CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
GERENCIA MÉDICA
DIRECCIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA
ÁREA DE MEDICAMENTOS Y TERAPÉUTICA CLÍNICA

Drogas Antimicrobianas

Gabriel Casares Casares



QV268.5
C335d Casares Casares, Gabriel.
Drogas antimicrobianas / Gabriel Casares Casares.
-- 1. ed. -- San José, CR.: EDNASSS-CCSS, 2026.
892 p.: il.; 21,6 x 28 cm. Archivo PDF (12 MB).

ISBN: 978-9930-630-21-1

1.FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA. 2. ANTITUBERCULOSOS 3. ANTIPARASITARIOS. 4. ANTIBIÓTICOS. 5. ANTIFÚNGICOS. 6. ANTIVIRALES. I. Título.

Esta publicación digital fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS, en la sesión N° 164.

Edición y diagramación: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS).

Diseño de portada: Orlando Aguirre Quirós.

Imágenes del ciclo de vida de los parásitos: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2026.
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.
Caja Costarricense de Seguro Social.
Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

EDNASSS: una editorial al servicio de la salud y la seguridad social

ÍNDICE

ANTIPARASITARIOS…..... 9
Parásitos y enfermedades parasitarias..... 9
Helmintos..... 9
Ascariasis..... 11
Baylisacaris..... 13
Teniasis..... 13
Cisticercosis..... 15
Equinococosis..... 16
Himenolepiasis (Hymenolepis nana)..... 19
Difilobotrosis..... 24
Uncinariasis o anquilostomiasis..... 23
Enterobiasis..... 26
Trichuriosis (tricocefalosis)..... 28
Toxocariasis..... 30
Triquinelosis o triquinosis..... 33
Giardiasis..... 35
Estrongiloidiasis..... 38
Angiostrongilosis abdominal..... 41
Tricostrongiliasis..... 43
Clonorquiasis..... 44
Capilariasis..... 45
Microsporidiosis..... 48
Fasciolosis..... 50
Filariasis..... 52
Criptosporidiosis..... 55
Esquistosomosis..... 57
Toxoplasmosis..... 60
Leishmaniasis..... 65
Leishmaniasis visceral..... 67
Leishmaniasis cutánea..... 68
Meningoencefalitis amébica o naegleriosis..... 69
Lepra..... 72
Malaria (paludismo)..... 75
Pediculosis..... 80
Sarna (escabiosis)..... 83

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)..... 85
Balantidiasis..... 90
Antiparasitarios..... **92**
Albendazol..... 92
Antimoniato de meglumina..... 99
Arteméter y lumefantrina..... 105
Artesunato..... 109
Clofazimina..... 116
Cloroquina..... 120
Primaquina..... 128
Estibogluconato..... 132
Hidroxicloroquina..... 137
Ivermectina..... 143
Miltefosina..... 149
Niclosamida..... 153
Nitazoxanida..... 156
Piperazina..... 158
Pirantel..... 161
Pirimetamina..... 163
Praziquantel..... 169
Tiabendazol..... 174
Benznidazol..... 176
Nifurtimox..... 179
ANTITUBERCULOSOS..... **181**
Ácido para-aminosalicílico..... 188
Capreomicina..... 192
Cicloserina..... 196
Estreptomicina..... 201
Etambutol..... 206
Etionamida..... 210
Isoniazida..... 214
Pirazinamida..... 219
Rifampicina..... 223
ANTIBIÓTICOS..... **231**
Amikacina..... 244
Amoxicilina..... 257
Ampicilina..... 267
Ampicilina y sulbactam..... 276
Azitromicina..... 282

Aztreonam..... 294
Bencilpenicilina sódica o potásica (Penicilina G sódica o potásica)..... 301
Cefalexina..... 311
Cefalotina..... 316
Cefepima..... 321
Cefotaxima..... 329
Ceftazidima..... 339
Ceftazidima y avibactam..... 346
Ceftriaxona..... 359
Ciprofloxacino..... 373
Claritromicina..... 388
Clindamicina..... 394
Colistimetato de sodio (Colistina)..... 408
Dapsona..... 418
Doxiciclina..... 425
Ertapenem..... 434
Espiramicina..... 440
Gentamicina..... 444
Imipenem más cilastatina..... 458
Levofloxacino..... 468
Linezolid..... 480
Meropenem..... 490
Metronidazol..... 498
Neomicina..... 509
Oxacilina..... 513
Penicilina G benzatínica..... 519
Piperacilina y tazobactam..... 525
Polimixina B..... 535
Sulfadiazina..... 540
Sulfasalazina..... 544
Tigeciclina..... 550
Tobramicina..... 554
Trimetoprima con sulfametoxazol..... 556
Vancomicina..... 569
ANTIFÚNGICOS..... 584
Hongos patógenos..... 584
Amfotericina B..... 603
Amfotericina B liposomal..... 617
Anidulafungina..... 628

Caspofungina..... 634
Fluconazol..... 635
Griseofulvina..... 650
Itraconazol..... 654
Ketoconazol..... 666
Nistatina..... 672
Voriconazol..... 675
ANTIVIRALES..... 690
Virus..... 690
Aciclovir..... 696
Ganciclovir..... 707
Oseltamivir..... 715
Palivizumab..... 724
Sofosbuvir y velpatasvir..... 723
Valganciclovir..... 730
ANTIVIRALES PARA USO EN PACIENTES PORTADORES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)..... 736
Abacavir y lamivudina..... 736
Darunavir..... 742
Dolutegravir..... 746
Dolutegravir-lamivudina-tenofovir disoproxil fumarato..... 753
Efavirenz..... 758
Efavirenz-emtricitabina-tenofovir disoproxilfumarato..... 762
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida..... 767
Lamivudina..... 773
Lopinavir y ritonavir..... 779
Raltegravir..... 785
Ritonavir..... 789
Tenofovir..... 794
Zidovudina..... 798
ANTISÉPTICOS Y AGENTES URINARIOS..... 805
Fenazopiridina..... 805
Nitrofurantoína..... 809
BIOLÓGICOS, VACUNAS, TOXOIDES Y ANTITOXINAS..... 815
Inmunoglobulina de hepatitis B (humana)..... 815
Inmunoglobulina tetánica (humana)..... 818
Inmunoglobulina de varicela zóster (humana)..... 824
Inmunoglobulina de la rabia (humana)..... 824
Vacuna antirrábica..... 826

Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus tipo 1,2,3 inactivados 834
Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus tipo 1,2,3 inactivados y vacuna Haemophilus tipo b 832
Vacuna contra rotavirus humano 834
Vacuna contra el virus de papiloma humano 835
Vacuna contra la influenza 836
Vacuna de hepatitis B 837
Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola 838
Vacuna de sarampión y rubéola 840
Vacuna de varicela 840
Vacuna neumocócica conjugada 13-valente 841
Vacuna triple anti-sarampión, rubéola y parotiditis 843
Vacuna tuberculosis atenuada BCG 845
AGENTES OFTALMOLÓGICOS 846
Aciclovir oftálmico 846
Fosfato de dexametasona con neomicina 848
Gentamicina oftálmica 850
Quinolonas 851
Oxitetraciclina y polimixina B 853
Tetraciclina 856
Vidarabina 857
PREPARACIONES DERMATOLÓGICAS 858
Bifonazol 858
Gluconato de clorhexidina y alcohol isopropílico 861
Crotamitón 862
Fusidato sódico 863
Ketoconazol 867
Miconazol 868
Podofilina resina 870
Sulfadiazina de plata 873
Tioconazol 877
OTORRINOLARINGOLOGÍA 878
Ácido acético en solución de acetato de aluminio 878
Fosfato de dexametasona con neomicina 880
Ácido acético, gotas óticas de 883
ANEXOS 885
Definición de grupos etarios 885
Medidas 885

Conversión de temperatura..... 885
Fórmula de área de superficie corporal..... 886
Clasificación del riesgo en el uso de drogas antimicrobianas durante el embarazo y la lactancia materna..... 886
Derivado proteico purificado de tuberculina..... 887
BIBLIOGRAFÍA..... 888

ANTIPARASITARIOS

PARÁSITOS Y ENFERMEDADES PARASITARIAS

Helmintos

Los helmintos se componen de nematodos, trematodos y cestodos.

Los huevos de diversos helmintos (como *Taenia*, *Ancylostoma*, *Diphyllobothrium*, *Dipylidium*, *Enterobius*, *Trichuris* y *Ascaris*) pueden ser transportados por la mosca casera.

Nematodos

Los nematodos o gusanos cilíndricos son alargados, con los extremos adelgazados y simetría bilateral. Poseen un pseudoceloma donde se encuentran suspendidos sus órganos internos. Bañando estos órganos y contenido por el pseudoceloma, se encuentra la hemolinfa o líquido pseudocelómico, que además de ayudar al movimiento del nematodo, sirve como medio de transporte de sustancias entre los diferentes tejidos.

La mayoría de los nematodos (como *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Toxocara*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Angiostrongylus costaricensis* y *Necator americanus*) se caracterizan por tener sexos separados y presentar dimorfismo sexual.

Por otro lado, casi todos los nematodos cuentan con ciclos de vida simples, donde no se requiere de hospedadores intermediarios, como es el caso del *Enterobius vermicularis* o de los geohelmintos *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*.

En general, el desarrollo de los nematodos incluye cuatro estadios larvales (L1-L4) y un estadio juvenil (L5), el cual se convierte en adulto cuando tiene lugar la maduración del sistema reproductor. Entre cada estadio se da un proceso de muda donde una nueva cutícula es secretada. En la mayoría de los nematodos, aunque no en todos, el estadio L3 es la forma infectante para el hospedero definitivo. Sin embargo, en algunas especies el estadio L1 es considerado el infectante. Una vez dentro del hospedador definitivo, el gusano madura al estadio adulto y migra al órgano donde se ubicará.

Trematodos

Los trematodos presentan una gran diversidad de formas y tamaños, así como variaciones en la anatomía interna entre los diferentes géneros y especies. A pesar de que la mayoría son de forma ovalada, con aplanamiento dorsoventral y simetría bilateral, existen algunos filiformes y redondos, como los que pertenecen al género *Schistosoma*.

A diferencia de los nematodos, los trematodos son organismos acelomados, con un parénquima de origen mesodérmico compuesto por células mesenquimatosas. Algunos de ellos son: *Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica*, *Schistosoma*, y *Paragonimus mexicanus*.

Los trematodos poseen ventosas que utilizan para adherirse al tejido adecuado en su hospedador. Estos tienen ciclos de vida complejos, en los cuales se requiere la participación de al menos dos hospedadores. Generalmente, el hospedador definitivo es un vertebrado, en el cual se da la reproducción sexual, mientras

que el hospedador intermediario es un molusco, donde se da la reproducción asexual. Este tipo de organismos tiene la particularidad de que sus estadios larvales cuentan con células totipotenciales, conocidas también como células propagadoras. Estas células, en desarrollo del verme, se dividen generando una célula más diferenciada y una nueva célula propagadora, que con futuras divisiones formará un embrión adicional dentro de las formas larvales del trematodo. Estas células son las que le confieren la capacidad de desarrollar un tipo de reproducción asexual, formando estructuras conocidas como bolas germinales dentro de los estadios inmaduros del gusano.

Los huevos salen del hospedar vertebrado por diferentes vías, dependiendo del hábitat del adulto. Estos pueden salir embrionados o embrionar en el medio ambiente. La mayoría de ellos posee un opérculo en uno de los extremos, que permite la salida del primer estadio larval o miracidio, al cual le siguen los estadios esporocisto, redia, cercaria y metacercaria.

El miracidio eclosiona en un medio acuático y se caracteriza por presentar un cuerpo ciliado, lo que le confiere habilidades natatorias. Dicho miracidio presenta en su parte anterior una estructura conocida como papila apical o terebratorio, la cual es utilizada para la penetración en los tejidos del primer hospedador intermediario, que es un molusco. Se han descrito además glándulas de penetración que secretan enzimas líticas, las cuales favorecen este proceso. En algunos casos, la penetración se da desde el intestino del molusco, cuando el huevo del trematodo ha sido ingerido previamente por este.

Una vez dentro del hospedador intermediario, el miracidio sufre su transformación a esporocisto, una especie de saco germinal formado por la capa muscular subtegumental de este. En este saco se pueden generar sacos germinales que dan origen a esporocistos hijos, conocidos como esporocistos de segunda generación, o bien, estos pueden dar origen al siguiente estadio larval de redia, dependiendo de la especie de trematodo. De los esporocistos se producen bolas germinales que se convertirán en redias o, en algunos casos, en cercarias. Las redias presentan un aparato digestivo rudimentario con boca, faringe y un ciego no ramificado, además de un par de apéndices locomotores. A partir de las redias se forman las cercarias, que son estadios juveniles, que presentan boca, ventosa oral, faringe y ciegos intestinales bifurcados. Las cercarias pueden salir del molusco y enquistar en la vegetación, convirtiéndose en metacercarias, para luego ser ingeridas por los hospedadores definitivos. También podría darse el caso de que las cercarias, según el género o especie, no se enquisten y penetren directamente a través de la dermis del hospedador vertebrado, como en el caso de las cercarias del género *Schistosoma*. En otras especies, como *Paragonimus mexicanus*, la cercaria luego de penetrar por el tejido de un segundo hospedador intermediario alcanza el estadio de metacercaria, para ser luego ingerida por los hospedadores definitivos. Una vez en estos hospedadores se dan las condiciones y los estímulos necesarios para que ocurra el desenquistamiento y comience el desarrollo de los adultos.

Cestodos

Al igual que los trematodos, los cestodos pertenecen al grupo de los gusanos planos. Estos son de tamaño variable, con forma de cinta, recubiertos de tegumento, acelomados y constituidos por múltiples segmentos llamados proglótides. Entre estos se encuentran: *Echinococcus granulosus*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Taenia solium*, y *Diphyllobothrium latum*.

La estructura de un cestodo adulto está conformada por el escólex o cabeza (que es la estructura relacionada con la fijación a los tejidos del hospedador), el cuello o región de crecimiento y el estróbilo, constituido por la cadena de proglótides. En general, los cestodos son organismos hermafroditas (en cada proglótide maduro se encuentra un aparato reproductor masculino y uno femenino) y a diferencia de los nematodos y de los trematodos, carecen de un sistema digestivo.

En lo que respecta a la morfología de las larvas, estas pueden ser cisticerco, cisticercoides, hidátides o coenurus, dependiendo de la especie de cestodo. El hospedador definitivo se infecta al ingerir la forma larval en los tejidos del hospedador intermediario; posteriormente, el gusano adulto se desarrolla en el intestino delgado.

Al igual que en los trematodos, en algunas larvas de los cestodos se encuentran células totipotenciales que hacen posible un tipo de reproducción asexual en esas formas larvales. Esto ocurre en el género *Echinococcus*, donde las larvas se denominan quistes hidatídicos; en este caso, de una oncosfera se origina un quiste que puede producir muchos protoescólices, los cuales, en las condiciones adecuadas y en el hospedador correcto, pueden dar origen a gusanos adultos a partir de cada uno de ellos.

En ciertas especies las formas larvales son de importancia médica; esto cuando el ser humano puede cumplir la función de hospedador intermediario. En este caso es fundamental tomar en cuenta el número, el tamaño, la ubicación y la antigenicidad de la forma larval en el daño que puede causar a la persona. Una de estas especies es *T. solium,* donde el cisticerco puede ubicarse en el cerebro del ser humano.

Cabe destacar que la mayoría de los cestodos de importancia médica pertenecen al grupo de los ciclofilídeos. Los huevos de dichos cestodos cuentan en su interior con una oncosfera o embrión hexacanto, llamado así por poseer tres pares de ganchos. Generalmente, estos suelen requerir un hospedador intermediario; sin embargo, *Hymenolepis nana* puede presentar un ciclo de vida directo, sin hospedador intermediario, lo que la hace una de las infecciones por cestodos más frecuentes.

En los cestodos ciclofilídeos la liberación de los huevos puede ocurrir de distintas formas; una de ellas consiste en el desprendimiento de la última proglótide grávido del estróbilo, donde sale intacto a través de las heces de su hospedador o se rompe en el camino liberando sus huevos. A este proceso se le conoce como apólisis. Otra forma es cuando los huevos se liberan por la ruptura de una proglótide unido al estróbilo; proceso conocido como seudoapólisis.

La oncosfera se libera de las cubiertas del huevo hasta que esta es ingerida por el hospedador intermediario. Una vez ocurrido esto, la oncosfera penetra la pared intestinal del hospedador intermediario y se transforma en el estadio larval infectante.

Esta larva se puede ubicar en distintos sitios anatómicos según la especie. Por ejemplo, el estadio larval de *Taenia solium* se ubica en el tejido muscular del cerdo.

Ascariasis

Ascaris lumbricoides

El pico de prevalencia e intensidad de la infección se presenta en niños de tres a ocho años de edad.

