil porque puede ser administrada como agente inductor por vía intramuscular en pacientes no cooperantes. La ketamina puede producir sedación consciente en pacientes pediátricos que van a someterse a procedimientos menores como curas o cambios de apósitos, desbridamiento de heridas, o estudios radiológicos. La ketamina puede producir una excelente analgesia sin depresión respiratoria para estos procedimientos.

## **Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas**

### **Contraindicaciones**

Debido a la capacidad de aumentar la presión intracraneal, la ketamina no se utiliza en pacientes con aumento de la presión intracraneal o en pacientes con lesiones intracraneales de masa. Asimismo, los pacientes con lesiones oculares abiertas no deberían recibir ketamina debido a su capacidad para aumentar la presión intraocular. La ketamina está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria o en pacientes con hipertensión pulmonar. En pacientes con deplección de catecolaminas (p.e. en pacientes con enfermedades críticas prolongadas), el efecto cardiodepresor de la ketamina puede manifestarse y por esta causa no debe utilizarse en estas circunstancias. Las alteraciones psiquiátricas son una contraindicación relativa del uso de la ketamina.

### **Reacciones Adversas**

El efecto adverso más destacado que aparece por el uso de la ketamina es un fenómeno conocido como delirio de emergencia. Este ocurre después de algunas horas de la anestesia con ketamina y se manifiesta con confusión, ilusiones y temor. La incidencia de estas reacciones en adultos es del 10-30%, pero es mucho más bajo en la población pediátrica (edad < 16 años). Las grandes dosis de ketamina se asocian con una mayor incidencia de reacciones. El uso repetido de la ketamina produce progresivamente menos reacciones. Las mujeres y los pacientes con historia de alteraciones psiquiátricas tienen más probabilidad de experimentar el delirio. Las benzodiazepinas se utilizan para disminuir la frecuencia y la severidad de estas reacciones. El lacrimeo y excesiva salivación son efectos secundarios comunes por el uso de la ketamina. Puede desarrollarse tolerancia a los efectos hipnóticos de la ketamina después del uso repetido en cortos periodos de tiempo (p.e. cuando se utiliza diariamente para curas). La ketamina no se conoce que produzca hipertermia maligna ni sea potencialmente liberador de histamina.

### **Inreacción de Drogas**

La ketamina potencia el efecto de los agentes relajantes neuromusculares no depolarizantes. Cuando se utiliza con halotano la ketamina puede producir hipotensión. Los agentes inhalatorios prolongan la duración de la acción de la ketamina. Puede aparecer apnea cuando la ketamina se administra con un opiáceo.

## **Dosis y Administración**

### **Vías de Administración**

La ketamina puede administrarse IV, IM, rectal, u oralmente. La dosis normal de inducción es de 0.5-2.0 mg/kg IV o 4-10 mg/kg/IM. Para el mantenimiento de la anestesia se utiliza a dosis de 30-90 mg/kg/min, y a dosis de 10-20mg/kg/min para producir sedación consciente. Las dosis deben ser reducidas en pacientes ancianos. La ketamina está disponible en una solución acuosa de 10 mg/ml, 50 mg/m,. La keetamina es compatible con el suero salino o soluciones de dextrosa. La ketamina es administrada normalmente en unión de una benzodiazepiana para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de delirio. La administración anterior de benzodiazepinas o N<sub>2</sub>O puede disminuir los efectos estimulantes cardiovasculares de la ketamina. La ketamina se da con frecuencia conjuntamente con un antisialagogo.

## **Lorazepam**

Tabletas

### **Ansiolítico**

#### **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

**Cada TABLETA contiene: 1 mg y 2 mg**

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** LORAZEPAM está indicado en el tratamiento para manifestaciones excesivas de ansiedad en pacientes que sufren neurosis ansiolítica y ansiedades a corto plazo.

La ansiedad y tensión asociadas con estrés durante la vida diaria usualmente no requieren tratamiento con fármacos ansiolíticos.

En una premedicación quirúrgica. Así como un coadyuvante en fármacos antieméticos, usado para el tratamiento de náuseas y vómito asociado con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer.

**CONTRAINDICACIONES:** LORAZEPAM está contraindicado en aquellos pacientes con miastenia grave ó aguda, glaucoma agudo de ángulo estrecho y con hipersensibilidad a las benzodiazepinas o algún componente de la fórmula.

En el síndrome de apnea durante el sueño e insuficiencia respiratoria severa.

No deberá administrarse durante el embarazo ni en la lactancia. No es recomendable la administración de LORAZEPAM a menores de 18 años.

Así como en el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con LORAZEPAM debido a que causa una potenciación de los efectos.

**PRECAUCIONES GENERALES Y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** LORAZEPAM al igual que otras benzodiazepinas puede ocasionar daño fetal, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas, especialmente durante el primer y último trimestre. Debido que el LORAZEPAM se distribuye en la leche materna, debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento.

Las concentraciones observadas en la sangre umbilical indican la transferencia de benzodiazepinas y glucurónidos inactivos, teniendo como consecuencias que el producto presente síntomas de abstinencia durante el periodo postnatal. La glucuronidación del LORAZEPAM podría inhibir competitivamente la conjugación de la bilirrubina, ocurriendo una hiperbilirrubina en el recién nacido.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son: somnolencia. Otras reacciones adversas reportadas son los mareos, debilidad, fatiga y letargia, desorientación, ataxia, náuseas, alteración del apetito, cambio de peso, depresión visión borrosa y diplopia, agitación psicomotora, disturbio del sueño, vómito, disturbio de la libido, cefalea, reacciones dermatológicas. Disturbios en el sistema gastrointestinal, oídos, nariz y garganta, músculo esquelético y sistema respiratorio. Se han encontrado efectos de irritabilidad y excitabilidad, debidos al consumo de benzodiazepinas. En raras ocasiones se ha presentado, confusión mental, tartamudeo, anormalidades en la amnesia anterógrada transitoria o deterioro de la memoria, reacciones paradójicas e hipotensión.