Ciclo de vida

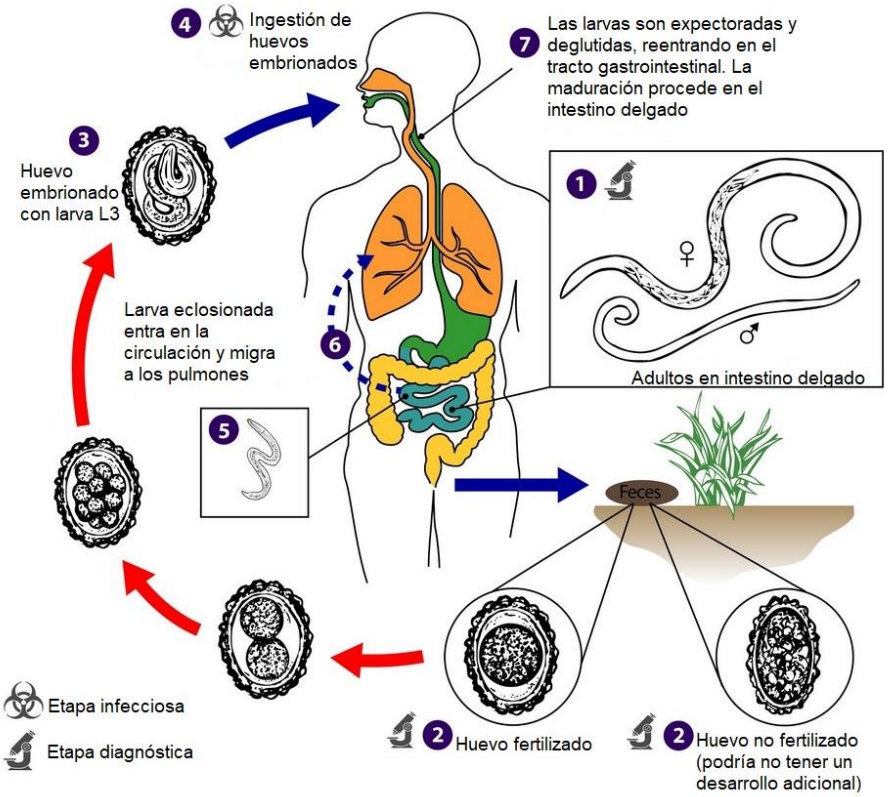
Ascaris lumbricoides, también conocido como lombriz intestinal, es un nematodo que parasita de forma exclusiva al ser humano.

Este gusano atraviesa por una fase de huevo, cuatro fases larvarias y una fase de adulto, macho y hembra, por cuanto es dioico (posee las estructuras reproductoras de ambos sexos separadas).

En general, se pueden observar dos tipos de huevos: los fecundados y los no fecundados (las hembras que no se aparearon depositan los huevos sin fecundar).

El mismo humano actúa como huésped, para que de ahí surjan los huevos y para que regresen; es decir, el *Ascaris lumbricoides* es un parásito monoxeno, pues requiere de un mismo huésped para completar el ciclo biológico, tal como se muestra a continuación.

Ciclo de vida del *Ascaris lumbricoides*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Ascaris lumbricoides*. https://www.cdc.gov/dpdx/ascariasis/modules/Ascariasis_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior*:*

1. El *Ascaris lumbricoides* vive en el lumen del intestino delgado. Macho y hembra copulan en la luz intestinal y después de varios días la hembra ovipone. La hembra podría producir aproximadamente 200.000 huevos, los cuales se excretan en las heces del huésped.

2. En la tierra el huevo sufre una transformación; en su interior se forma una larva de primer estadio. Cinco a 10 días después la larva muda y se transforma en larva de segundo estadio; todo esto dentro del huevo. A partir de ese momento (huevo larvado, con larva de segundo estadio) se convierte en una fase infectante para el humano. En general, los huevos fértiles embrionados llegan a ser infecciosos después de 18 días a cuatro semanas, dependiendo de las condiciones ambientales (óptimas: suelo húmedo, cálido (entre 21 y 35 °C) y sombreado). En condiciones adecuadas puede permanecer viable en el suelo durante varios meses e, incluso, años.

3. Estos huevos son ingeridos por el huésped en condiciones no favorables de higiene. Los huevos no fertilizados podrían ser ingeridos, pero no son infecciosos.

4. Después de que el humano ingiere los huevos infectivos junto con los alimentos o mediante otros mecanismos, los huevos pasan por el estómago, el jugo gástrico y las enzimas sin generar ningún tipo de afectación, pero cuando llega al duodeno, la larva de segundo estadio eclosiona, alcanzando la segunda porción del duodeno. Dicha larva mide entre 200 y 300 µm; esta invade la mucosa intestinal, alcanza los vasos mesentéricos y en 24 horas, tras ser acarreada vía portal, llega al hígado, donde

permanece de tres a cinco días. Allí aumenta de tamaño (hasta 900 µm de longitud) y pasa a convertirse en larva de tercer estadio. Sigue migrando por las venas suprahepáticas, cava inferior, aurícula y ventrículos derechos y arterias pulmonares; atraviesa la membrana alveolocapilar y cae en los alvéolos, donde permanece en el tercer estadio, midiendo ahora 1,5 cm de longitud (lo que ocasiona sintomatología), o bien, muda y se transforma en larva de cuarto estadio (1).

5. La larva madura en los pulmones (de 10 a 14 días). Cuando está lista, asciende por los bronquiolos, los bronquios, la tráquea y la laringe; allí es deglutida y pasa al esófago y al estómago (1,2).

6. Una vez que la larva alcanza el intestino delgado pasa al cuarto estadio y después se convierte en adulto. Allí se desarrolla hasta lograr la madurez sexual, 50 días posterior a la infección; luego se da la fecundación entre los machos y las hembras que se encuentran en el intestino; 10 días más tarde ya se pueden encontrar huevos en las heces, con lo que se cierra el ciclo biológico.

En general, las larvas no succionan la sangre ni dañan la mucosa de forma significativa.

Los adultos contaminan los vegetales, el suelo y el polvo, y pueden vivir de uno a dos años.

Características clínicas

En una proporción de pacientes infectados, durante la migración de la larva a través de los pulmones, podría presentarse fiebre, tos, disnea, jadeo y urticaria. En casos más severos podría haber dolor de pecho, cianosis y hemoptisis.

La neumonitis por áscaris acompañada por eosinofilia se conoce como síndrome de Löffler. Los síntomas usualmente se resuelven en forma espontánea, en un período de 10 días. La neumonitis es común en niños y tiende a ser más severa con la reinfección.

Las lombrices intestinales raramente se visualizan, a menos que se excreten en las heces.

En algunas ocasiones podría presentarse intolerancia a la lactosa y malabsorción de la vitamina A y otros micronutrientes.

Las lombrices podrían formar un bolo en infecciones graves, causando obstrucción intestinal, vólvulos o perforación y peritonitis. La obstrucción intestinal es más común en niños, mientras que la obstrucción de los ductos biliares es más común en los adultos. La obstrucción de los ductos o divertículos podría causar cólico biliar, colangitis, absceso hepático, pancreatitis o apendicitis, o bien, lombrices errantes podrían aparecer en un tubo endotraqueal durante la anestesia. Las lombrices podrían, además, obstruir los tubos nasogástricos y entrar en los senos paranasales. Igualmente, si estas lombrices nómadas no causan una peritonitis piogénica, estas podrían continuar poniendo huevos, dando lugar a una peritonitis granulomatosa.

Se ha reportado neumotórax y pericarditis.

Baylisacaris

Es causada por el *Baylisascaris procyonis*, nematodo intestinal de los mapaches, que puede infectar al ser humano, incluyendo a otros animales, como los perros. La infección en los humanos es rara, pero puede ser severa si los parásitos invaden el ojo (larva migrans ocular), órganos (larva migrans visceral) o el cerebro (larva migrans neural). El nematodo completa su ciclo de vida en el mapache.

Teniasis

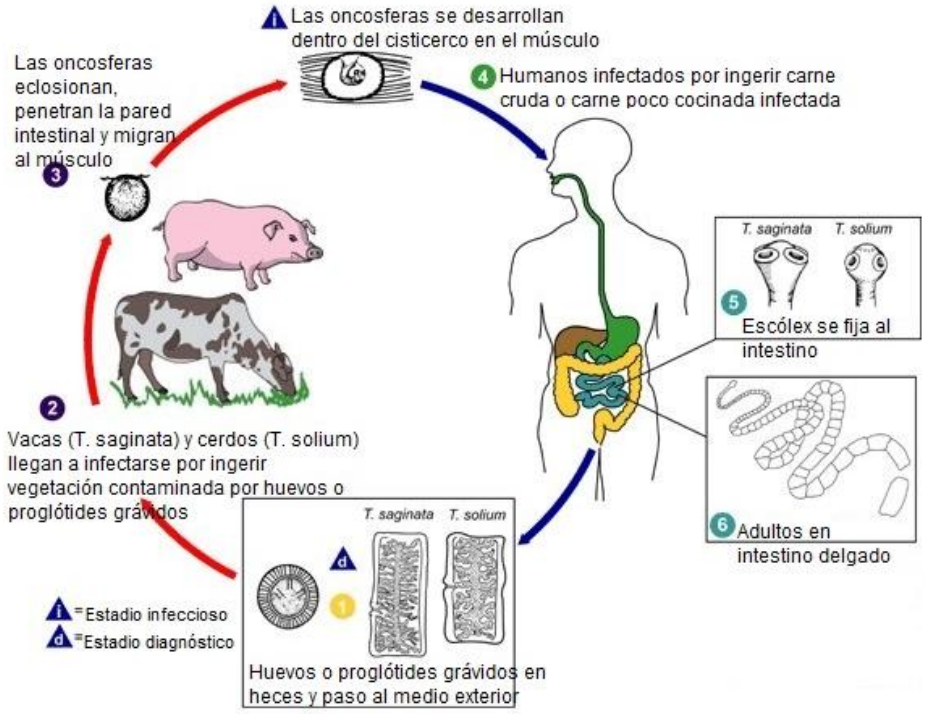
Las tenías (cestodos) son hermafroditas segmentadas planas. La cabeza (escólex) se une a la mucosa intestinal por medio de ventosas o ganchos.

La teniasis humana es una infección parasitaria causada por las especies de la tenia: *Taenia saginata* (teniasis bovina), *Taenia solium* (teniasis porcina) -conocida como solitaria- y *Taenia asiática* (teniasis asiática, descrita recientemente en Asia). Las personas se pueden infectar con estos parásitos al comer carne de res (*T. saginata*) o de cerdo (*T. solium* y *T. asiatica*) cruda o mal cocida.

Es probable que las personas con teniasis no sepan que tienen esta infección parasitaria, porque por lo general no se presentan síntomas o estos son leves.

En humanos se da la teniasis cuando la fase adulta de la *Taenia solium* o *Taenia saginata* se establece en el intestino. En el caso de la *Taenia solium*, se da la cisticercosis cuando la fase larvaria que se denomina cisticerco se encuentra en tejidos extraintestinales.

Ciclo de vida de las *Taenias*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Taeniasis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/taeniasis/

Como se observa en la imagen anterior*:*

1. Los huevos o proglótides grávidos se excretan por las heces de los humanos, que son los hospederos definitivos de *T. saginata* y *T. solium*. Los huevos pueden supervivir por días o meses en el medio ambiente.

2. El ganado vacuno (*T. saginata*) y los cerdos (*T. solium*) se infectan por la ingesta de vegetales contaminados con huevos o proglótides grávidos.

3. En el intestino animal, las oncosferas eclosionan. Invaden la pared intestinal y migran a los músculos estriados, donde se desarrollan y enquistan en el cisticerco. Un cisticerco puede sobrevivir por varios años en el animal.

4. Los humanos llegan a infectarse por comer carne infectada cruda o poco cocinada.

5. En el intestino humano, el cisticerco se desarrolla en dos meses a la forma adulta y puede sobrevivir por años. El gusano adulto se fija al intestino delgado por su escólex (el escólex de la *T. saginata* posee cuatro ventosas, pero no tiene ganchos (3)).

6. Este gusano se queda residiendo en el intestino delgado.

La longitud de la tenia adulta usualmente es de 5 m o menos para *T. saginata* (aunque podría alcanzar hasta 25 m) y de 2 a 7 m para *T. solium*.

Los adultos producen proglótides, los cuales maduran, llegan a estar grávidos, se despegan de la tenia y migran por el ano o son excretados en las heces (aproximadamente seis por día). La *T. saginata* adulta usualmente tiene entre 1.000 y 2.000 proglótides, mientras que la *T. solium* adulta tiene un promedio de 1.000 proglótides. Los huevos contenidos en las proglótides grávidas son liberados después de que las proglótides son excretadas por las heces. Por cada proglótide la *T. saginata* produce hasta 100.000 huevos, mientras que la *T. solium* podría producir hasta 50.000. Las proglótides algunas veces se rompen en el intestino y los huevos libres son pasados con las heces.

En el caso de la *T. solium*, las oncosferas activadas penetran en el intestino delgado y perforan los vasos sanguíneos pequeños para ingresar al torrente circulatorio, en el cual migran hasta los órganos blanco (músculo estriado, corazón, cerebro, ojo y tejido subcutáneo), donde se establecen y desarrollan hasta alcanzar, después de alrededor de ocho semanas, la segunda fase de su desarrollo al cisticerco. Debido a que en ese momento mide casi 5 mm, ya no es capaz de seguir su curso, por lo que se establece en esos lugares y ocasiona la infección conocida como cisticercosis (*ver más adelante*). Los cisticercos permanecen viables por largos períodos, por lo que al ingerir carne de cerdo cruda o mal cocida el escólex evagina a su paso por el estómago y el intestino de la persona, hasta alcanzar el tercio superior del duodeno, donde, al no poder atravesar la pared intestinal, se fija con sus ventosas y ganchos, y comienza a crecer hasta formar el adulto; después de tres a cuatro meses empieza a eliminar las proglótidas o proglótides grávidas. En este momento recibe el nombre de teniasis. De esa forma se completa el ciclo biológico de *T. solium*.

Cabe destacar que la maduración de la tenia vacuna y porcina toma unas 12 semanas.

Características clínicas

Las infecciones intestinales son usualmente asintomáticas. El huésped solo podría darse cuenta que tiene una tenia cuando un segmento de la proglótide aparece en las heces o es sentido cuando pasa a través del ano. Los síntomas podrían incluir pérdida de apetito, náuseas o un ligero dolor abdominal. Raramente, las complicaciones surgen cuando una proglótide migra a un sitio no usual, como en el apéndice o ductos biliares o pancreáticos. Los pacientes que están vomitando profusamente por cualquier razón podrían expulsar varios metros de la tenia.

Cisticercosis

La cisticercosis humana constituye una de las principales causas de epilepsia y de otras enfermedades neurológicas en algunas partes del mundo, como América Central y la India. Esta se origina por la ingesta de huevos de *T. solium* (no así por la ingesta de huevos de *T. saginata*) vía fecal-oral o en alimentos contaminados.

Un tercer mecanismo para adquirir la infección es el de la autoinfección endógena; que es cuando el gusano adulto, sin salir del cuerpo del individuo, regresa sus proglótidas durante el reflejo del vómito y las oncosferas de los huevos se liberan al estar en contacto con el jugo gástrico, produciendo cisticercosis.

Los quistes o cisticercos de la *T. solium* en el tejido suelen medir de 1 a 2 cm, y especialmente se encuentran a nivel subcutáneo, muscular y cerebral.

Características clínicas

Durante la fase inicial de invasión y de desarrollo, podría haber dolor e inflamación, acompañado de eosinofilia.

Los nódulos en piel algunas veces pueden ser sentidos como movibles, pequeños e indoloros, sobre todo en los brazos o en el pecho.

Los quistes en el músculo eventualmente se calcifican y pueden ser visualizados como rayas falsificadas que siguen los planos de las fibras del músculo esquelético en las radiografías del antebrazo, psoas o músculos del muslo.

El efecto más importante de la cisticercosis está en el cerebro, donde pueden encontrarse dos formas de cisticercos: el quiste intra-parénquima, ubicado en el tejido del sistema nervioso central (SNC); y el quiste extra-parénquima o racemosa (morfología similar a un racimo de uvas), proliferando dentro del espacio subaracnoideo o cisternas basales. Los cisticercos en el extra-parénquima no son comunes en niños y se asocian con un pobre pronóstico. Se han observado quistes calcificados en el 10-20 % de los individuos sanos. Entre los casos sintomáticos, inicialmente podría presentarse un cuadro encefálico difuso. Los pacientes con numerosos cisticercos en el parénquima podrían desarrollar un edema cerebral difuso, conocido como encefalitis cisticercosa, la cual es más común en niños. Una pequeña proporción de casos, en especial con cisticercosis racemosa, se presenta con características de hidrocéfalo obstructivo. La aracnoiditis podría además presentarse en el hidrocéfalo comunicante y/o vasculitis.

Equinococosis

La equinococosis es una enfermedad parasítica causada por la infección con una tenia pequeña del género *Echinococcus*. Esta se clasifica en dos: equinococosis quística (EQ) y equinococosis alveolar (EA).

Equinococosis quística (EQ)

La EQ o equinococosis unilocular, también conocida como hidatidosis, es causada por la infección con el estadio larvario de *Echinococcus granulosus*, un cestodo de 3 a 6 mm de largo, que se encuentra en perros (huésped definitivo), así como en ovejas, ganado vacuno, cabras y cerdos (huéspedes intermedios). *E. granulosus* es un complejo que comprende tres especies y 10 cepas (G1-G10), considerando la morfología y especificidad del huésped y las características moleculares; la cepa más frecuentemente asociada con el humano es la G1 (4).

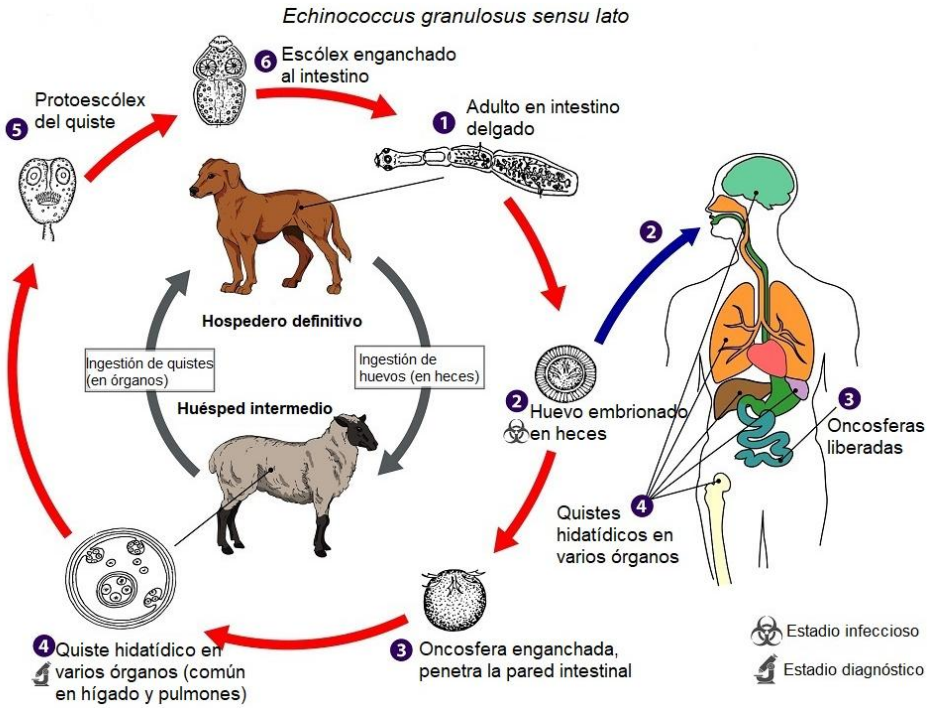
Aun cuando la mayoría de las infecciones en humanos son asintomáticas, la EQ causa daño; los quistes se agrandan lentamente en el hígado, pulmones u otros órganos, que con frecuencia crecen de manera silenciosa y sin cuidado por años.

Equinococosis alveolar (EA)

La EA es causada por la infección con el estadio larvario de *Echinococcus multilocularis*, una tenia larga de 1 a 4 mm, que se encuentra en zorros, coyotes y perros (huéspedes definitivos), así como en roedores pequeños (huéspedes intermediarios). Este tipo de equinococosis es menos frecuente que la EQ; sin embargo, es más riesgosa para la salud de las personas, ya que puede causar tumores parasíticos, que se forman en el hígado, pulmones, cerebro y otros órganos. De tal manera, si la EA no se trata, puede llegar a ser fatal.

La forma larvaria de la equinococosis se conoce como quiste hidatídico.

Ciclo de vida del *Echinococcus granulosus*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Parasites-Echinococcosis*; 2019. https://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html

Como se observa en la imagen anterior:

1. El adulto de *Echinococcus granulosus* reside en el intestino delgado de los huéspedes definitivos (perros y otros cánidos), donde se fija en sus vellosidades. Allí las proglótidas grávidas liberan huevos, que pasan a las heces, donde son excretados, contaminando la vegetación.

2. Después de la ingestión por un huésped intermedio (dentro de condiciones naturales: ovejas, cabras, cerdos, ganado vacuno, caballos, camellos), los huevos eclosionan en el intestino delgado y liberan una oncosfera (embrión hexacanto).

3. La oncosfera, por medio de sus ganchos, atraviesa la pared intestinal y migra hacia varios órganos por los vasos sanguíneos tributarios de la vena porta (5), siendo el hígado el primer órgano a su paso. Si el embrión cruza los capilares hepáticos, alcanza las venas suprahepáticas y la cava inferior, para llegar al corazón derecho; de allí sigue por la arteria pulmonar hasta los pulmones. Este recorrido hace que su presencia sea más frecuente en hígado y pulmones, donde se empieza a desarrollar la forma larvaria, hidátide o quiste hidatídico (este proceso es lento; crece más o menos 1 cm por año). Al cuarto día de su llegada se inicia la vacuolización central, futura cavidad quística. Al sétimo día mide entre 60 y 70 mm. Es muy raro que llegue a la parte izquierda del corazón y por la circulación arterial a cualquier otro sitio. El quiste hidatídico está compuesto de una esfera de epitelio germinal, que contiene invaginaciones salientes (cápsulas de crianza) y líquido. En el interior de la cápsula de crianza se desarrolla el protoescólices, invaginado de la misma manera que el cisticerco de la *Tenia spp*. La estructura total es un quiste hidatídico que llega a estar rodeado por cápsula fibrosa derivada del tejido del huésped. Este quiste por lo general es unilocular. El tiempo aproximado desde que el huésped intermedio ingirió los huevos hasta la formación de los protoescólices es de nueve meses.

4. Dentro del quiste, que continúa creciendo por años, también se desarrollan quistes hijos, cada uno con más cápsulas de crianza. Las cápsulas de crianza que se rompen y liberan de la pared del quiste y los protoescólices en la cavidad del quiste se conocen como arena hidatídica.

5. El huésped definitivo se infecta al ingerir los órganos que contienen quistes del huésped intermedio (5). Después de su ingestión, los protoescólices sufren una evaginación.

6. Se unen a la mucosa intestinal y se convierten al estadio adulto en 32 a 80 días (5).

Los humanos se llegan a infectar por la ingestión de huevos, con la liberación resultante de oncosferas en el intestino delgado y el desarrollo de quistes en varios órganos.

Este mismo ciclo de vida se presenta con el *Echinococcus multilocularis* (1,2 a 3,7 mm), con las siguientes diferencias: los huéspedes definitivos son zorros y en menor grado perros, gatos, coyotes y lobos; los huéspedes intermedios son roedores pequeños, y el crecimiento larvario (en el hígado) permanece indefinidamente en el estadio proliferativo, conllevando a invasión de los tejidos circundantes.

Los humanos se infectan de la misma forma que con el *Echinococcus granulosus*.

Características clínicas de equinococosis quística

Cerca del 70 % de los quistes se desarrollan en el hígado, usualmente en el lóbulo derecho; el 20 % en los pulmones; y el 10 % en otros sitios, entre los cuales se encuentran cerebro, músculo, paredes del corazón, riñones, órbita de los ojos y médula ósea. Los quistes podrían ser únicos o múltiples. Los síntomas son causados por un efecto de masa producido por el crecimiento de los quistes, infección bacteriana secundaria a los quistes o debido a la fuga de líquido del quiste.

Los quistes hepáticos son inicialmente asintomáticos hasta que estos llegan a ser grandes.

Una masa no sensible podría ser evidente al examen. Si se presenta una infección bacteriana secundaria, el quiste podría simular un absceso hepático.

Un derrame o fuga del líquido del quiste, durante la cirugía o siguiente a la ruptura, puede precipitar en reacciones de hipersensibilidad, presentándose desde una urticaria, prurito y fiebre hasta una anafilaxis fatal. Los quistes secundarios podrían desarrollarse siguiente al derrame y siembra en la cavidad peritoneal. Las fugas del quiste dentro del árbol biliar podrían causar cólico, ictericia obstructiva y urticaria, algunas veces complicada por una infección bacteriana secundaria.

La mayoría de los quistes en el pulmón son asintomáticos, y suelen detectarse incidentalmente en una radiografía de pecho. Los pacientes sintomáticos podrían quejarse de fiebre, disnea, dolor de pecho y tos, ocasionalmente con hemoptisis. La infección secundaria podría conllevar al desarrollo de un absceso pulmonar. Un neumotórax, empiema o una reacción de hipersensibilidad podría presentarse siguiente a la ruptura dentro del pulmón. La siembra de quistes pulmonares no es común. La ruptura de un quiste dentro de un bronquio podría generar en el paciente tos, con líquido claro de sabor salado, algunas veces seguido por la membrana externa blanda y blanca del quiste. Un quiste colapsado podría aparentar un lirio de agua en la radiografía de pecho.

Los quistes hidatídicos se presentan también en otros sitios, incluyendo el bazo, huesos (causando dolor y fractura patológica), cerebro (causando convulsiones o un efecto de masa) y ojos (causando proptosis y quemosis).

Debido a que la localización más frecuente es el pulmón, es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas, como enfermedades colágeno-vasculares (sarcoidosis -lesiones nodulares-,

lupus eritematoso sistémico y granulomatosis de Wegener), neoplasias, quiste broncogénico congénito, enfermedades vasculares (infarto pulmonar o émbolo séptico), procesos de origen mecánico (cuerpo extraño, bulas infectadas, enfisema o radiación), así como procesos infecciosos causados por bacterias (tuberculosis, nocardiosis, actinomicosis), absceso pulmonar piógeno y micosis (coccidioidomicosis, histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis y neumocistosis).

Características clínicas de equinococosis alveolar

El quiste produce quistes hijos por brotes externos y no internos, por lo que tiende a invadir los tejidos circundantes progresivamente, similar a un tumor maligno, y no es contenido en una cápsula fibrosa bien definida. En general, podrían pasar 30 años antes de que el paciente sea sintomático.

El sitio primario de la invasión tisular suele ser el hígado, con similitud al carcinoma hepático o cirrosis. Las lesiones metastásicas podrían presentarse en otros tejidos (pulmón, cerebro, hueso) y son evidentes en un 10 % de los pacientes.

Los pacientes usualmente presentan dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia y una masa palpable.

Las complicaciones se presentan en cerca del 2 % de los pacientes, ya sea por invasión local o como resultado de lesiones metastásicas, involucrando al cerebro, pulmones o mediastino.

En los pacientes no tratados, el 90 % fallece en un período de 10 años posterior a la presentación de la enfermedad.

La coinfección con el VIH podría llevar a una enfermedad más severa o una progresión acelerada de esta en pacientes inmunocomprometidos.

El tratamiento con cART (Punción, Aspiración, Inyección, Respiración) podría intensificar la respuesta a los antihelmínticos.

Himenolepiasis (*Hymenolepis nana*)

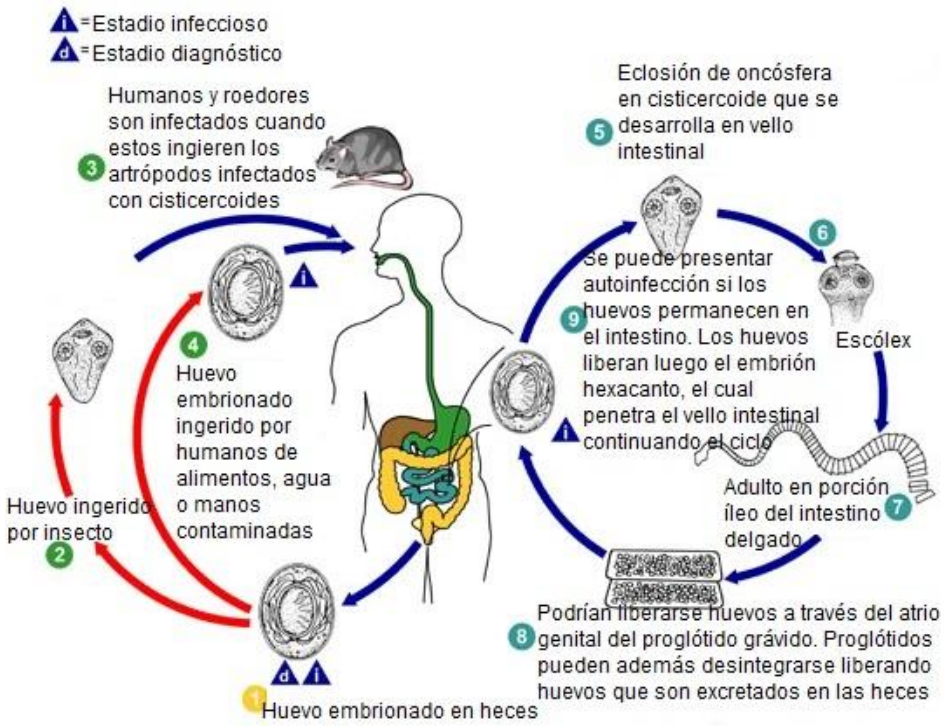
La himenolepiasis es una infección parasitaria del intestino delgado, producida por cestodos del género *Hymenolepis* (6), especialmente por *Hymenolepis nana* (también conocida como tenia enana). Esta infección afecta principalmente a niños pequeños y es muy frecuente en países en vías de desarrollo, con climas cálidos y húmedos (7), en particular en zonas rurales y marginadas, con condiciones sanitarias deficientes.

Ciclo de vida de *Hymenolepis nana* (cestodo)

En la himenolepiasis ocurren dos tipos de ciclo de vida: directo e indirecto (6). En humanos por lo regular se presenta el ciclo de vida directo, en el cual la infección se adquiere al ingerir huevos de *Hymenolepis nana* (el cestodo más pequeño y común que parasita el intestino humano), que fueron eliminados junto con la materia fecal.

En la siguiente imagen se puede observar el ciclo de vida de esta tenia.

Ciclo de vida de *Hymenolepis nana*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Hymenolepiasis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/hymenolepiasis/

Como se muestra en la imagen anterior:

1. Los huevos de *Hymenolepis nana* son infectivos en forma inmediata cuando son expulsados con las heces y sobreviven hasta 10 días en el medio ambiente externo.

2. Estos huevos son ingeridos por un hospedero intermedio artrópodo (moscas, mosquitos, chinches, varias especies de escarabajos, pulgas, entre otros).

3. Los huevos se desarrollan dentro de cisticercoides, los cuales pueden infectar humanos o roedores al ser ingeridos.

4. Una vez que el huevo es ingerido por vía oral (por agua o alimentos contaminados o por manos contaminadas con heces), pasa directo al estómago, donde los jugos gástricos y biliares actúan sobre la pared del huevo, la reblandecen para eclosionar y liberar la oncosfera o embrión hexacanto.

5. La oncosfera (larva hexacanto) se ubica en el intestino delgado, penetra el vello intestinal y en unos cinco días se desarrolla a larva cisticercoide.

6. Una vez que se da la ruptura del vello, el cisticercoide retorna hacia las últimas porciones del lumen intestinal delgado y evagina su escólex.

7. Con ayuda de sus ventosas y rostelo se fija a la mucosa intestinal, en la porción íleo del intestino delgado, para completar su desarrollo hasta la fase adulta, en dos a tres semanas, y producir una proglótide grávida.

8. Los huevos son expulsados en las heces cuando son liberados de las proglótidas a través de su atrio genital o cuando las proglótidas se desintegran en el intestino delgado.

9. Adicional a la infección por vía oral se encuentra la autoinfección interna, que se da en pacientes con estreñimiento o tránsito intestinal lento, donde los huevos que permanecen en el intestino liberan su embrión hexacanto, el cual penetra el vello, continuando el ciclo infeccioso sin pasar al medio ambiente. A pesar de que el tiempo de vida del cestodo adulto es de cuatro a seis semanas, la autoinfección le permite a la infección persistir por varios años.

Cabe destacar que existe una variante idéntica morfológicamente, denominada *H. nana var. fraterna*, la cual infecta roedores y utiliza a los artrópodos como hospederos intermediarios.

Características clínicas

La infección usualmente es asintomática; sin embargo, en infección severa se han descrito náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito anal y diarrea (algunas veces conteniendo sangre) e hiporexia, y, como consecuencia, pérdida de peso, meteorismo y flatulencia.

La cefalea, mareos, sueño y alteraciones del comportamiento son relativamente frecuentes; además, se han reportado convulsiones.

Los productos metabólicos del parásito absorbidos por el hospedero, que son tóxicos y alergénicos, provocan cefalea, náuseas, somnolencia y prurito nasal y anal, que repercuten en el estado general del paciente, por lo que casi siempre está adinámico.

En algunas ocasiones el paciente suele presentar vómito, estreñimiento y pujo.

La autoinfección es común.

Difilobotrosis

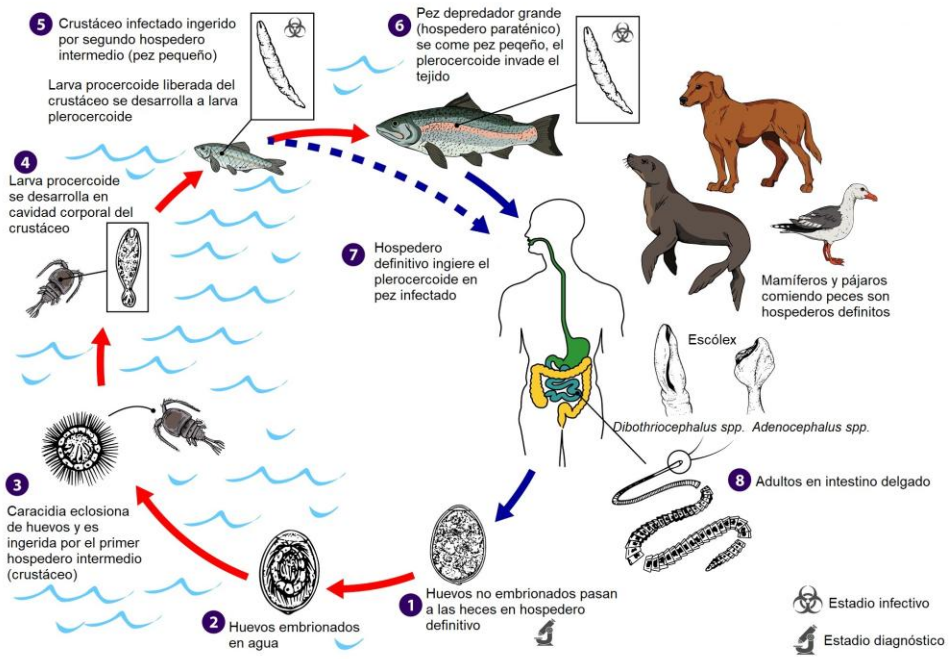
La difilobotrosis es una enfermedad causada por el *Diphyllobothrium latum* (la tenia de los peces) y especies relacionadas. Por lo general, se desarrolla en personas que viven en regiones lacustres, así como en quienes consumen pescados crudos o poco cocidos, ya que estos son huéspedes intermediarios de *Diphyllobothrium latum* (8).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, y las complicaciones incluyen obstrucción y enfermedad de la vesícula causada por migración de proglótides.