Los estudios controlados a largo plazo, de 3 a 13 semanas de duración, indican que el LORAZEPAM no tiene efecto significativo sobre la función hepática, renal, hematopoyética o metabólica.

Se ha demostrado que una dosis de 4 mg de LORAZEPAM es efectiva para inducir y mantener el sueño.

Durante el desarrollo de estudios clínicos de 6 meses de duración, no se reportaron evidencias de tolerancia o dependencia al lorazepam, aunque se ha observado el

desarrollo de tolerancia a la sedación y daño motor, producidos por el LORAZEPAM después de tratamiento crónico.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La depresión del Sistema Nervioso Central puede ocurrir cuando se administra cualquier benzodiazepina concomitantemente con depresores del SNC, incluyendo barbitúricos.

Cuando se toma por separado, tanto el LORAZEPAM como el alcohol son ansiolíticos, pero cuando se combinan, pueden aumentar la ansiedad de los sujetos.

Cuando se administra en forma concomitante el LORAZEPAM y loxapina, presentándose estupor excesivo, reducción significativa de la frecuencia respiratoria e hipotensión.

En numerosos estudios clínicos, el LORAZEPAM se ha administrado con una amplia variedad de otros agentes terapéuticos, sin evidencia aparente de interacción. La depuración metabólica del lorazepam, mediante glucuronidación, no se afectó por la administración oral de anticonceptivos a base de estrógenos, en contraste con la alta reducción en la depuración de la benzodiazepina oxidada, diazepam. En la prueba farmacocinética controlada, la depuración del LORAZEPAM no se alteró por la coadministración de dosis terapéuticas de disulfiram. Resultados similares se observaron en estudios de interacción con benzodiazepinas y cimetidina; ésta daña significativamente la depuración metabólica de diazepam y clordiazepóxido, pero no la de LORAZEPAM y oxazepam. Cuando se administra concurrentemente con disipramina, se ha demostrado que el LORAZEPAM incrementa las concentraciones séricas de desipramina con cambios clínicos concomitantes.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** El LORAZEPAM deberá ser utilizado con cuidado en pacientes que sufran alteraciones de la función hepática y renal, función respiratoria comprometida, depresión respiratoria. Por lo que dosis pequeñas podrían ser más eficaces para este tipo de pacientes.

En el tratamiento con benzodiazepinas se puede presentar un incremento en las enzimas hepáticas y desarrollo de discrasias sanguíneas.

Las benzodiazepinas deberán administrarse con precaución a pacientes en quienes el descenso de la presión arterial puede causar complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares.

En caso de presentarse conducta inapropiada como ira, delirio, agresividad, inquietud, especialmente en pacientes de edad avanzada y en niños, se deberá suspender el medicamento. Para aquellos pacientes que operan vehículos de motor u otro tipo de maquinaria peligrosa, se deberán dar las recomendaciones necesarias

para extremar las precauciones al día siguiente de la administración del medicamento, hasta que se establezca que no hay presencia de somnolencia o mareo durante el día.

El LORAZEPAM no se recomienda a pacientes menores de 18 años. Y no deberá ser usado en niños menores de 6 años.

Como con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con las dosis altas o periodos prolongados de uso. El riesgo puede aumentar en pacientes con historia de abuso de alcohol o drogas. Los síntomas por suspensión, incluyendo desmayos, han sido reportados cuando los pacientes discontinúan abruptamente las dosis múltiples de LORAZEPAM.

El uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

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

Para ansiedad moderada, la dosis crónica promedio usual es de 2 a 4 mg diarios en dosis individuales; para la ansiedad severa, 3 a 7.5 mg al día en dosis divididas. Para el insomnio debido a ansiedad o estrés situacional transitorio, una dosis de 2 a 4 mg, usualmente antes de dormir, es apropiada para la mayoría de los pacientes.

Para resultados óptimos, el tratamiento se debe de personalizar de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis recomendada de LORAZEPAM para adultos diariamente es de 2 mg en dosis divididas de 1 mg y 1 mg.

Diariamente, la dosis deberá incrementarse o ir en decremento dependiendo de la tolerancia y la respuesta.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosificación con benzodiazepinas puede resultar en somnolencia, falta de coordinación, dificultad al hablar, confusión, coma y disminución de los reflejos.

También puede ocurrir hipotensión, depresión respiratoria y apnea.

El tratamiento consiste en una terapia general de soporte.

El flumazenil, antagonista de la benzodiazepina, puede emplearse en el tratamiento de la sobredosis.

Si la ingestión es reciente y el paciente está consciente se debe inducir la emesis. Si el paciente está en estado comatoso, debe realizarse un lavado gástrico. La administración de carbón activado puede ser administrado después de un lavado gástrico y/o emesis para así remover algún residuo del fármaco.

## **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco. Protéjase de la luz

## **MIDAZOLAM**

### **Descripción**

El midazolam es una benzodiazepina que se utiliza normalmente por vía intravenosa para la sedación. El nombre químico es la 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H-imidazo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina; la fórmula en la ampolla con un Ph de 3 tiene el anillo de la benzodiazepina abierto y la molécula es soluble en agua. Al alcanzar en la sangre un pH de 7.4 el anillo se cierra y es entonces liposoluble.

### **Mecanismo de Acción**

Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico (GABA) en las neuronas del SNC en los receptores benzodiazepina. Estos receptores están localizados cerca de los receptores del GABA dentro de la membrana neuronal. La combinación del GABA ligando/receptor manantiene un canal del cloro abierto ocasionando hiperpolarización de la membrana que haciendo a la neurona resistente a la excitación.

## **Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo**

### **Farmacodinamia**

El midazolam es una droga con una duración de acción depresora corta sobre el sistema nervioso central con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

*Sistema Nervioso Central-* El midazolam reduce el metabolismo cerebral (CMRO<sub>2</sub>) por disminución del consumo de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral (FSC) de una forma dosis dependiente mientras mantiene una relación FSC/CMRO<sub>2</sub> normal. También aumenta el umbral de excitación para las convulsiones.

*Sistema Pulmonar-* El midazolam produce depresión del centro respiratorio relacionada, utilizando dosis de inducción, y deprime la respuesta al dióxido de carbono, especialmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

*Sistema Cardiovascular*- Los efectos hemodinámicos del midazolam incluyen un moderado descenso de la presión arterial media (15 al 20 % con grandes dosis), gasto cardíaco, y volumen sistólico.

### **Farmacocinética y Metabolismo**

Después de la administración intravenosa, la sedación aparece en 3 - 5 minutos (la iniciación es menor de 3 minutos con dosis altas o con la coadministración de narcóticos). La recuperación total es en menos de 2 horas. Después de la administración intramuscular, al iniciación se produce en aproximadamente 15 minutos con un efecto pico en 30-60 minutos. La biodisponibilidad es aproximadamente del 90% después de la administración intramuscular. La vida media de eliminación es de 1-12 horas, y el volumen de distribución grande (.95-6.6 L/kg). El midazolam es rápidamente metabolizado en el hígado a 1-hidroxiacetil midazolam y excretado por la orina.

### **Indicaciones y Uso**

El midazolam es efectivo para la sedación preoperatoria, sedación consciente y amnesia (anterógrada) en procedimientos diagnósticos, inducción de la anestesia general y sedación en UCI.

### **Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas**

#### **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones para el uso del midazolam incluyen hipersensibilidad y glaucoma agudo del ángulo.

El midazolam nunca debería utilizarse sin tener disponible un equipo de monitorización, oxígeno, y equipo de resucitación por la potencial depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y parada cardíaca.

El midazolam debe ser utilizado con cuidado y a dosis bajas cuando se asocia fallo cardíaco agudo congestivo y/o fallo renal, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y en pacientes ancianos/debilitados. Asimismo, es necesario bajar las dosis cuando se administra con otros depresores del SNC como narcóticos, barbitúricos, anticolinérgicos y alcohol.

La sobredosis de benzodiazepinas se manifiestan por excesiva somnolencia, confusión, coma hipotensión y depresión respiratoria que puede ser tratada con flumazenil. El **Flumazenil** es un antagonista competitivo de los receptores de las benzodiazepinas de acción corta administrado a dosis de .2 mg IV en 15 segundos cada 60 segundos hasta conseguir el nivel deseado de consciencia.

## **Dosis y Administración**

### **Vías de Administración**

El midazolam es administrado por vía intramuscular, intravenosa, oral, o intranasal. Es de 3 a 4 veces más potente que el diazepam y la forma recomendada de administración es de 1 mg IV cada 2 minutos hasta conseguir el efecto deseado. La dosis recomendada intramuscular para la sedación preoperatoria es de 0.07 a 0.08 mg/kg IM 1 hora antes de la cirugía. El midazolam por vía oral puede usarse en niños pero debe enmascararse el sabor amargo. La dosis oral es de 0.5-0.75 mg/kg. El midazolam intranasal puede utilizarse en niños pequeños incapaces de tomar estos agentes por vía oral. El pH de la fórmula le hace desagradable, la dosis intranasal es de 0.2-0.3 mg/kg.

## **OXICODONA**

### **INDICACIONES APROBADAS**

Tratamiento del dolor severo.

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Oxicodona es un analgésico opioide, con acción agonista pura sobre los receptores opioides del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante.

### **FARMACOCINÉTICA**

Oxicodona posee una biodisponibilidad de hasta el 87% tras administración oral. Tiene un tiempo de semivida de eliminación de 3 horas y se metaboliza principalmente a noroxicodona y oximorfona. La oximorfona posee cierta actividad analgésica pero está presente en el plasma a bajas concentraciones y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de oxicodona. La liberación de oxicodona de los comprimidos de liberación controlada (LC) es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida, seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de su acción. El tiempo de semivida de eliminación de oxicodona LC es 4,5 horas lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día. Oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

Los comprimidos se deben tragar enteros; no se deben partir, masticar ni triturar, pues hacerlo conllevaría la rápida liberación y absorción de una dosis

potencialmente fatal de oxicodona. La ingestión de alimentos no altera la absorción de oxicodona LC. Adultos y ancianos (más de 65 años): Oxicodona LC debe tomarse a intervalos de 12 horas. La dosificación depende de la intensidad del dolor, el historial previo, peso corporal y sexo del paciente (las mayores concentraciones en plasma se dan en la mujer).

En pacientes ancianos debilitados, pacientes que no han tomado opiáceos, o pacientes que presentan dolor severo no controlado con opiáceos más débiles, la dosis inicial usual es de 10 mg cada 12 horas. Se deberá titular la dosis cuidadosamente, diariamente si es necesario; se puede aumentar en incrementos del 25% - 50%. La ausencia de una presentación de 15 mg obliga a doblar la dosis cuando se inicia el tratamiento con 10 mg. La dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquélla que controla el dolor y que es bien tolerada, durante un total de 12 horas. La necesidad de una medicación de rescate de más de dos veces al día indica que debe aumentarse la dosificación.