Ciclo de vida

El ciclo de vida del *Diphyllobothrium latum* requiere de varios hospederos e incluye diversos estadios parasitarios: huevo, coracidio (que es el estadio de vida libre de corta duración en el agua y el primer estadio larvario), un segundo estadio larvario o procercoide, un tercer estadio larvario o plerocercoide y una tenia o parásito adulto, como puede observarse en la siguiente imagen.

Ciclo de vida del *Diphyllobothrium latum*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Parasites - Diphyllobothrium Infection*; 2019. https://www.cdc.gov/parasites/diphyllobothrium/biology.html

Como se observa en la imagen anterior:

1. Los huevos del *Diphyllobothrium latum* no embrionados pasan a la materia fecal.

2. En condiciones apropiadas, los huevos maduran (aproximadamente entre 18 y 20 días).

3. Producen oncosferas, las cuales se desarrollan a coracidio.

4. Después de la ingestión por un crustáceo (primer hospedero intermedio), el coracidio se desarrolla a una larva procercoide.

5. La larva procercoide es liberada del crustáceo por depredación de un segundo hospedero intermedio (usualmente un pez pequeño) y migra dentro de los tejidos profundos, donde se desarrolla a una larva plerocercoide (espargana), que constituye el estadio infeccioso para el hospedero definitivo.

6. Este segundo hospedero intermediario no representa una fuente importante en la infección humana, por cuanto los seres humanos en general no consumen estas especies pequeñas de peces en forma cruda; sin embargo, este hospedero puede ser comido por una especie depredadora mayor, que luego sirve como un hospedero paraténico.

7. En este caso, el plerocercoide migra a la musculatura del pez depredador más grande; los humanos (así como otras especies hospederas definitivas) adquieren el parásito vía consumo del pescado mal preparado, que fue el hospedero paraténico.

8. En el hospedero definitivo, el plerocercoide se desarrolla a un adulto en el intestino delgado. El adulto se une a la mucosa intestinal por medio de dos surcos bilaterales (bothria) de su escólex.

9. Los adultos pueden alcanzar más de 10 m de longitud, con más de 3.000 proglótidas. Los huevos inmaduros son descargados de las proglótidas (hasta 1.000.000 de huevos por día por cestodo) y son excretados en las heces. Por lo general, los huevos aparecen en las heces a las cinco o seis semanas posteriores a la infección.

Características clínicas

Los parásitos adultos del *Diphyllobothrium latum* producen la enfermedad conocida como difilobotrosis o borriocefalosis en sus hospederos definitivos. Esta es una infección que puede persistir mucho tiempo en quienes la padecen, ya que la mayoría de las veces es asintomática. No obstante, hay manifestaciones clínicas que podrían ser resultado de la infección, como distensión abdominal, calambres abdominales intermitentes, flatulencia, diarrea, vómito y pérdida de peso. Muchos de los problemas abdominales pueden comenzar 10 días después del consumo del pescado crudo o mal cocido.

Otras manifestaciones que suelen presentarse durante la infección son la deficiencia de vitamina B_{12} y la anemia perniciosa. Esto se debe a que el parásito capta en forma selectiva la vitamina en pacientes con *D. latum* y, además, quizá compita por la captación de dicha vitamina con el hospedero. Cuando las infecciones son masivas, los parásitos podrían captar toda la vitamina disponible, lo que generaría los cuadros clínicos más graves de anemia megaloblástica.

Por otro lado, existen posibilidades de obstrucción intestinal en caso de infecciones masivas.

Debido al movimiento que presentan las proglótides, estos pueden migrar y provocar problemas de colecistitis o colangitis. Además, la parasitosis podría ocasionar otro cuadro clínico relacionado con síntomas neurológicos, como entorpecimiento, pérdida del sentido de la vibración y debilidad.

Uncinariasis o anquilostomiasis

La uncinariasis, también llamada anquilostomiasis, es una parasitosis intestinal común, causada por los nematodos *Ancylostoma duodenale y Necator americanus*.

Actualmente, se estima que entre 576 y 740 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas con anquilostomas.

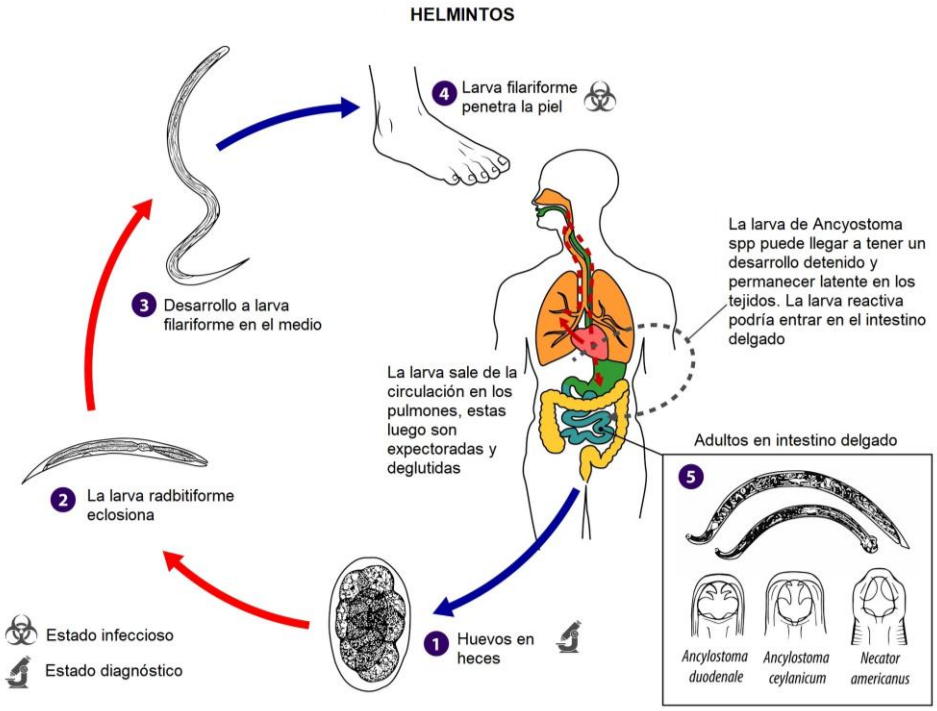
Esta infección es adquirida principalmente por personas que caminan descalzas en un suelo contaminado.

Ciclo de vida

El ciclo de vida es igual para el *Ancylostoma duodenale* como para el *Necator americanus*. En general, estos nematodos atraviesan por una fase de huevo, cuatro fases larvarias (la primera y segunda son rabditoides, la tercera filariforme y la cuarta de nuevo rabditoide) y una fase adulta (macho o hembra).

El ciclo puede iniciar cuando los adultos se encuentran alojados en la mucosa del intestino delgado. Allí copulan, y una vez que la hembra es fecundada ocurre la ovoposición, que puede durar varios años; en el caso de la hembra de *Necator americanus* es de 5.000 a 10.000 huevos por día, mientras que en el caso de la *Ancylostoma duodenale* es de hasta de 30.000 por día.

Ciclo de vida del *Ancylostoma duodenale* y del *Necator americanus*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Hookworm (Intestinal)*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/hookworm/

Como se observa en la imagen anterior:

1. Los huevos son excretados en las heces. Si la persona infectada defeca en el campo o cerca de un arbusto o jardín, o si las heces de la persona infectada son usadas como fertilizante, los huevos son depositados en el suelo.

2. En condiciones favorables (humedad, calidez, sombreado), hay eclosión de larvas rabditoides en uno a dos días. La larva rabditoide crece en las heces y/o suelo; esta es muy activa y se alimenta de partículas orgánicas en descomposición y bacterias.

3. Después de 5 a 10 días, muchas llegan a larva filariforme (estadio terciario), donde se convierten en infecciosas.

4. Estas larvas infecciosas pueden sobrevivir de tres a cuatro semanas en condiciones ambientales favorables. En contacto con el huésped humano, la larva penetra la piel vía fisuras o folículos del cabello y es llevado vía linfática y a través de los vasos sanguíneos al corazón y luego a los pulmones. Ingresa en el alvéolo pulmonar, asciende por el árbol bronquial hasta la faringe y es deglutida.

5. La larva alcanza el intestino delgado, donde reside y madura a adulto. Los gusanos adultos viven en el lumen del intestino delgado, donde se unen a la pared intestinal, conllevando a una pérdida de sangre en el huésped (un adulto de *A. duodenale* podría consumir entre 0,15 y 0,26 mL por día, mientras que el *Necator americanus* consume una modesta cantidad de 0,03 mL por día). La pérdida sanguínea también podría presentarse en el sitio de la unión. Los adultos están totalmente crecidos (aproximadamente 1 cm) en dos a tres semanas y maduran sexualmente en tres a cinco semanas; después empiezan los huevos a aparecer en las heces.

6. La mayoría de los gusanos adultos son eliminados en el lapso de uno a dos años, pero la longevidad podría alcanzar varios años.

Algunas larvas de *A. duodenale*, siguiente a la penetración en la piel del huésped, pueden llegar a estar latentes (en intestino o músculo).

La infección con el *A. duodenale* podría darse también por la ruta oral y transmamaria.

El *Necator americanus* requiere una fase de migración transpulmonar.

Características clínicas

El parásito produce lesiones tanto en su estadio larvario y de migración, como en su ubicación intestinal. En el período de invasión, cuando las larvas filariformes penetran la piel, se observa dermatitis en el sitio de penetración, edema eritematoso que evoluciona a erupción papular y luego vesicular y pruriginosa, la cual puede durar hasta dos semanas. En las zonas endémicas este fenómeno se conoce con el nombre de prurito del suelo o comezón de culi. Los sitios que más se afectan son las partes interdigitales de pies o manos; la contaminación piógena que se presenta hace que esta invasión pueda confundirse con otros cuadros dérmicos.

Podría presentarse un brote serpiginoso de la larva migrans cutánea, aunque este se asocia más con la infección por uncinaria del perro o gato.

Los efectos más serios de esta infección son pérdida de sangre que conlleva a una anemia y pérdida de proteínas, que podría conllevar a hipoproteinemia.

En general, la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Los problemas surgen cuando la ingesta de hierro en la dieta es pobre o cuando las demandas son altas, lo que produce un empeoramiento gradual de la anemia por deficiencia de hierro, algunas veces asociada con hipoalbuminemia y con edema. Las mujeres embarazadas, mujeres con menorragia y niños están en gran riesgo de desarrollar anemia.

A las dos semanas de la infección, el individuo podría llegar a presentar tos con síntomas pulmonares y bronquiales escasos, aunque en sujetos hipersensibles se podría desarrollar el síndrome de Löffler, que constituye la expresión del paso de las larvas por los pulmones.

Ocasionalmente, en pocas semanas de una fuerte infección, podría presentarse malestar abdominal, flatulencia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, algunas conteniendo sangre y mucus, o estreñimiento y geofagia o “pica”.

Los síntomas gastrointestinales podrían presentarse especialmente en personas infectadas por primera vez.

En individuos con buen estado nutricional y escaso número de gusanos en el intestino no se presentan síntomas digestivos ni anemia.

El examen clínico cardiovascular suele detectar soplos funcionales, taquicardia y en algunas ocasiones cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

La hemorragia GI que amenaza la vida se ha reportado como una rara complicación en niños de poca edad, con infecciones primarias severas.

El síndrome de Wakana (náusea, vómitos, irritación faríngea, tos, disnea y ronquera) podría seguir a la contaminación oral de las larvas de *A. duodenale*.

Enterobiasis

La enterobiasis es una infección intestinal causada por un nematodo delgado y pequeño llamado *Enterobius vermicularis,* también conocido como oxiuro, *pinworm* (en inglés) o gusano alfilerillo, debido a que su extremidad posterior es delgada y afilada como un alfiler. Los únicos hospederos de esta especie son los seres humanos.

En general, la enterobiasis es más frecuente en los niños. El ambiente ideal para que la infección surja es el contacto estrecho entre personas, sobre todo el que se propicia por la convivencia en hacinamiento o cuando la gente infectada intercambia ropa interior.

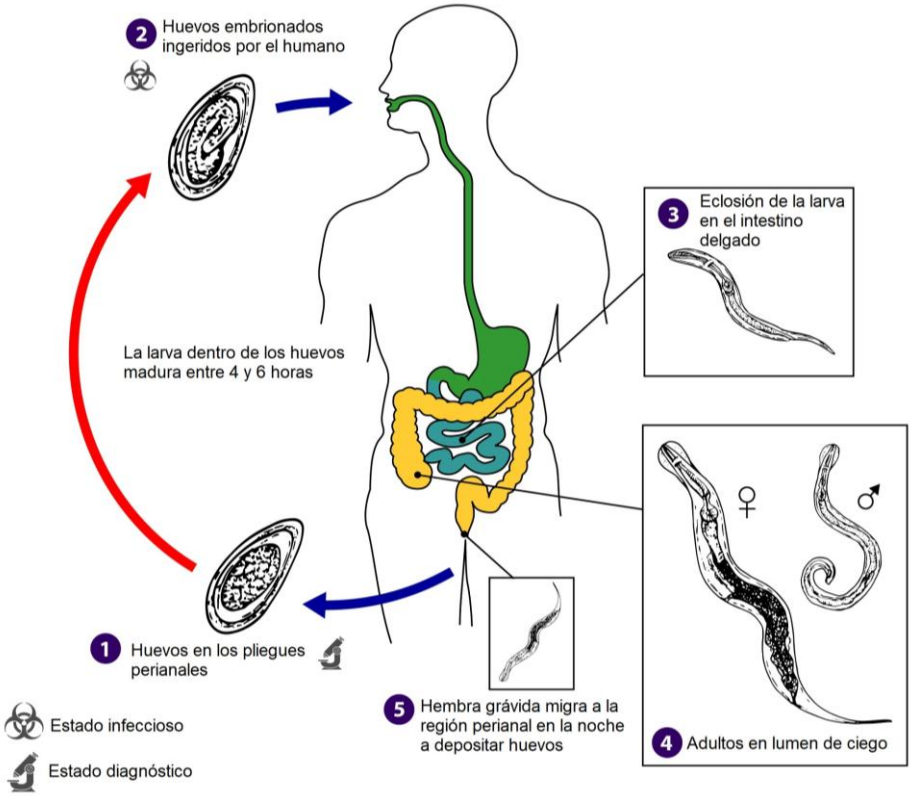
A pesar de ser una infección intestinal en humanos, es la única que para su transmisión no requiere del mecanismo oral-fecal, pero sí del mecanismo ano-mano-boca. Tampoco es una geohelmintiasis.

Ciclo de vida

Como todos los nematodos, el *Enterobius vermicularis* pasa por la fase de huevo, cuatro fases larvarias y una fase de adulto. La hembra mide de 8 a 13 mm de largo por 0,3 a 0,5 mm de ancho; su tamaño es mayor cuando se encuentra grávida, ya que su útero se ensancha al estar lleno de huevos.

La fase infectiva es el huevo larvado, el cual entra por vía oral. El huevo tiene un metabolismo tan rápido que en menos de 10 horas los huevos desarrollan una larva en su interior, lo que trae consecuencias en la transmisión; de manera que algún portador puede transmitir huevos no larvados, pero en el transcurso del mismo día de infección los huevos pueden desarrollar sus larvas y convertirse en infectantes.

Ciclo de vida del *Enterobius vermicularis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Enterobius vermicularis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/enterobiasis/modules/Enterobius_LifeCycl_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida del *Enterobius vermicularis* se desarrolla de la siguiente forma:

1. Los huevos son depositados en los pliegues perianales.

2. Se da una autoinfección por la transferencia de los huevos infectivos a la boca con las manos que han rasguñado el área perianal. También puede darse la transmisión de persona a persona, a través del manejo de ropa o ropa de cama contaminada. La enterobiasis podría además ser adquirida a través de superficies contaminadas con los huevos (como cortinas, alfombras u otras). Asimismo, un número pequeño de huevos podría llegar en el aire y ser inhalados. Estos pudieran ser tragados y continuar su desarrollo como huevos ingeridos.

3. Posterior a la ingesta de los huevos infectivos, se da la eclosión de larvas en el intestino delgado y su migración a través de este.

4. Cuando la larva llega al ciego, el parásito se ha convertido en adulto, y macho y hembra copulan, de modo que la hembra llena su útero de huevos.

5. El tiempo comprendido desde la ingesta de los huevos infectivos hasta la ovoposición por parte de las hembras adultas es de alrededor de un mes. La esperanza de vida de los adultos es de dos meses, aproximadamente. Por razones desconocidas, el ensanchamiento de la hembra provoca que se despegue de la mucosa intestinal y comience a reptar por la noche hasta alcanzar la periferia anal del humano. Al arribar a esa zona, deposita los huevos (más de 10.000), los cuales se vuelven pegajosos, debido a la presencia de polisacáridos en su cubierta, lo que le permite adherirse a la piel de la región perianal.

6. Las larvas contenidas dentro de los huevos se desarrollan (los huevos llegan a ser infectivos) en cuatro a seis horas en condiciones óptimas.

7. La retroinfección o la migración nuevamente de las larvas eclosionadas de la piel anal, dentro del recto, podría ocurrir, pero la frecuencia con la que esto sucede es desconocida. En las mujeres infectadas las hembras siguen reptando alrededor del ano y pueden desplazarse hacia la vagina, ovarios y peritoneo.

8. Después de la ovoposición las hembras mueren, mientras que los machos pueden permanecer en el ciego adheridos a la mucosa, aunque también se desplazan por todo el intestino grueso; no obstante, por lo general suelen morir después de la cópula.

Características clínicas

La enterobiasis es más frecuente en niños en edad escolar que en personas adultas. Los síntomas que caracterizan a esta infección son causados por la irritación que induce la presencia de parásitos adultos en el ciego y durante su migración intestinal para alcanzar la zona perianal y perineal, además de la presencia de huevos en estas regiones.