## **SEGURIDAD**

### **Reacciones adversas (RAM)**

Las reacciones adversas son las típicas de los agonistas opioides, siendo las más comunes las náuseas y el estreñimiento, presentes en el 28% - 30% de los pacientes. También se describen como muy frecuentes (>10%): vómitos, somnolencia, vértigo, prurito. Como frecuentes (1-10%): edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas, vasodilatación, anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad, disnea, broncoespasmo, rash, sudoración, trastornos urinarios.

La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxicodona no es diferente a la observada con morfina o hidromorfona. Aunque en algún ensayo se han observado diferencias en cuanto a mayor frecuencia de estreñimiento con oxicodona (2) y mayor frecuencia de vómitos con morfina (2,5), el reducido número de pacientes en ambos estudios, así como el elevado % de abandonos y la corta duración de uno de ellos (2), hacen que no se puedan establecer conclusiones fiables.

Una supresión brusca del tratamiento o la administración de un antagonista de los opiáceos puede dar como resultado un síndrome de supresión, caracterizado por ansiedad, irritabilidad, escalofríos, sofocos, piloerección, dolor de las articulaciones, rinorrea, diaforesis, calambres abdominales y diarrea.

Tratamiento de sobredosis por oxicodona: los signos de sobredosis son pupilas puntiformes y depresión respiratoria, la cual puede resultar en apnea, parada respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión, coma o muerte.

Se deberá prestar atención inmediata para el restablecimiento de las vías respiratorias del paciente e instalar ventilación asistida o controlada.

En el caso de sobredosis masiva administrar por vía IV 0,8 mg de naloxona. Repetir a intervalos de 2-3 minutos según sea necesario o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución salina normal o dextrosa al 5%. La infusión deberá administrarse en proporción a la dosis en bolo previamente administrada y deberá estar de acuerdo con la respuesta del paciente. Oxicodona LC continuará liberándose hasta 12 horas después de la administración, por lo que el control de la sobredosis deberá modificarse en concordancia. Para sobredosis menos severas, administrar por vía iv 0.2 mg de naloxona, seguido de incrementos de 0,1 mg cada 2 minutos si fuera necesario.

### **Contraindicaciones**

Depresión respiratoria, lesiones cerebrales, íleo paralítico, abdomen agudo, vaciamiento gástrico retardado, enfermedad obstructiva severa de las vías respiratorias, asma bronquial severa, hipercapnia, sensibilidad conocida a oxicodona, morfina u otros opiáceos, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa o en las dos semanas siguientes a la discontinuación de su uso.

**Embarazo:** oxicodona LC tiene asignada la categoría B de la FDA, excepto si se utiliza en periodos prolongados o a altas dosis en embarazo a término, en cuyo caso tiene asignada la categoría D.

Oxicodona se excreta a la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante.

No está recomendado para adultos menores de 20 años ni niños.

### **Interacciones**

En pacientes que usen depresores del sistema nervioso central se reducirá la dosis de oxicodona LC ya que los opiáceos potencian los efectos de las fenotiacinas, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, alcohol, miorelajantes y antihipertensivos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden modificar la acción de los analgésicos narcóticos produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensiva. Su uso esta contraindicado.

Oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450. La administración concomitante de quinidina, un inhibidor del citocromo P450-2D6, resultó en un aumento del nivel de oxicodona y noroxicodona, sin resultar alterados los efectos farmacodinámicos de oxicodona LC. Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes del enzima citocromo P450-2D6. Cimetidina y los inhibidores o sustratos del citocromo P450-3A4, tales como ketoconazol y eritromicina pueden inhibir el metabolismo de oxicodona.<sup>5</sup>

## **Oxitocina**

Solución inyectable

## **Oxitócico**

### **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

**Cada ampolleta de SOLUCIÓN INYECTABLE contiene: 5 U.I. Y 10 U.I. en 1 ml.**

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

La inyección de OXITOCINA está indicada por el médico quien elige la inducción para la labor, por conveniencia en un embarazo a término.

**Preparto:** OXITOCINA parenteral está indicada para el inicio o mejoramiento de las concentraciones uterinas, se consideran las condiciones del feto y la madre para el parto vaginal. Está prescrito para iniciar la inducción de labor en pacientes con indicación médica como es en: problemas de Rh(-), diabetes materna, preeclampsia o ruptura prematura de membranas y en el parto; y como adyuvante en el manejo de aborto inevitable.

En el primer trimestre se usa como 1a. terapia para curetaje, en el segundo trimestre en el aborto.

**Posparto:** OXITOCINA es indicada para producir contracciones uterinas durante el 3er. estadio de labor y en el control de sangrado postoperatorio, hemorragia.

## **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al fármaco. Hipertonía de las contracciones uterinas, sufrimiento fetal y cuando la expulsión no es inminente. Cualquier estado en que por razones fetales o maternas está contraindicado el parto por vía natural, como en el caso de desproporción céfalo-pélvica significativa, presentaciones anormales, placenta previa, presentación o prolapso de cordón umbilical; distensión uterina excesiva o disminución de la resistencia del útero como en mujeres multíparas, embarazos - múltiples o antecedente de cirugía anterior incluyendo la cesárea.

## **PRECAUCIONES GENERALES:**

No debe administrarse durante periodos prolongados en pacientes con inercia uterina resistente a OXITOCINA, toxemia preeclámpsica grave o trastornos cardiovasculares graves.

## **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

Las indicaciones de uso son precisamente durante el embarazo, por lo cual, bajo las condiciones y dosificaciones adecuadas no deberán presentarse alteraciones.

Durante la lactancia y a dosis adecuadas, OXITOCINA favorece la secreción de leche materna.

## **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

Reacción anafiláctica, arritmia cardiaca materna, afibrinogenemia, náuseas, vómito, hipertonicidad en el útero, espasmos, contracción tetánica, ruptura uterina, etc.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

Las prostaglandinas pueden potenciar el efecto uterotónico de OXITOCINA y viceversa, por lo que su administración concomitante requiere una vigilancia muy prudente.

Algunos anestésicos por inhalación como el ciclopropano o halotano, pueden potenciar el efecto hipotensivo de OXITOCINA y reducir su acción oxitócica.

Se ha señalado que la administración simultánea de esos anestésicos con OXITOCINA puede causar trastornos del ritmo cardiaco.

Administrada durante la anestesia caudal del bloqueo, OXITOCINA puede potenciar el efecto presor de los agentes vasoconstrictores simpaticomiméticos.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado a la fecha.

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

La dosis de OXITOCINA está determinada por la respuesta uterina.

**Inducción al parto o estimulación de las contracciones:** Debe ser administrado en forma de perfusión intravenosa gota a gota o, de preferencia, por medio de una bomba de perfusión de velocidad variable. Para la perfusión gota a gota se recomienda mezclar asépticamente de 5 a 10 U.I. (1 a 2 ml) de OXITOCINA en una solución fisiológica y agitarse vigorosamente para asegurarse que la mezcla contiene 10 mU (miliunidades) de OXITOCINA por ml.

La velocidad inicial de perfusión se deberá fijar a 1-4 mU/min (2-8 gotas por min). Puede acelerarse gradualmente a intervalos no inferiores a 20 minutos, hasta establecer unas características de contracción análogas a las del parto normal. En el embarazo casi a término, esto se puede conseguir a menudo con una velocidad de perfusión inferior a 10 mU/min (20 gotas/min), siendo la velocidad máxima recomendada de 20 mU/min (40 gotas/min).

La frecuencia, intensidad y duración de las contracciones, así como la frecuencia cardiaca fetal deben vigilarse cuidadosamente durante la perfusión.

En caso de hiperactividad uterina y/o sufrimiento fetal se interrumpirá la perfusión inmediatamente.

**Operación cesárea:** 5 U.I. por vía intramural o por inyección intravenosa lenta inmediatamente después de la extracción del feto.

**Prevención de la hemorragia uterina durante el posparto:** La dosis usual es de 5 U.I. por inyección I.V. lenta o de 5-10 U.I. por vía I.M., tras la expulsión de la placenta.

En pacientes a los que se les administra OXITOCINA para inducción del parto o estimulación de las contracciones, podría continuarse la perfusión a una velocidad acelerada durante el tercer periodo del parto y durante algunas horas después.

**Tratamiento de la hemorragia uterina durante el posparto:** 5 U.I. por inyección I.V. lenta o 5-10 U.I. por vía I.M. seguidas en los casos graves de perfusión intravenosa de una solución con 5-20 U.I. de OXITOCINA en 500 ml de un diluyente no hidratante a una velocidad necesaria para controlar la atonía uterina.

**Hemorragia puerperal, subinvolución uterina, loquiometra:** 2-5 U.I. por inyección I.M., repetida según las necesidades de cada paciente.

**Aborto incompleto, inevitable o fallido con feto muerto:** 5 U.I. por inyección I.V. lenta o 5-10 U.I. por vía I.M. seguidas, en caso necesario, por una perfusión intravenosa a una velocidad de 20-40 mU/min o más.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** La sobredosificación se presenta en forma de contracciones hipertónicas y hasta tetánicas del útero con las consecuencias que ésta implica sobre el producto como la hipoxia y alteraciones en la FC fetal, en la madre pudiera llegar a la ruptura uterina.

Además, cuando se aplican grandes dosis como 40 ó 50 miliunidades/minuto por periodos largos se puede presentar intoxicación acuosa por el efecto antidiurético inherente a esta hormona. El manejo consiste en discontinuar OXITOCINA en forma inmediata y dar terapia sintomática de soporte.

#### **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

### **REMIFENTANIL**

#### **Descripción**

El remifentanilo es un nuevo agonista de los receptores m opioides, con una potencia analgésica similar al fentanil. El remifentanil es el primero de los opioides metabolizado por las esterasas. Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predecible la terminación efecto. Pertenece al grupo de las 4-anilidopiperidinas. Es el clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4 - metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico. Su fórmula molecular es  $C_{20}H_{28}N_2O_5HCl$  con un peso molecular de 412.9D.

#### **Mecanismo de Acción**

La intruducción de un grupo metil ester en la cadena N-acil del anillo de la piperidina aumenta la susceptibilidad para el metabolismo por la esterasas y la rápida terminación de su efecto.

El remifentanil es un agonista de los receptores m opioides. Tiene una duración de acción mucha más corta que el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo por ser rápidamente inactivado por las esterasas no específicas de la sangre y otros tejidos. No parece ser sustrato de las butiriltransferasas (pseudocolinesterasa) por lo que no se afecta su metabolismo por el déficit de esta enzima o por los anticolinérgicos.

Se comercializa en un polvo hidrosoluble liofilizado conteniendo la base libre y glicina con un behículo buffer (pH 3).

## Farmacodinamia

El remifentanil es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanil. El efecto analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de la administración. Tiene una potencia aproximadamente 20 veces mayor que el alfentanil.

No se recomienda el uso del remifentanilo a altas dosis para producir pérdida de consciencia por la alta incidencia de rigidez muscular. La rigidez muscular puede atenuarse con la administración previa de un bloqueante muscular.