La sintomatología más común en esta parasitosis consiste en un prurito anal de predominio nocturno, insomnio, irritabilidad, dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, disminución del apetito, bruxismo (rechinar los dientes durante el sueño), prurito nasal y vulvovaginitis en la mujer.

La presencia de los huevos en la región perianal o perineal junto con el movimiento de las hembras ocasiona el prurito anal de predominio nocturno, el cual es tan intenso que obliga al rascado consciente o inconsciente. Dicho prurito se ha relacionado con procesos de hipersensibilidad inducidos por la presencia de antígenos del parásito y la producción de productos metabólicos por parte de este. El prurito intenso podría ser la causa de que el infectado no duerma con tranquilidad. A la vez, la falta de sueño podría ser la responsable de la irritabilidad, el nerviosismo, la somnolencia y el cansancio.

En relación con lo anterior, cabe mencionar que debido a que este parásito se alimenta de sustancias que encuentra en el medio y las metaboliza, los productos de excreción y secreción que elimina podrían ser tóxicos o actuar como antígenos al humano; desencadenando una respuesta inmune local o al menos causar reacción inflamatoria.

El rascado constante de la zona afectada llega a producir dermatitis eccematosa e infecciones bacterianas secundarias.

La enuresis nocturna que presentan los niños en esta parasitosis se ha atribuido a la presencia de adultos de *Enterobius vermicularis* en la región perianal y perineal, y en la vagina en el caso de las niñas.

El traumatismo de la mucosa intestinal que producen los gusanos adultos con la afilada extremidad posterior durante su desplazamiento hacia el exterior, facilita la penetración de bacterias en la mucosa, además de producir una reacción inflamatoria local.

La infección por el *Enterobius vermicularis* produce también una disminución de los niveles séricos de zinc y cobre, así como de ácido fólico y vitamina B_{12}, cuya deficiencia se relaciona con el deterioro pondoestatural.

Por otro lado, la introducción de los adultos en la luz del apéndice vermiforme ha dado origen a cuadros de apendicitis; de hecho, en disección del apéndice se han encontrado parásitos adultos de *Enterobius vermicularis*. Es probable que el mismo parásito produzca solo un foco inflamatorio con infiltrado celular sin eosinófilos como respuesta a la infección.

En el caso de las mujeres, podría existir migración errática de la hembra de *Enterobius vermicularis* hacia la región vulvovaginal e invadir vagina, trompas de Falopio y ovarios e incluso al peritoneo. La presencia de la hembra en esos sitios induce una reacción inflamatoria que ocasiona vulvovaginitis, salpingitis y peritonitis. Además, podría conllevar a leucorrea, así como a prurito y malestar en los genitales. También se han reportado casos de enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres. En lo que respecta a los varones, podría haber migración errática a próstata y epidídimo.

Aunado a lo anterior, se ha reportado la presencia del *Enterobius vermicularis* en hígado y pulmones. En el caso de la enterobiasis hepática, en vez de desplazarse hacia las márgenes del ano, migran hacia los conductos biliares para alcanzar el tejido hepático. En cuanto a la presencia de *Enterobius vermicularis* en los pulmones, todavía no hay una explicación clara; se ha mencionado la hipótesis de que la invasión pulmonar del nematodo ocurre mediante la inhalación de huevos larvados infectantes y el ulterior desarrollo del gusano hasta su fase adulta.

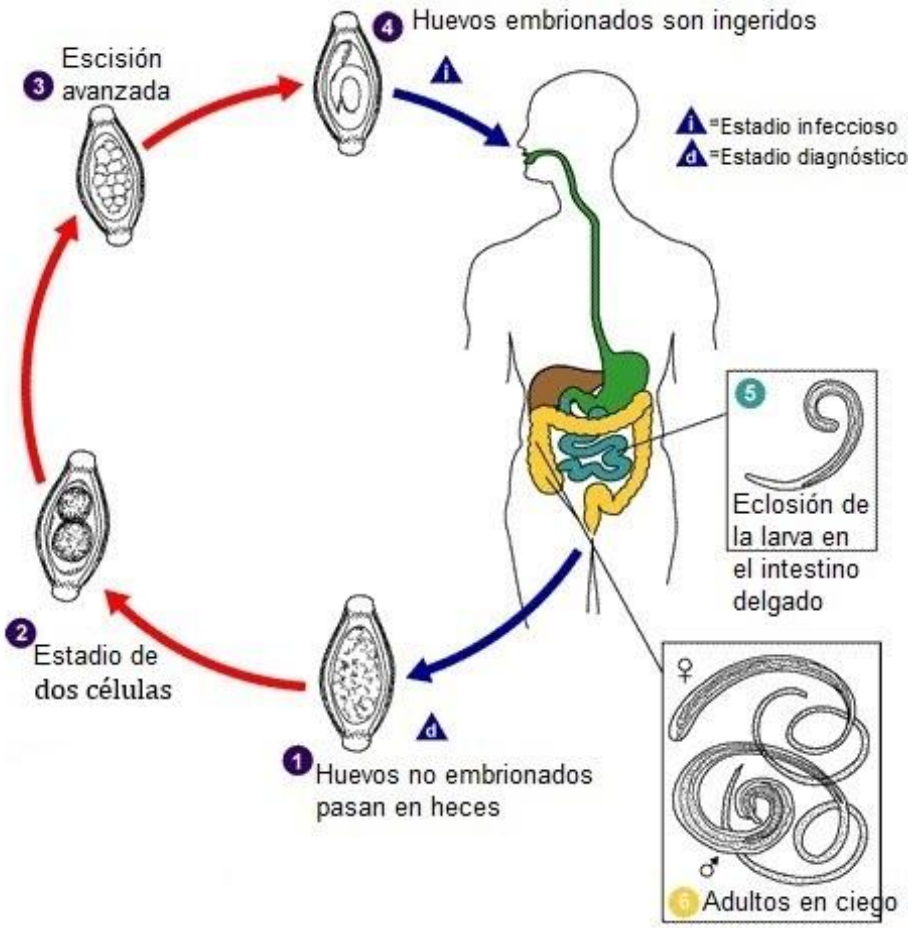
Trichuriosis (tricocefalosis)

La trichuriosis o tricocefalosis es una infección intestinal causada por la ingestión de huevos del *Trichuris trichiura* o tricocéfalo; un nematodo geohelminto (transmitido por el suelo). La infección puede producirse cuando manos o dedos sucios contaminados se ponen en contacto con la boca o por el consumo de agua o alimentos contaminados (como vegetales o frutas que no han sido lavadas o peladas).

En esta geohelmintiasis los huevos requieren estar en tierra durante un período de tres a cuatro semanas para alcanzar el estadio de huevo larvado, que es la forma infectante para el humano.

El adulto del *Trichuris trichiura* vive en el intestino grueso y sus huevos son excretados en las heces de las personas infectadas. Si la persona infectada defeca a la intemperie (cerca de arbustos, jardín o campo) o si las heces son utilizadas como fertilizante, los huevos son depositados en el suelo y pueden madurar hasta una forma infectiva.

Ciclo de vida del *Trichuris trichiura*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Trichuriasis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/trichuriasis/

Como se observa en la imagen anterior:

1. Los huevos no embrionados son excretados en las heces. Deben permanecer en el suelo entre 10 y 14 días.

2. En su interior se desarrolla una larva de primer estadio, que es la forma infectante para humanos. En el suelo, los huevos se desarrollan en un segundo estadio celular.

3. Posteriormente, se desarrolla un estadio de división avanzado.

4. Los huevos se convierten en embrionados y son ingeridos.

5. Los huevos llegan a ser infecciosos en 15 a 30 días. Después de su ingestión (manos o alimentos contaminados con el suelo), los huevos eclosionan en el intestino delgado y liberan las larvas.

6. Las larvas maduran y se establecen como adultos en el colon.

7. Los gusanos adultos (de aproximadamente 4 cm de longitud) viven en el ciego y en el colon ascendente. Estos se fijan en esa localización, con las porciones anteriores ensartadas dentro de la mucosa. Las

hembras empiezan a ovipositar 60 a 70 días después de la infección. En el ciego son vertidos entre 3.000 y 20.000 huevos por día. El período de vida de los adultos es de alrededor de un año.

Características clínicas

Las personas infectadas presentan una infección leve o severa. Las personas con síntomas severos pueden presentar pasadas dolorosas, frecuentes deposiciones que contienen una mezcla de mucus, agua y sangre. Además, se puede presentar prolapso rectal.

Los niños con infecciones severas pueden llegar a estar severamente anémicos y con un retardo en el crecimiento.

El daño que produce el *Trichuris trichiura* en el huésped está en relación directa con el número de parásitos.

Los mecanismos patogénicos atribuidos al tricocéfalo para ocasionar daño al huésped se dividen en dos: mecánicos y químicos. Entre los primeros se encuentra la penetración del extremo anterior en la mucosa intestinal, sobre todo a nivel de las criptas de Lieberkühn. En la región afectada se observa hiperemia, reacción inflamatoria y eosinófilos. En el gusano se pueden encontrar glóbulos rojos, lo cual indica que el microtraumatismo produce lesiones en vasos sanguíneos y que los gusanos son hematófagos. En un individuo poco parasitado y bien nutrido estas lesiones se restablecen con facilidad y no llegan a producir anemia, pero si el individuo parasitado es un niño con desnutrición, el parásito contribuye al desarrollo de la anemia.

Se estima que un tricocéfalo ocasiona diariamente la pérdida de 0,005 mL de sangre; lo anterior significa que con una infección de 1.000 tricocéfalos se produce una pérdida de 5 mL de sangre al día y la anemia resultante es hipocrómica. La eosinofilia puede ser de hasta 50 %. Los microtraumatismos incrementan el peristaltismo por afectación de los plexos nerviosos, lo que favorece la presencia de diarrea y espasmos que originan cólicos. El trastorno intestinal conduce al deseo ineficaz, continuo y tenesmo; el enfermo, al no poder eliminar su excremento, realiza un esfuerzo poco productivo (pujo) y sufre cólicos. Es probable que en infecciones masivas haya distensión de los músculos de la mucosa rectal y elevadores del ano, que ocasionan el prolapso rectal. También en estos casos suele presentarse un cuadro de disentería. En niños se observa anorexia, astenia, palidez y desnutrición, todo lo cual conduce a pérdida de peso y crecimiento deficiente. Aunque la tricocefalosis no compromete la vida del huésped, si la infección es masiva, la anemia y la diarrea podrían desencadenar la muerte. Los niños de dos a cinco años y las personas de la tercera edad son más susceptibles.

En lo que respecta a los factores químicos, es posible que existan sustancias que eliminen el parásito y que originen reacciones en el huésped, como la formación de una reacción fibrosa que rodea al helminto, pero no lo elimina. Por razones aún desconocidas se produce una reacción a nivel de los enterocitos que ocasiona un sincicio y estos dejan de realizar las funciones normales del epitelio intestinal. Cuando hay diarrea se observa mucosa edematosa y hemorragia; asimismo, el esfínter anal pierde el tono muscular y da lugar a la presencia de prolapso rectal.

Toxocariasis

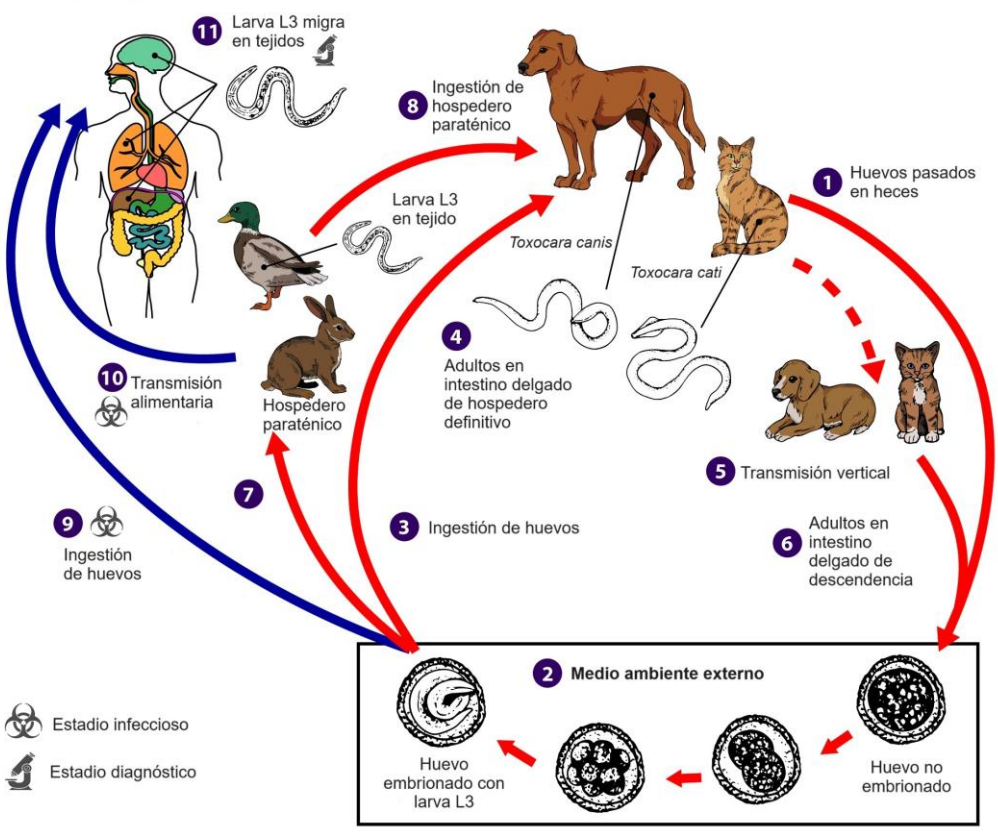
La toxocariasis es la enfermedad parasítica causada por la larva de dos especies de nematodos *Toxocara*: el *Toxocara cani* en perros y el *Toxocara cati* en gatos.

Ciclo de vida

El desarrollo completo del ciclo biológico de *Toxocara canis* requiere de un solo huésped. La toxocariosis es muy exitosa en cánidos debido a que estos pueden adquirir la infección por cuatro vías: intrauterina (las larvas pasan de la placenta al feto), transmamaria (las larvas pasan por conductos mamarios), ingesta de

huevos larvados de segundo estadio (que se encuentran en la tierra) y consumo de carne de hospederos paraténicos que contengan larvas de *Toxocara canis.*

Ciclo de vida del *Toxocara spp*.



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Toxocariasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/modules/Toxocara_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida del *Toxocara canis* con humanos adquiriendo la infección como un huésped accidental, se desarrolla de la siguiente forma:

1. Los huevos no embrionados son expulsados en las heces del huésped definitivo.

2. En el medio ambiente los huevos embrionan y se vuelven infectivos.

3. Los huevos son ingeridos por el perro. Cuando los cánidos se infectan por la ingestión de huevos larvados, el pH ácido del estómago, el pH alcalino del duodeno y el ambiente anaerobio activan a las larvas y eclosionan en el intestino delgado.

4. Tras la eclosión, las larvas penetran en la mucosa de la pared intestinal y son transportadas por vía porta al hígado, donde se les encuentra 24 horas después de la infección; por vena cava inferior llegan al corazón y por arterias pulmonares al pulmón (tres a cinco días posinfección), donde rompen los alvéolos pulmonares y alcanzan el estadio tercero; luego pasan a bronquios, tráquea, laringe, faringe y son deglutidos a esófago, llegan al estómago y alcanzan la fase adulta (cuarta muda) en el intestino

delgado. En perros jóvenes, la larva migra a través de los pulmones, árbol bronquial y esófago; la lombriz adulta se desarrolla y oviposita en el intestino delgado. Los huevos se observan en las heces después de cuatro a cinco semanas de la infección. Cuando los huevos son expulsados con las heces del perro no son infectantes; necesitan permanecer en el suelo entre tres y cuatro semanas para que se desarrollen a huevos larvados de segundo estadio (fase infectante). El ciclo se repite cuando otros cánidos ingieren los huevos larvados.

5. En perros adultos puede presentarse además infección patente, pero el enquistamiento larval en tejidos es más común. Los estadios enquistados son reactivados en las perras durante el embarazo tardío e infectan por la ruta transplacentaria y transmamaria a los cachorros, en cuyo intestino delgado se establecen las lombrices adultas.

6. Los cachorros son la principal fuente de contaminación de huevos en el medio ambiente. El *Toxocara canis* puede ser transmitido también a través de la ingestión de huéspedes paraténicos (como el conejo) que han ingerido huevos, los cuales eclosionan y la larva penetra la pared intestinal y migra dentro de varios tejidos donde estos se enquistan.

7. El ciclo de vida es completado cuando el perro se come a uno de estos huéspedes.

8. La larva se desarrolla dentro del huevo puesto por lombrices adultas en el intestino delgado.

9. Los seres humanos son huéspedes accidentales que llegan a infectarse por la ingestión de huevos en el suelo contaminado o de huéspedes paraténicos infectados.

10. Después de la ingestión, los huevos eclosionan y la larva penetra en la pared intestinal.

11. Estas son llevadas por la circulación a una amplia variedad de tejidos (hígado, corazón, pulmones, cerebro, músculos, ojos). Mientras la larva no experimenta un desarrollo adicional en estos sitios, puede causar reacciones locales severas, que son la base de la toxocariasis.

Las dos presentaciones clínicas de la toxocariasis son la larva migrans visceral y la larva migrans ocular. El diagnóstico usualmente se realiza por serología o mediante el hallazgo de larvas en especímenes de biopsia o autopsia.