El comienzo de acción y el aumento de la semivida media están alargados en el paciente anciano por lo que deber reducirse las dosis de remifentanilo en un 50%.

Las dosis de remifentanilo en el paciente obeso deben calcularse en función del PCI.

*Efectos sistema nervioso central.* El remifentanil con N<sub>2</sub>O mantiene intacta la reactividad cerebral vascular al CO<sub>2</sub> y un FSC similar a la anestesia con N<sub>2</sub>O/isoflurano o fentanil/N<sub>2</sub>O. La reducción de la presión de perfusión a altas dosis de remifentanil y alfentanil son debidas a la depresión del sistema hemodinámico.

*Efectos hemodinámicos.* El remifentanil como el resto de los opiáceos puede producir hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial de un 17 a 23%. Estos efectos no son mediados por la liberación de histamina.

Proporciona una buena estabilidad hemodinámica y a altas dosis no produce liberación de histamina.

*Efectos respiratorios.* Produce como el resto de los opiáceos depresión respiratoria dependiente de la dosis. Es más potente que el alfentanil después de una dosis en bolo pero es más rápida la recuperación. Velocidades de infusión de 0.1 m/kg/min permiten la respiración espontánea en pacientes despiertos y a 0.05 m/kg/min con isoflurano o menos de 0.05 m/kg/min con propofol (133 m/kg) en pacientes anestesiados.

*Insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del principal metabolito del remifentanil está alargada con poca influencia clínica por la escasa potencia de este metabolito.

*Insuficiencia hepática.* El aclaramiento del remifentanilo no está alterado en el paciente con afectación hepática.

*Colinesterasa plasmática.* El metabolismo del remifentanilo no es dependiente de la colinesterasa plasmática.

## **Farmacocinética y Metabolismo**

El remifentanilo se comporta siguiendo el modelo bicompartimental durante la primera hora y pasando al modelo tricompartmental después de una hora de infusión. Tiene un volumen de distribución bajo (se estima en humanos en 33L) por su relativamente baja liposolubilidad. La vida media se estima de 9 - 11 minutos. Después de una infusión prolongada la CSHT (Context-Sensitive Half Time), que es el tiempo que tarda en disminuir la concentración efectiva al 50% después de interrumpir la infusión, es de 3 - 4 minutos para el remifentanil, independientemente de la duración de la infusión, y 44 minutos para el alfentanil. El efecto de acumulación del remifentanilo es mínimo comparado con el resto de los opiáceos.

El remifentanilo se metaboliza rápidamente a través de las esterasas plasmáticas inespecíficas. El principal metabolito del remifentanilo, con un grupo ácido carboxílico, aparece en la orina en un 90%. La vida media de este metabolito es superior a la del remifentanilo pero carece prácticamente de efecto. También puede ser hidrolizado por N-dealquilación en un 1.5% a un segundo metabolito.

## **Indicaciones y Uso**

El remifentanil se utiliza como analgésico durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Puede ser también una alternativa a la sedación con propofol en cirugía bajo anestesia local a dosis de 0.1 m/kg/min.

## **Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas**

### **Contraindicaciones**

El remifentanilo está contraindicado en la administración epidural y espinal por contener glicina y en pacientes con hipersensibilidad conocida a los análogos del fentanilo.

No se recomienda su uso en pacientes embarazadas o durante la lactancia, en niños menores de 2 años y para el uso prolongado en unidades de cuidados intensivos por no tener hasta el momento datos suficientes.

### **Reacciones Adversas**

Puede aparecer rigidez muscular en el 9 % de los pacientes después de la utilización del remifentanil (similar a la del fentanil). La utilización de un hipnótico potente o un relajante muscular la reduce al 1%.

El remifentanil utilizado a dosis de 1 m/kg seguidos de una infusión de 0.5 a 1.0 mg/kg/min produce depresión respiratoria.

Se produce una reducción de la presión arterial del 17-32% a dosis de 1m/kg en la inducción junto con el tiopental y propofol. Utilizando el remifentanilo a dosis de 0.5-1m/kg con propofol a dosis de 100 m/kg/min la incidencia de hipotensión está en el 2-3%.

Aparecen náuseas y vómitos en más del 10% de los pacientes.

Los escalofríos, bradicardia, apnea y depresión respiratoria aparecen del 1 al 10%.

Hipoxia y estreñimiento aparecen en el 0.1 a 0.9%.

### **Interacción de Drogas**

No se producen interferencias farmacocinéticas entre el propofol, tiopental e isolorano. Hay una sinergia entre el remifentanilo y estos agentes anestésicos que produce un ahorro de los mismos.

### **Dosis y Administración**

El remifentanilo solo se administra por vía intravenosa.

La inducción puede hacerse indistintamente con un bolus de 1 m/kg/min muy lento o una infusión a 0.5 - 1 m/kg/min durante 10 minutos antes de la intubación endotraqueal y una dosis normal de un agente hipnótico. La preadministración de un anticolinérgico reduce la incidencia de bradicardia.

Una dosis de propofol de 1 mg/kg seguido de un bolus de remifentanil de 1 m/kg y una infusión continua de 1 o 0.5 m/kg/min produce la pérdida de conciencia en unos 4 minutos.

Las dosis en ancianos deben reducirse a la mitad. No se le considera útil para la inducción de la anestesia.

## **TIOPENTAL**

### **Descripción**

El tiopental es un tiobarbitúrico a causa de la sustitución del oxígeno del carbono 5 por sulfuro. Este cambio estructural le confiere una iniciación rápida y una corta duración de acción.