Características clínicas

La infección en humanos produce larva migrans visceral, larva migrans ocular y toxocariosis encubierta. En la larva migrans visceral, las larvas pueden estar en hígado, pulmones, sistema nervioso central, riñón y miocardio. Las personas que ingieren menor cantidad de huevos tendrán larva migrans ocular, en cuyo caso la respuesta inmune es más lenta y, por tanto, las larvas pueden llegar al ojo. La invasión en el ojo produce una reacción granulomatosa, por lo general en la retina, conllevando a disturbios visuales o ceguera en el ojo afectado. También podría presentarse como estrabismo o pasar desapercibido.

La toxocariosis encubierta u oculta, por su parte, se determina en algunas situaciones donde la serología es positiva, la eosinofilia está ausente o relativamente leve y es más crónica que la descrita para larva migrans visceral.

En el siguiente cuadro se describen los principales signos y síntomas de estos tres síndromes, antes mencionados.

Signos y síntomas de la toxocariasis en humanos		
Larva migrans visceral **Niños de 2 a 7 años**	**Larva migrans ocular** **Niños de 5 a 10 años, adolescentes y adultos**	**Toxocariosis encubierta u oculta** **Niños, adolescentes y adultos**
• Fiebre. • Infección hepática: - Hepatomegalia. - Cólico abdominal. - Vómito. • Infección pulmonar: - Rinorrea. - Tos no productiva. - Disnea. - Bronquiolitis. - Asma. - Neumonitis. • Infección del SNC: - Meningoencefalitis. - Epilepsia. - Convulsiones. - Trastornos del sueño y conducta. - Parestesias. - Hipoestesias. - Hemiplejia. - Vejiga neurogénica espástica. - Otros: miocarditis, nefritis, mialgia. • Linfadenopatía: - Eosinofilia - Anemia - Hipergammaglobulinemia - Niveles elevados de isohemaglutininas grupo sanguíneo.	• Daño unilateral (un solo ojo). • Disminución de la visión. • Granuloma retinal. • Endolftalmiltis crónica. • Papilitis. • Uveítis. • Coriorretinitis. • Glaucoma secundario. • Estrabismo. • Leucocoria. • Desprendimiento de retina. • Granuloma en la periferia del vítreo. • Absceso eosinofílico. • Pérdida de la visión.	• Asintomática. • Cólico abdominal. • Cefalea. • Tos. • Debilidad. • Prurito. • Exantema.

Triquinelosis o triquinosis

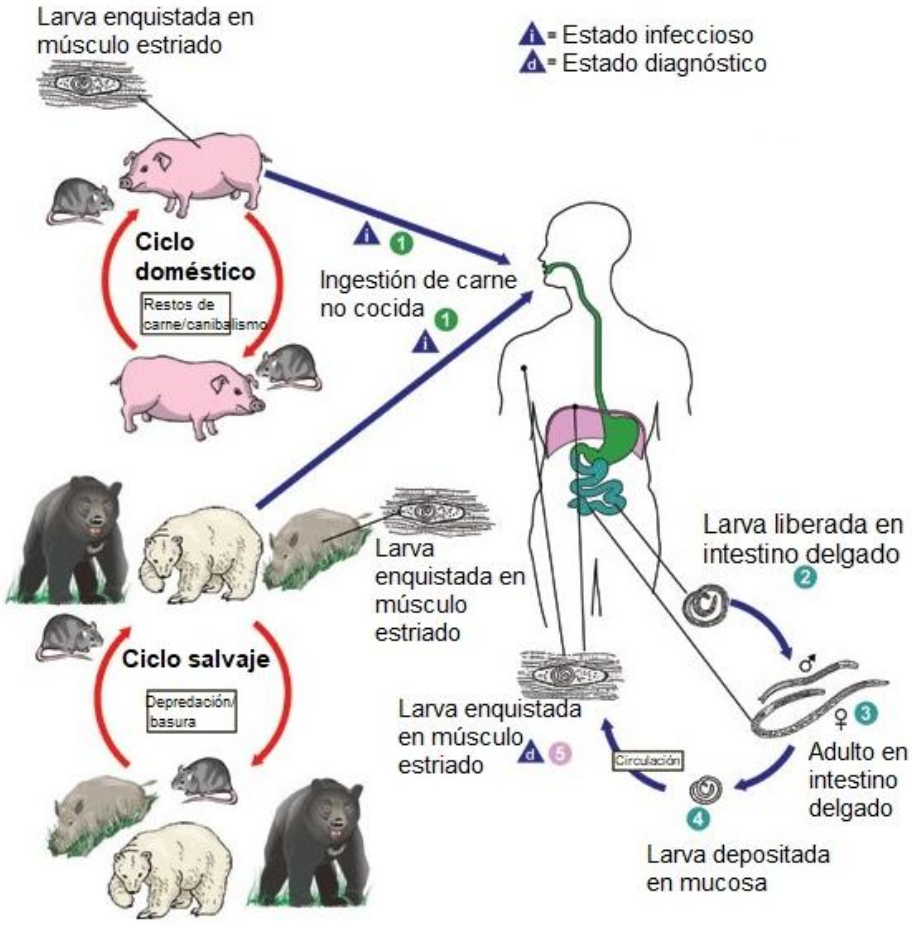
La triquinelosis o triquinosis es una enfermedad causada por la ingestión de carne cruda o mal cocinada de animales que contienen larvas enquistadas de los nemátodos microscópicos *Trichinella species* (excepto para *Trichinella pseudospiralis* y *Trichinella papuae*, las cuales no enquistan).

La larva infectiva, también conocida como larva muscular, es la fase de desarrollo que se caracteriza por su importancia en la transmisión, la patogenia y el diagnóstico de la triquinosis.

Ciclo de vida

El ciclo de vida de *Trichinella* se completa en un solo hospedador y se efectúa en dos fases: una entérica (que comprende cuatro estadios larvarios y los adultos) y una parenteral (que abarca la migración de las larvas recién nacidas y el establecimiento de la larva muscular). En el estómago, las larvas se liberan por digestión del músculo y de la célula nodriza.

Ciclo de vida de la *Trichinella spp.*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Trichinellosis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/trichinellosis/

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida de *Trichinella spp.* se desarrolla de la siguiente manera (9):

1. El ciclo inicia cuando los animales carnívoros y omnívoros, tales como cerdos u osos, se alimentan de roedores infectados o con carne de otros animales infectados. Los seres humanos son infectados accidentalmente al ingerir carne mal procesada de estos animales, que contienen larvas enquistadas de *Trichinella.*

2. Tras la exposición al ácido gástrico y a la pepsina, las larvas son liberadas de los quistes.

3. Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado, donde se desarrollan a gusanos adultos. Las hembras alcanzan una longitud de 2,2 mm y los machos de 1,2 mm.

4. Después de una semana las hembras liberan las larvas.

5. Las larvas liberadas migran a los músculos estriados, donde se enquistan. El enquistamiento es completado en cuatro a cinco semanas y la larva enquistada podría permanecer viable por varios años. La ingestión de la larva enquistada perpetua el ciclo.

Las ratas y los roedores son primariamente responsables por mantener la endemicidad de esta infección.

Características clínicas

El cuadro clínico de la triquinosis se presenta dentro de los primeros cinco a 10 días de la infección y se mantiene durante todo el tiempo en que el parásito se encuentre en el huésped.

Primeros 5 días de la infección y hasta los 15 días posinfección	Siguientes 20 a 30 días de la infección
• Malestar general. • Dolor abdominal. • Diarrea. • Náuseas. • Vómitos. • Escalofrío. • Cefalea. • Fiebre. • Eosinofilia. • Fotofobia. • Aumento de la fosfoquinasa sérica. • Edema localizado y generalizado. • Muerte (en infecciones masivas).	• Mialgias. • Artralgias. • Pérdida de peso. • Contracciones musculares. • Adinamia. • Sopor. • Zonas maculopapulares. • Fiebre ≥40°C. • Meningoencefalitis. • Miocarditis. • Coma. • Muerte (en infecciones masivas).

Giardiasis

La giardiasis es una enfermedad diarreica producida por la giardia, un parásito microscópico, protozoario flagelado (Diplomonadida), conocido también como *Giardia doudenalis* (*Giardia intestinalis*, *Giardia lamblia*). Esta se encuentra en superficies o en el suelo, así como en alimentos o agua contaminada con heces de humanos o en alimentos infectados. La giardia es protegida por una coraza exterior que le permite sobrevivir fuera del cuerpo por largos períodos de tiempo y la hace tolerante a la desinfección con cloro. Mientras el parásito puede ser esparcido por diferentes formas, el agua (para tomar y la de uso recreacional) es el modo más común de transmisión.

La giardiasis se presenta después de un período de incubación de uno a 14 días (promedio de 7 días) y en forma usual perdura de una a tres semanas. La susceptibilidad a la infección y la enfermedad depende del parásito y los factores del hospedero.

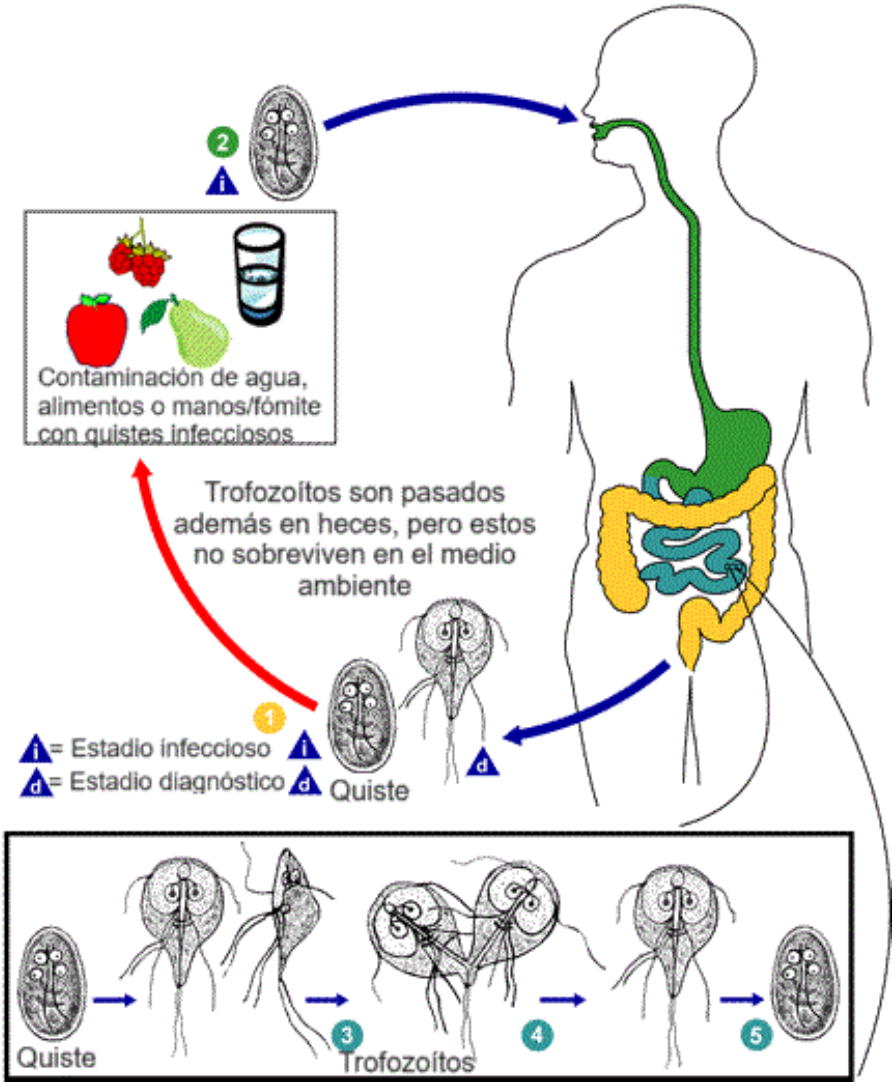
Ciclo de vida

La *Giardia intestinalis* tiene dos estadios durante su ciclo de vida: el trofozoíto, que es la forma trófica o vegetativa y que produce las manifestaciones clínicas, y el quiste, que es la estructura de resistencia y

transmisión de la giardiasis. Ambos (trofozoítos y quistes) pueden ser encontrados en las heces (estudio diagnóstico).

Cuando los quistes se excretan con las heces de humanos y animales ya son infecciosos, y contaminan el agua y los alimentos. Estos quistes son resistentes y pueden sobrevivir varios meses en el agua fría.

Ciclo de vida de la Giardia



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Giardiasis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/giardiasis/ .

Como se observa en la imagen anterior:

1. La infección ocurre por la ingestión de quistes en agua contaminada, alimentos o por la ruta fecal-oral (manos o fómites) (el mecanismo de infección es por fecalismo).

2. Cuando estos llegan al intestino delgado, tras pasar por el estómago y estar expuestos al pH ácido, se desenquistan, liberando trofozoítos (cada quiste produce dos trofozoítos), debido al cambio a pH alcalino.

3. Los trofozoítos se multiplican por fisión binaria longitudinal, permaneciendo en el lumen del intestino delgado proximal, donde pueden estar libres o unidos a la mucosa por un disco de succión ventral. Las sales biliares y el colesterol favorecen su crecimiento, lo que promueve la colonización del duodeno, el yeyuno e, incluso, el íleon.

4. El enquistamiento se presenta a medida que el parásito transita hacia el colon. Este proceso se inicia por la escasez de colesterol (es probable que la carencia del colesterol en la membrana citoplásmica active la expresión de genes codificadores de las proteínas del enquistamiento).

5. Debido a que los quistes son infecciosos cuando van en las heces, o poco después, la transmisión persona a persona es posible.

En general, la duración del ciclo celular varía entre seis y 20 horas o más.

El quiste es el estadio encontrado más común en las heces no diarreicas.

Características clínicas

Esta parasitosis puede ser asintomática o sintomática con fase aguda o crónica.

En general, la mayoría de las infecciones son asintomáticas.

Los síntomas clínicos se podrían presentar después de la ingestión de ≤10 quistes e incluyen diarrea, dolor abdominal, meteorismo, náuseas y vómitos.

Giardiasis aguda

En la giardiasis aguda puede haber gran diversidad de signos y síntomas. Los síntomas clínicos son más probables de desarrollarse y tienden a ser más severos en las infecciones iniciales; mientras que tiende a ser dificultosa para tratar en personas con daño en el sistema inmune (como los pacientes con VIH o con deficiencia de células B).

Los síntomas son con frecuencia abruptos con diarrea, calambres abdominales, hinchazón y flatulencia.

El dolor abdominal es epigástrico, y transprandial inmediato; las evacuaciones son explosivas, profusas, acuosas al principio y después esteatorreicas, fétidas, sin sangre ni moco.

Con frecuencia se asocia con malestar general, náuseas y vómitos, y eructos acompañados por un sabor a huevo podrido.

La diarrea puede ser variable, desde acuosa hasta grasienta, pero no contiene sangre.

La mayoría de los pacientes han sido sintomáticos por varios días antes de buscar ayuda médica, con una pérdida significativa de peso por el tiempo que esté presente.

En los pacientes no tratados el curso clínico es variable. Con frecuencia, después de la fluctuación en los síntomas la mayoría de ellos llegan a estar asintomáticos; otros continúan con diarrea persistente, asociada con malabsorción, mala nutrición y falla para prosperar. En algunos pacientes, la diarrea crónica podría estar particularmente relacionada con intolerancia a la lactosa, la cual podría persistir a pesar de la erradicación de la *Giardia*.

Giardiasis crónica

En la giardiasis crónica los síntomas son recurrentes y podría presentarse malabsorción y debilitamiento.

La giardiasis crónica puede durar varios meses y es devastadora en la población infantil, porque el dolor abdominal se exacerba durante la ingestión de los alimentos y los niños dejan de comer, además de que presentan meteorismo, distensión abdominal, flatulencia fétida, malestar general, astenia, adinamia, pérdida de peso, talla baja y déficit cognitivo.

En general, las evacuaciones son blandas, esteatorreicas y fétidas. Puede alternarse con períodos de estreñimiento o evacuaciones de consistencia normal. En esta fase, los pacientes pueden desarrollar malabsorción de vitamina A y B_{12}, así como de micronutrientes como hierro y zinc, proteínas, lípidos y carbohidratos, sobre todo lactosa, sacarosa, maltosa e isomaltosa.

Los pacientes que cursaron con malabsorción de lactosa pueden mostrar intolerancia a la leche, por lo que se recomienda no ingerir productos lácteos durante los primeros 30 días después del tratamiento.

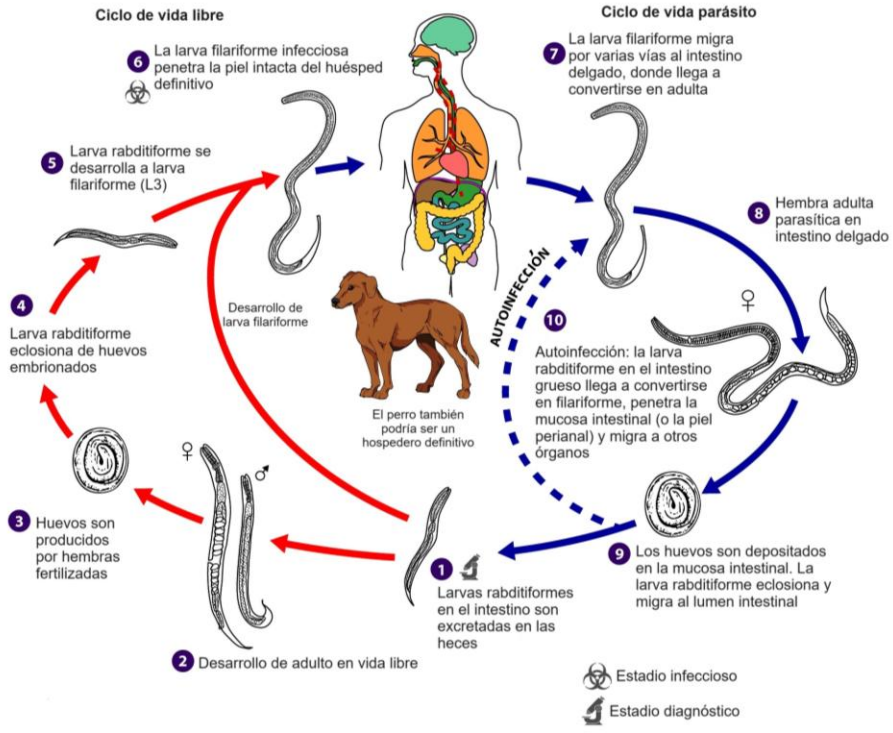
Estrongiloidiasis

La estrongiloidiasis es una enfermedad parasítica causada por nematodos del género *Strongyloides*. El parásito entra al cuerpo a través de la piel expuesta, como en personas descalzas. La mayoría de las personas que están infectadas con *Strongyloides* lo desconocen y no presentan síntomas. Otros, en particular aquellos que están con tratamiento inmunosupresor, podrían desarrollar una forma severa y si no son tratados, podrían enfermar en forma crítica y posiblemente morir.