### **Mecanismos de Acción**

Los barbitúricos deprimen el sistema de activación reticular que juega un papel en el despertar. Ellos disminuyen el índice de disociación del GABA de sus receptores. El GABA produce un incremento en la conductancia del cloro a través de los canales iónicos produciendo hiperpolarización y consecuentemente inhibición de las neuronas postsinápticas. Los barbitúricos también deprimen selectivamente la transmisión en los ganglios simpáticos del SN, que puede explicar para algunos el descenso de la presión arterial que aparece después de la inyección de los barbitúricos.

## **Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo**

### **Farmacodinamia**

La liposolubilidad es paralela a la unión a las proteínas. El tiopental se une altamente (72-86%) y es muy liposoluble. El descenso de la unión a las proteínas produce un aumento de los efectos. La distribución está determinada por el flujo de sangre en los tejidos. La máxima captación cerebral está dentro de los 30 segundos. La redistribución es el principal mecanismo del despertar temprano después de una única dosis de tiopental. El músculo esquelético es el primer lugar de la redistribución inicial. La grasa es el único compartimento que muestra un incremento de tiopental en los 30 minutos después de la inyección. Las dosis grandes o repetidas de tiopental producen un efecto acumulativo. La acidosis favorece la forma no ionizada del tiopental y por lo tanto el aumento de sus efectos.

### **Farmacocinética y Metabolismo**

El tiopental se metaboliza primariamente en el hígado pero también es metabolizado en menor proporción en localizaciones extrahepáticas como los riñones y el sistema nervioso central. La oxidación de la cadena en el carbono 5 es el paso más importante para la terminación de la actividad biológica. La vida media de eliminación es de 11.6 horas. El paso del compartimento central al periférico es más lento en pacientes ancianos y por lo tanto, el tiopental tiene un efecto anestésico mayor en estos pacientes de edad. Los pacientes pediátricos tienen un aclaramiento hepático del tiopental mayor.

### **Indicaciones y Uso**

1. Inducción de la anestesia.
2. Tratamiento de la hipertensión intracraneal.

El tiopental cruza rápidamente la placenta pero las concentraciones en el plasma del feto son considerablemente menores que en la madre.

## **Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacción de Drogas**

### **Contraindicaciones**

1. Pacientes con **porfiria** manifiesta o latente.
2. Pacientes en los que este contrindicada la anestesia general.

### Reacciones Adversas

1. Desarrolla tolerancia y dependencia física.
2. La inyección intra-arterial produce una intensa vasoconstricción y violento dolor. Puede aparecer lesión nerviosa permanente y gangrena.

### Efectos

<b>Cardiovascular</b>	Descenso PA, taquicardia compensatoria, depresión miocárdica con dosis altas y colapso cardiovascular.
<b>Respiratorio</b>	Depresión respiratoria, apnea, descenso de la sensibilidad al CO <sub>2</sub> , laringospasmo, broncospasmo.
<b>Nervioso</b>	Excitación paradójica
<b>Gastrointestinal</b>	Modesto descenso del flujo sanguíneo hepático, náuseas, vómitos.
<b>Alergia</b>	Liberación de histamina, anafilaxia (1:30,000 se incrementa el riesgo con alergia atópica).

### Interacción de Drogas

El tiopental produce una aceleración del metabolismo de las siguientes drogas por inducción enzimática: anticoagulantes orales, fenitoina, corticosteroides, vitamina K.

### Dosis y Administración

Vías de Administración.

El tiopental se prepara normalmente en una solución al 2.5%. Permaneciendo estable a la temperatura de la habitación hasta 2 semanas y es altamente alcalino cuando se disuelve en agua o salino. Esta solución altamente alcalina es incompatible para mezclarla con drogas ácidas como los opioides, catecolaminas y drogas bloqueantes neuromusculares.

**Dosis Recomendadas:** 3-5 mg/kg para la inducción de la anestesia en adultos (basada en el peso corporal ideal).

## **Triazolam**

### **MECANISMO DE ACCION**

Ansiolítico benzodiazepínico de acción muy corta. Actúa incrementando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor que se encuentra en el cerebro, al facilitar su unión con el receptor GABA-érgico. Posee actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a benzodiazepinas, miastenia gravis, insuf. respiratoria aguda, apnea del sueño, I.H. grave, niños.

### **Advertencias y precauciones**

Niños, ancianos, I.R., I.H., insuf. respiratoria crónica, historial de alcohol o drogodependencia. Riesgo de inducir amnesia anterógrada, reacciones psiquiátricas y paradójicas (más frecuentes en niños y ancianos). Después de un uso continuado hay riesgo de tolerancia, dependencia (física y psíquica). La interrupción brusca tras un uso continuado provoca síndrome de abstinencia. No usar en ansiedad asociada a depresión ni como tto. primario de enf. psicótica. Reevaluar la situación clínica del paciente a intervalos regulares (ver Posología).

#### **Insuficiencia hepática**

Contraindicado en I.H. grave, riesgo de encefalopatía. Precaución en I.H. leve, reducir dosis.

#### **Insuficiencia renal**

Precaución. Reducir dosis.

### **Interacciones**

Efecto sedante aumentado por: alcohol.  
Aumento del efecto depresivo sobre SNC con: neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos,

anestésicos, antihistamínicos sedantes.  
Actividad aumentada por: inhibidores del citocromo P450III A4.

### **Embarazo**

Pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal.

### **Lactancia**

Evitar. Se excreta.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir**

Triazolam induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### **Reacciones adversas**

Somnolencia diurna, aturdimiento, confusión, fatiga, dolor de cabeza, vértigo, debilidad muscular, ataxia, visión doble, amnesia anterógrada, desasosiego, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, furia, pesadillas, alucinaciones, conducta inapropiada, otros efectos adversos de conducta.