Ciclo de vida

El ciclo biológico de *Strongyloides* es más complejo que el de otros nematodos, por su característica de tener un ***ciclo de vida libre*** y ***un ciclo de vida parasitario***; además de un potencial para autoinfectar y multiplicarse dentro del hospedador.

Ciclo del *Strongyloides stercoralis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Strongyloidiasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/strongyloidiasis/modules/Strongyloides_LifeCycle_lg.jpg

Ciclo de vida libre:

1. Las larvas rabditiformes se excretan en las heces.
2. Mudan dos veces o se vuelven larvas filariformes infectantes (desarrollo directo).
3. O mudan cuatro veces y se convierten en machos y hembras adultos de vida libre.
4. Se aparean y producen huevos.
5. De estos huevos eclosionan las larvas rabditiformes.
6. Esas larvas pueden desarrollarse en una nueva generación de adultos de vida libre o en larvas filariformes infectantes.
7. Las larvas filariformes penetran en la piel del hospedador humano para iniciar el ciclo parasitario.

Ciclo parasitario:

1. Las larvas filariformes en la tierra contaminada penetran la piel humana.
2. Se transportan a los pulmones donde penetran los espacios alveolares; son acarreados a través del árbol bronquial a la faringe y son deglutidos, alcanzando el intestino delgado.
3. En el intestino delgado mudan dos veces y se convierten en gusanos femeninos adultos. Las hembras viven enredadas en el epitelio del intestino delgado y producen huevos por partenogénesis.
4. Esos huevos producirán larvas rabditiformes, que pueden ser excretadas en las heces o pueden causar autoinfección.

Ese fenómeno de autoinfección puede darse de dos formas:

- ***Autoinfección exógena:*** ocurre cuando los huevos eclosionan en el epitelio intestinal y la larva rabditoide (L1R) se libera y muda hasta convertirse en larva de tercer estadio filariforme (L3F), la cual será expulsada junto con las heces; en ese momento puede penetrar por la zona perianal para pasar al torrente sanguíneo y de ahí a los pulmones y volver a comenzar el ciclo.

- ***Autoinfección endógena:*** en este caso la L1R muda hasta larva filariforme (L3F) en la mucosa intestinal, pero no sale con las heces, sino que directamente, sin salir al exterior, pasa al torrente sanguíneo, de ahí a los pulmones y vuelve a comenzar el ciclo.

Por estos procesos de autoinfección, el parásito es capaz de persistir durante mucho tiempo, incluso décadas, siendo en la mayoría de los casos un proceso asintomático, aunque también pudiera aparecer un cuadro dañino para la vida del paciente.

Hasta la fecha, la ocurrencia de autoinfección en humanos con helmintos infectantes se reconoce solo en infecciones por *Strongyloides stercoralis y Capillaria philippinensis.* En el caso del *Strongyloides*, la autoinfección explica las infecciones persistentes por muchos años en personas que no habitan áreas endémicas y las hiperinfecciones en individuos inmunodeprimidos.

En resumen, el *Strongyloides* tiene un ciclo vital complejo, por la presencia de dos generaciones: una generación de vida libre y otra generación infectante.

Por un lado, se encuentra la hembra parásita partenogenética (constituye un ciclo de vida homogónico -la generación es semejante a la anterior-), que da lugar a las larvas de primer estadio, rabditoides (L1R), las cuales sufren una muda y se transforman en larvas de segundo estadio (L2R); estas posteriormente dan lugar a la larva de tercer estadio, que puede ser rabditoide (L3R) o filariforme (L3F).

En este caso, el proceso es el siguiente: la hembra se encuentra alojada en la mucosa del intestino delgado, en la primera porción del yeyuno y en el duodeno, donde ponen los huevos que eclosionarán, dando lugar a la larva rabditoide (L1). Esta sale a la luz del intestino delgado, es arrastrada y eliminada al exterior mediante las heces o puede ser que las larvas (L1R) muden en el propio intestino a larvas (L2R) y estas a su vez se transformen en L3F, que sería la forma infectante. Si la larva de primer estadio sale en las heces,

de nuevo muda hasta convertirse en L3F, la cual, al entrar en contacto con la piel, penetra y asciende por vía sanguínea hasta los pulmones y de ahí pasa a la faringe y mediante deglución pasa al intestino. En este lugar se desarrollará la hembra partenogenética, que será la que vuelva a comenzar el ciclo. Sin embargo, puede ser que a partir de las L1R eliminadas con las heces se originen las L2R y las L3R, que en el exterior del organismo madurarán hasta convertirse en machos y hembras de vida libre. Estos pueden poner huevos, de los cuales saldrán de nuevo larvas rabditoides que podrán transformarse en L3R, pero también en L3F, y continuar con el ciclo de vida libre o parásito, respectivamente.

Características clínicas

Muchas infecciones son asintomáticas. Sin embargo, el estadio agudo y crónico de la infección pueden tener síntomas, que son realmente distintos uno de otro.

La estrongiloidiasis aguda se caracteriza inmunológicamente por una marcada IgE y respuesta sanguínea eosinofílica; de no ser tratada, esta infección podría resolver en forma espontánea o llegar a ser crónica debido al ciclo autoinfectivo.

En general, la infección aguda es menos constante que la forma crónica de la enfermedad, al parecer debido a que el hospedero llega a ser inmunológicamente tolerante.

Estrongiloidiasis aguda

La infección aguda se caracteriza por:

- Una erupción que pica en el sitio de penetración de la larva (los pacientes raramente reportan esto).
- Tos y jadeo, debido a la presencia de la larva en los pulmones (no es común).
- Dolor abdominal y diarrea. El dolor usualmente es vago y mal definido. La diarrea puede ser marcada. En forma ocasional se presenta esteatorrea y diarrea sanguinolenta.
- Pérdida de peso (usualmente asociada con diarrea).

Estrongiloidiasis crónica

La estrongiloidiasis crónica se caracteriza por:

- La larva migrans (erupción rastrera). Esta es causada por la migración de la larva a través de la piel durante la autoinfección, y constituye un signo patognómico. La erupción es típicamente:

    - Una roncha serpiginosa (una línea levantada) rodeada por un resplandor.
    - Evanescente (viene y va en pocas horas).
    - Pica mucho.
    - Confinada al tronco entre el cuello y las rodillas.

- Síntomas a nivel intestinal: suelen ser vagos y toman la forma de brotes irregulares de heces suaves. La diarrea no es constante, y el paciente únicamente podría reconocer que sus intestinos fueron anormales en retrospectiva, cuando la infección ha sido eliminada. La diarrea sanguinolenta no es una característica de estrongiloidiasis crónica no complicada. Muy ocasionalmente, se presenta un síndrome parecido al esprúe de diarrea y pérdida de peso.

- Síndrome de hiperinfección: es una complicación rara de la infección de *Strongyloides stercoralis* (en la forma crónica de la enfermedad); se presenta cuando la inmunidad del hospedero es significativa y abruptamente reducida, permitiendo una rápida y diseminada migración de la larva filariforme en los tejidos. Entre las condiciones asociadas con la hiperinfección destacan las siguientes:

    - Cetoacidosis diabética.
    - Lepra lepromatosa.

- Leucemia y linfoma.
- Terapia inmunosupresora.
- Tratamiento posirradiación.
- Malnutrición severa.
- Tratamiento esteroide sistémico.

De todas las causas, el tratamiento con corticosteroides es el más común.

Las características de este síndrome, según el orden en que suelen presentarse son:

- Diarrea severa y con frecuencia sanguinolenta.
- Inflamación intestinal con microperforaciones.
- Peritonitis bacteriana e íleo paralítico.
- Septicemia por gramnegativos.
- Exudados pulmonares, hemoptisis, efusiones pleurales e hipoxia.
- Encefalitis y meningitis bacteriana.

Angiostrongilosis abdominal

La angiostrongilosis abdominal (AA) es una zoonosis que se presenta en América Latina y el Caribe. Es causada por el nematodo *Angiostrongylus costaricensis*, un parásito que pertenece a la superfamilia Metastrongyloidea y que fue descrito por primera vez en Costa Rica, en 1952, en la región ileocecal de un niño.

La AA tiene dificultades diagnósticas, debido a que el diagnóstico definitivo de la infección depende del análisis histológico de biopsias intestinales obtenidas después de una intervención quirúrgica. Además, a diferencia de otras helmintiasis, el ser humano no elimina formas parasitarias en heces, que permitan un diagnóstico coprológico. Por esa razón, se han desarrollado métodos serológicos para complementar un diagnóstico clínico presuntivo.

En Costa Rica, desde los años ochenta el diagnóstico de la AA se realiza por medio de la prueba de Morera, una prueba cualitativa que consiste en una aglutinación de látex, en la cual las partículas se recubren con antígeno somático crudo de las formas adultas del parásito. Esta es una prueba barata y rápida, con una alta sensibilidad; sin embargo, su especificidad es cuestionable (10).

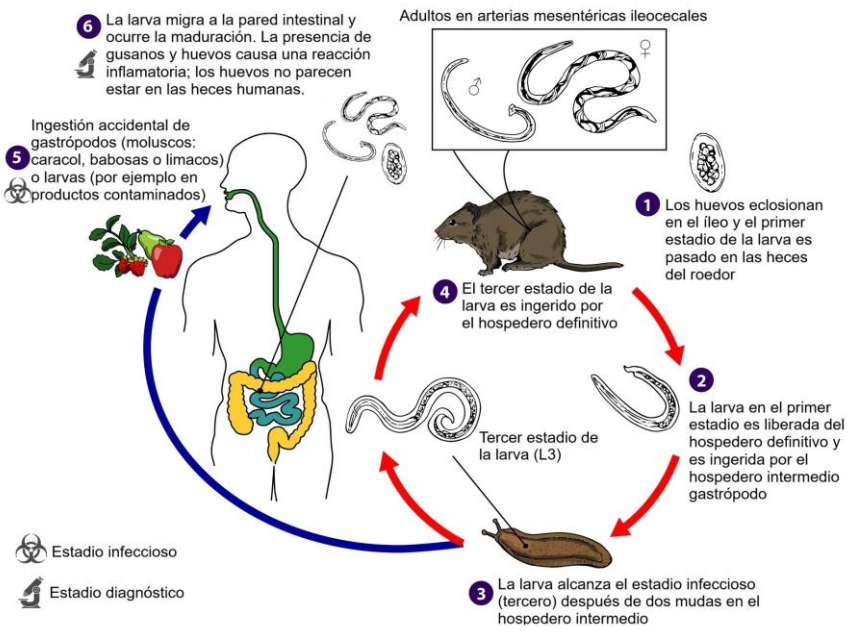
Adicional a esta prueba, hace unos años se estandarizaron en el país dos nuevas metodologías para el diagnóstico serológico de la AA, las cuales consisten en la determinación de anticuerpos IgG e IgG1 contra huevecillos de *A. costaricensis* mediante inmunofluorescencia indirecta (10-13). Para la detección de IgG, la prueba cuenta con una sensibilidad y especificidad de 93,75 % y 84,6 %, respectivamente, mientras que para la determinación de IgG1 tiene una sensibilidad de 75 % y una especificidad de 100 % (12). Estos valores corresponden a la mayor sensibilidad y especificidad reportadas en la literatura para una prueba serológica de la AA (13).

Por otro lado, en el año 2011, el Centro Nacional de Referencia en Parasitología (CNRP), perteneciente al Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), implantó dos metodologías complementarias a la prueba de Morera para la determinación de anticuerpos contra el parásito (14).

Ciclo de vida

El ciclo del parásito se desarrolla entre roedores *Sigmodon hispidus* (rata de algodón peluda o rata cañera), que es el huésped principal definitivo, y las babosas (de las familias *Veronicellidae -Sarasinula plebeia-* y *Limacidae)*, que son los hospederos intermediarios típicos. El ser humano se infecta por la ingestión accidental de moluscos íntegros o por alimentos, principalmente vegetales, así como por agua contaminada con secreciones mucosas de babosas.

Ciclo de vida del *Angiostrongylus costaricensis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Angiostrongyliasis, Abdominal*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/angiostrongyliasis_cos/

Como se observa en la imagen anterior:

1. Los gusanos adultos de *Angiostrongylus costaricensis* viven en las arterias mesentéricas ileocecales del huésped definitivo, que es un roedor. La hembra en etapa madura produce huevos, los cuales son llevados a través de la circulación a los capilares de la pared intestinal, donde las larvas eclosionan y penetran dentro del lumen del íleo.

2. Estos primeros estadios de la larva son luego despojados a las heces e ingeridos por un huésped intermedio gastrópodo (moluscos, babosas).

3. Después de dos mudas, la larva alcanza un tercer estadio (L3), que es infeccioso.

4. Cuando el gastrópodo es ingerido por el huésped definitivo, la larva L3 migra a los vasos linfáticos de la cavidad abdominal y se desarrolla a adulto. Algunas larvas L3 podrían ser despojadas al medio ambiente por caracoles, vía un rastro de baba, aunque se desconoce si la ingestión de estas larvas representa una ruta principal de transmisión. Estos adultos jóvenes luego migran de los vasos linfáticos a las arterias mesentéricas, donde llegan a madurar sexualmente en aproximadamente 24 días, después de que las larvas son ingeridas.

5. Los humanos llegan a infectarse por comer carne cruda o gastrópodo medio crudo que contiene las larvas en tercer estadio, o por comer alimentos contaminados con tejido de gastrópodo o por larvas dejadas en la baba. La localización en el ser humano es en el íleon terminal, el ciego, el apéndice y el colon ascendente.

6. En los humanos, las larvas experimentan su migración usual y podrían alcanzar la madurez sexual y producir huevos (y larva L1). La presencia de larvas, gusanos adultos y huevos causa una reacción inflamatoria en la pared intestinal. Los parásitos y sus huevos son usualmente degenerados por esta reacción en el huésped. Los huevos no parecen estar alojados ni ser vertidos en las heces humanas.

Cabe destacar que el ciclo de vida del *Angiostrongylus costaricensis* es similar al del *Angiostrongylus cantonensis*, excepto que en el primer caso los gusanos adultos residen en las arteriolas del área ileocecal del hospedero definitivo, mientras que en el segundo caso reside en las arterias pulmonares (15). Las hembras ponen huevos, los cuales eclosionan produciendo larvas de primer estadio (L1) en las ramas terminales de las arterias pulmonares. Estas larvas de primer estadio migran hacia la faringe, para ser deglutidas y eliminadas en las heces. En el medio exterior, las larvas L1 invaden un hospedero intermediario (caracoles o babosas), en el que sufren dos mudas larvarias, por un período aproximado de dos semanas, hasta llegar a convertirse en larvas de tercer estadio (L3), las cuales resultan infectivas para los hospederos definitivos (mamíferos). Cuando el molusco o sus secreciones infectantes son ingeridos por los hospederos definitivos, las larvas de tercer estadio migran al cerebro, donde sufren dos mudas larvarias más, hasta llegar a convertirse en larvas de quinto estadio (L5) o adultos jóvenes, lo que ocurre aproximadamente en cuatro semanas. Estos adultos jóvenes regresan al sistema venoso, para llegar a las arterias pulmonares, donde al paso de otras dos semanas alcanzan la madurez sexual y pueden empezar a depositar huevos.

En general, existen varias especies de animales que pueden actuar como hospederos paraténicos o de transporte (planarias, ranas, camarones de agua dulce y cangrejos), después de ingerir caracoles o babosas (hospederos intermediarios habituales) infectados. Ellos transportan en sus organismos las larvas de tercer estadio, por lo que al ser ingeridos por un hospedero definitivo pueden cerrar el ciclo de vida del parásito en la naturaleza.

Características clínicas

La angiostrongiliasis abdominal es un cuadro clínico cuyo síntoma predominante es el dolor abdominal, localizado casi siempre a nivel de la fosa ilíaca derecha (donde se hospeda el parásito) y acompañado en algunos casos de una masa dura intraabdominal, dolorosa a la palpación, que puede confundirse con una masa tumoral.

Con frecuencia se presenta fiebre, vómito, anorexia y otros síntomas inespecíficos, los cuales, unidos al cuadro anterior, confunden el diagnóstico con una apendicitis.

Adicionalmente, suele presentarse leucocitosis de 10.000 a 50.000, con eosinofilia del 10 al 80 %.

También podría producirse gastroenteritis eosinofílica, así como obstrucción intestinal, perforación y otras complicaciones, como infección ectópica (en el hígado, por ejemplo).

Estas manifestaciones clínicas surgen de la invasión de los parásitos en la pared gastrointestinal.

> La mayoría de las infecciones se resuelven en forma espontánea, aunque algunas veces el tratamiento quirúrgico es necesario para remover porciones de intestino inflamado.
>
> No se aconseja el tratamiento con antihelmínticos, por la posibilidad de producir necrosis del parásito a nivel tisular.