### **Sobredosificación**

Antídoto flumazenilo.

## **ZOLPIDEM**

### **Mecanismo de acción:**

El Zolpidem, es un agente hipnótico con una estructura química que no está relacionada con las benzodiazepinas, los barbitúricos, u otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con una de las subunidades del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas.

A diferencia de estas, el Zolpidem ha demostrado en estudios *in vitro*, se une de manera preferente a los receptores GABA que expresen una relación alta de las subunidades  $\alpha 1/\alpha 2$ . Esta unión selectiva del Zolpidem, no es absoluta, pero puede explicar la relativa ausencia de efectos mio-relajantes y anticonvulsivantes en estudios con animales, así como la preservación del sueño profundo (fases 3 y 4),

en estudios en seres humanos de Zolpidem administrado en dosis hipnóticas.

### **Indicaciones:**

Esta indicacado como hipnotico

### **Contraindicaciones y advertencias:**

Menores de quince años, embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos. La dosis para adultos mayores puede ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente con el especialista.

### **Precauciones:**

En caso de que el insomnio persista después de siete días de tratamiento, se debe revalorar al paciente para buscar otros diagnósticos y comorbilidades asociadas y pensar en replantear el tratamiento. Durante el tratamiento con Zolpidem se pueden presentar alteraciones del comportamiento, pensamientos anormales y la ejecución de tareas complejas (como conducir un vehiculo) sin tener conciencia o memoria de ello. Se debe reducir la dosis a la mitad en pacientes asmáticos o con insuficiencia respiratoria, hepática o renal.

El tratamiento debe suspenderse ante la aparición grave de somnolencia, vómito, cefalea, confusión y mareos con caídas. Usar con cautela en pacientes con depresión y en aquellos con historia de abuso de sedantes y/o hipnóticos. No se debe usar en pacientes con apnea del sueño.

### **Eventos adversos:**

Durante la terapia con Zolpidem se han reportado los siguientes eventos adversos: Diarrea, náuseas, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), mareo, embotamiento, cefalea, palpitaciones, somnolencia, trastornos de la acomodación visual, encefalopatía hepática, manierismo complejos, trastornos del comportamiento, trastornos de la concentración, , trastornos de la memoria, depresión e hipo.

### **Interacciones farmacológicas:**

Puede tener efectos aditivos o potencializar su acción o la de otros fármacos, pudiendo incrementar el riesgo de sedación y/o depresión respiratoria y/o

cardiovascular, cuando se administra concomitantemente con fármacos depresores del sistema nervioso central, antidepresivos, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, anestésicos generales, otros hipnóticos o sedantes, barbitúricos, analgésicos opiáceos y con alcohol.

La administración de inhibidores de la proteasa del **VIH** o fármacos antimicóticos como el ketoconazol, han producido incremento de las concentraciones plasmáticas del Zolpidem, con incremento de sus efectos sedantes. Se ha registrado casos aislados de alucinaciones en pacientes que recibieron Zolpidem y antidepresivos como paroxetina, bupropion, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina. La rifampicina reduce la concentración plasmática máxima y el AUC del Zolpidem, al igual que sus efectos hipnóticos; cabría esperar efectos similares en otros inductores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, como por ejemplo la carbamazepina y la fenitoína.

Aunque la coadministración de cimetidina no afecta significativamente la farmacocinética del zolpidem, al parecer se ha reportado incremento de los efectos sedantes del fármaco. Se ha descrito que el uso concomitante con warfarina podría incrementar el tiempo de protrombina.

#### **Embarazo y lactancia:**

**Categoría C:** Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales.

#### **Sobredosis:**

En la experiencia posterior a la comercialización, la sobredosis de Zolpidem solo o en combinación con agentes depresores del SNC, se han reportado alteraciones de la conciencia que oscilan desde somnolencia hasta coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio y resultados fatales. Tratamiento recomendado. Medidas sintomáticas generales y de soporte deben ser utilizadas junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado.

Se deben administrar líquidos intravenosos según necesidad. Se demostró que el efecto sedativo hipnótico del Zolpidem se redujo con flumazenil y por lo tanto puede ser útil; sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis

medicamentosa, la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos apropiados deben ser monitorizados y se deben emplear medidas generales de soporte.

La hipotensión y la depresión del SNC deben ser monitorizadas y tratadas mediante intervención médica apropiada. Los medicamentos sedantes deben ser evitados después de una sobredosis de Zolpidem, incluso si se presenta excitación. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no ha sido determinado, aunque estudios de hemodiálisis en pacientes con falla renal recibiendo dosis terapéuticas han demostrado que el Zolpidem no es dializable. Al igual que con el manejo de todas las sobredosis, la posibilidad de ingesta de múltiples medicamentos debe ser considerada.

### **Recomendaciones generales:**

Almacenar en un lugar seco a temperatura menor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Medicamento de venta con fórmula médica. No usar este producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad.

### **Bibliografía:**

Agencia Española de Medicamentos (www.egemed.es); Food and Drug Administration www.fda.gov); Medicines.

[www.facmed.unam.mx/bmnd/gj\\_2k8/prods/PRODS](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gj_2k8/prods/PRODS)

Miller, RD, ed., Anesthesia, 4th edition, Churchill Livingstone, NY, 1994.

Stoelting, RD, ed., Pharmacology and Physiology, In: Anesthetic Practice, 2nd edition, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1991.

Physicians Desk Reference. 49 ed. Montvale, N.J.:Medical Economics; 1995.