Tricostrongiliasis

La tricostrongiliasis humana es una parasitosis producida generalmente por el nematodo *Trichostrongylus orientalis*, para el cual el hombre es un hospedero natural. Los mamíferos herbívoros tienen muchas otras especies de *Trichostrongyloides*, como *T. axei*, *T. colubriformis*, *T. vitrinus*, *T. probolurus* y *T. leroux*i, que esporádicamente infectan al hombre. La mayoría de los casos de tricostrongiliasis humana se registran en Asia.

El hombre adquiere la infección principalmente por comer plantas contaminadas con larvas infectadas; rara vez las larvas pueden invadir al hombre penetrando por la piel. Los gusanos adultos, de 3 a 10 mm de longitud, cuando son numerosos pueden producir enteritis; sin embargo, la mayoría de las infecciones son asintomáticas en el ser humano.

Los huevecillos de *Trichostrongylus* que se excretan en las heces deben diferenciarse de los huevos del anquilostoma. Las larvas de *Trichostrongylus* desarrolladas en coprocultivos difieren de las larvas filariformes de otros nematodos que parasitan al hombre.

Clonorquiasis

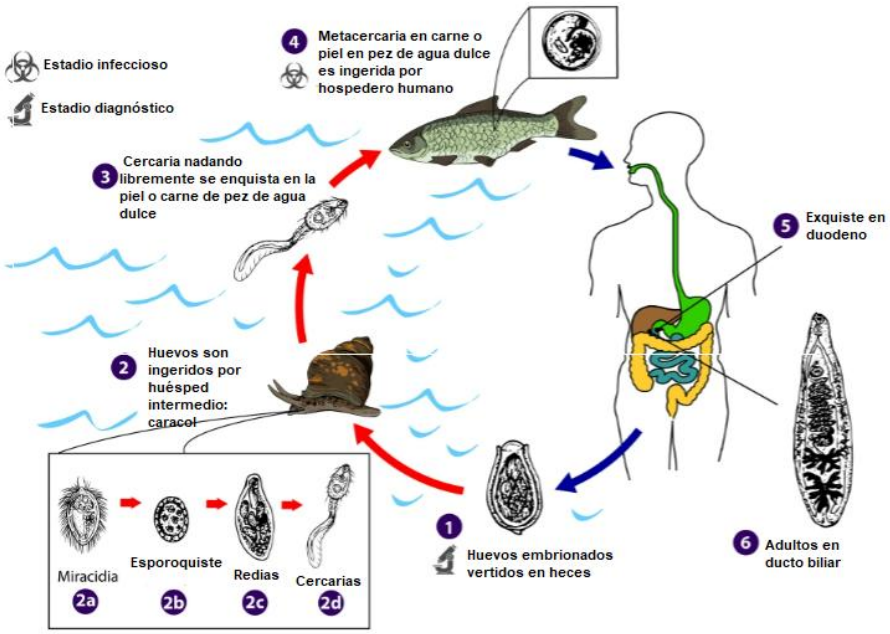
La clonorquiasis es una zoonosis parasitaria producida por el trematodo *Clonorchis sinensis*, el cual puede ser adquirido por los humanos al consumir pescado crudo o mal cocinado, así como cangrejos o langostinos de áreas donde este parásito es encontrado.

El *Clonorchis sinensis* se caracteriza por infectar el hígado, la vesícula y el ducto biliar de los humanos.

Mientras que la mayoría de las personas infectadas no muestran síntomas, las infecciones que perduran un tiempo largo pueden resultar en síntomas severos y enfermedad seria.

Infecciones no tratadas podrían persistir por hasta 25 a 30 años, tiempo que constituye la esperanza de vida del parásito.

Ciclo de vida del *Clonorchis sinensis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Clonorchiasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/clonorchiasis/modules/Clonorchis_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la figura anterior, el ciclo de vida del *Clonorchis sinensis* es el siguiente:

1. Los huevos de *Clonorchis sinensis* en un estado embrionado son descargados en los ductos biliares y las heces.

2. Los huevos son ingeridos por un hospedero intermedio, como el caracol. Cada huevo libera un miracidio (2a), el cual tiene varios estadios de desarrollo: esporoquistes (2b), redias (2c) y cercarías (2d.).

3. Las cercarías son liberadas del caracol y luego de un corto período de tiempo nadando libremente, llegan a tener contacto con el pez de agua dulce y penetran su piel, donde se enquistan como metacercaria.

4. Los humanos se infectan por la ingestión de pescado fresco de agua dulce ahumado, poco cocinado, salado, o en escabeche, que contiene metacercaria.

5. Después de la ingestión, la metacercaria se exquista en el duodeno.

6. Luego asciende al tracto biliar a través de la ampolla de Váter, donde madura. La maduración toma aproximadamente un mes. Los trematodos adultos (que miden de 10 a 25 mm por 3 a 5 mm) residen en ductos biliares de tamaño pequeño y mediano.

En adición a los humanos, los animales carnívoros pueden servir como reservorios hospederos.

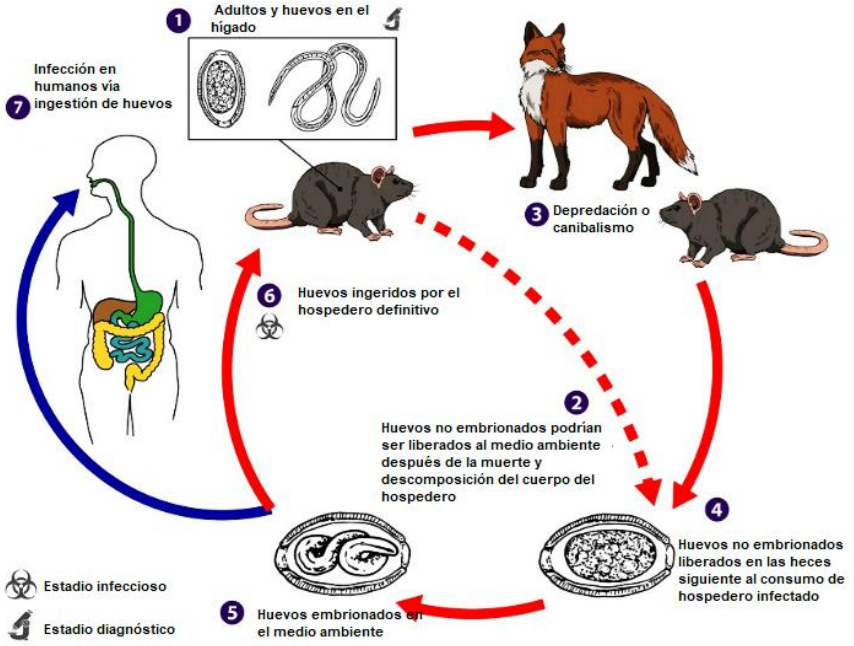
Capilariasis

La capilariasis es una enfermedad parasítica en humanos causada por dos especies diferentes del nematodo Capillaria: *Capillaria hepatica* y *Capillaria philippinensis*.

Capillaria hepática

La *Capillaria hepatica* es transferida a través de la materia fecal de animales infectados. En humanos causa la capilariasis hepática, que puede producir hepatitis aguda o subaguda.

Ciclo de vida de la *Capillaria hepatica*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Biology - Life Cycle of Capillaria hepatica*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/hepaticcapillariasis/modules/C_hepatica_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior:

1. La *Capillaria hepatica* tiene un ciclo de vida directo, que requiere únicamente de un hospedero. Los gusanos invaden el hígado del hospedero (usualmente roedores, aunque podrían ser también cerdos, carnívoros y primates, incluyendo humanos), y depositan cientos de huevos alrededor del parénquima.

2. Los huevos atrapados en el parénquima no son pasados a las heces del hospedero y permanecen en el hígado hasta que el animal muere y se descompone.

3. O es comido por un depredador o carroñero, o por canibalismo entre poblaciones de roedores (lo cual tiene gran relevancia en la transmisión).

4. Los huevos ingeridos por esos animales, que no están embrionados ni son infecciosos, son vertidos en las heces, creándose así un mecanismo eficiente para liberar huevos dentro del medio ambiente.

5. En el medio ambiente los huevos embrionan. Estos huevos embrionados requieren de aire y suelo húmedo para hacerse infecciosos. Dentro de condiciones óptimas, la embrionación toma cerca de seis semanas a cinco meses.

6. El ciclo continúa cuando los huevos embrionados son comidos por un hospedero definitivo. Los humanos son usualmente infectados después de la ingestión de huevos embrionados en alimentos, agua o suelo contaminados con heces.

7. Los huevos infectivos eclosionan en el intestino, liberando larvas en el primer estadio (L1). La larva penetra en la pared intestinal y migra vía la vena porta al parénquima del hígado entre tres y cinco días. La larva toma alrededor de tres a cuatro semanas para madurar a adultos y aparearse. Ocasionalmente en humanos, la larva podría migrar a los pulmones, los riñones u otros órganos. En general, los gusanos adultos tienen un lapso de vida breve, cercano a los meses, y se desintegran después de la oviposición (16).

En la mayoría de los casos, la capilariasis hepática se presenta como una afección intestinal, con un cuadro caracterizado por dolor abdominal y diarrea (17).

Capillaria philippinensis

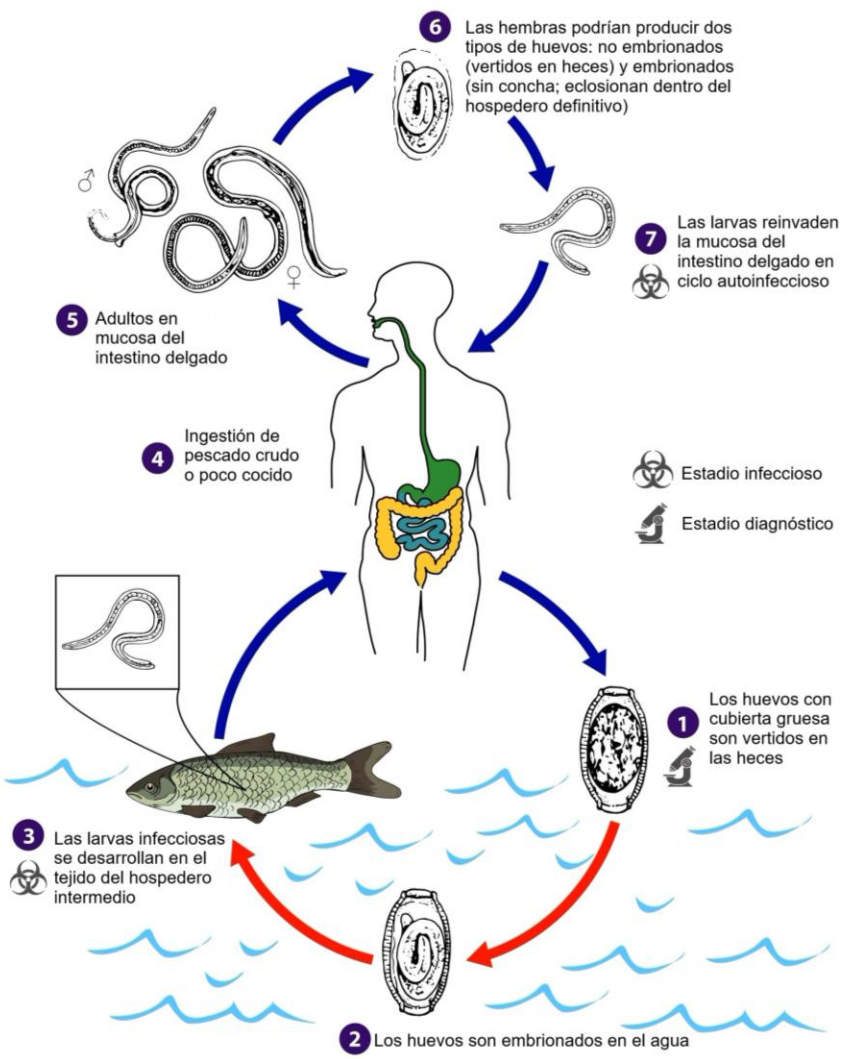
La *Capillaria philippinensis*, por su parte, es transferida a través de la ingestión de pescados pequeños de agua dulce crudos o mal cocidos infectados. En humanos causa la capilariasis intestinal, la cual produce cuadros diarreicos fuertes y pérdida de peso, con debilitamiento, atrofia muscular, distensión abdominal, edemas, ente otros (18).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y en la correcta identificación de los huevos, larvas o parásitos adultos en las heces (18).

Ciclo de vida de la *Capillaria philippinensis*

A continuación, se describe el ciclo de vida de la *Capillaria philippinensis,* uno de los pocos helmintos que tiene la capacidad de multiplicarse dentro del hospedero.

Ciclo de vida de la *Capillaria phillippinensis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Biology - Life Cycle of Capillaria philippinensis*; 2020. https://www.cdc.gov/dpdx/intestinalcapillariasis/modules/C_phil_LifeCycle_lg_20.jpg

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida de la *Capillaria phillippinensis* se desarrolla de la siguiente forma:

1. Los huevos no embrionados son pasados en las heces de humanos.

2. Los huevos son embrionados en el medio ambiente externo en 5 a 10 días.

3. Tras su ingestión por parte del pez fresco de agua dulce (hospedero intermedio), la larva eclosiona, penetra en el intestino y migra a los tejidos.

4. La ingestión de pescado crudo o mal cocinado resulta en infección del hospedero humano.

5. Los adultos de *Capillaria philippinensis* (macho: 2,3 a 3,2 mm; hembras: 2,5 a 4,3 mm) residen en el intestino delgado humano, donde se entierran en la mucosa.

6. Las hembras pueden producir huevos no embrionados (huevos con concha), que se excretan en las heces y pasan al medio ambiente; y huevos embrionados (sin concha, que solamente tienen una membrana vitelina), los cuales eclosionan dentro del hospedero definitivo.

7. La larva liberada puede reinvadir la mucosa intestinal del hospedero definitivo y causar autoinfección interna. Este proceso podría conllevar a una hiperinfección (un número masivo de gusanos adultos).

Cabe destacar que en humanos, además de la capilariasis hepática y la capilariasis intestinal, se ha descrito también la capilariasis pulmonar, causada por la *Capillaria aerophila,* la cual se caracteriza por producir una infección respiratoria. Sin embargo, su es raro.

Microsporidiosis

La microsporidiosis es una infección intestinal oportunista, causada por un grupo de microorganismos parásitos intracelulares obligados, denominado Microsporidia, el cual está presente en diversas partes del mundo y afecta a múltiples especies animales, vertebrados e invertebrados, así como a las personas.

Este microorganismo es un hiperparásito; es decir, que puede infectar a otros parásitos. Actualmente, se conocen más de 1.200 especies, clasificadas en 143 géneros, de los cuales ocho producen infección en las personas; estas son: *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema, Vittaforma*, *Pleistophora*, *Anncaliia* y *Microsporidium*.

Los microsporidios, como también se les conoce, se caracterizan por sus esporas de pequeño tamaño (de 2 a 20 µm), que contienen el esporoplasma (el parásito infectivo) y un filamento polar sencillo. Una de las paredes de la espora contiene quitina, una característica de los hongos. Los parásitos maduros, trofozoides, producen zigotos por meiosis, que posteriormente pueden producir más esporas.

Las esporas de estos microorganismos también destacan por ser muy resistentes y capaces de sobrevivir fuera de un hospedador durante varios años. Estas esporas, en la mayoría de las especies, son ovales o piriforme, siendo inusual las esporas en forma de varilla o esféricas.

Ciclo de vida (19)

El ciclo biológico de *Microsporidia* varía de forma considerable. Algunos microsporidios tienen un ciclo biológico asexual sencillo, que implica un único hospedador, mientras que otros tienen un ciclo biológico complejo, que involucra múltiples hospedadores y llevan a cabo tanto la reproducción sexual como la reproducción asexual.

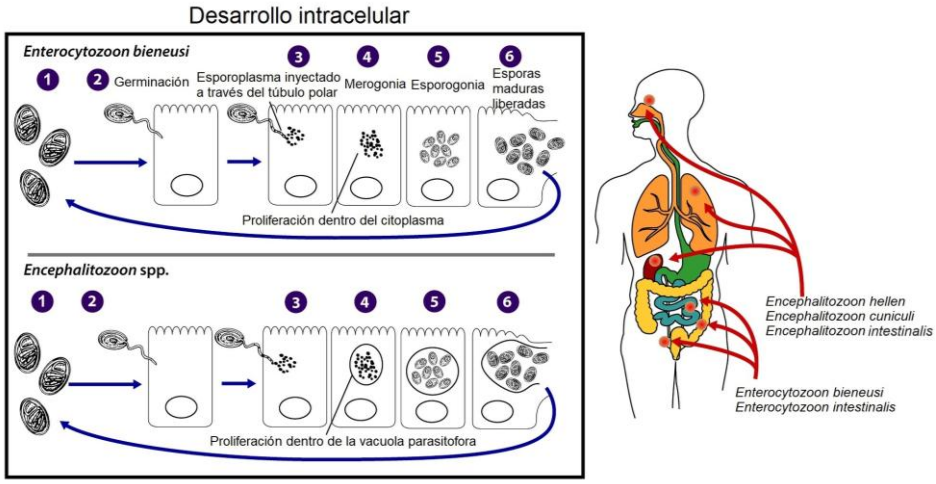
Una vez en el organismo de un hospedador, la espora germina y acumula presión osmótica hasta que rompe su pared. La vacuola posterior se hincha, forzando el filamento polar para expulsar rápidamente el contenido infeccioso en el citoplasma de las células del hospedador. Ya en el interior de la célula huésped, los microsporidios se multiplican extensamente dentro de una vacuola parasitofora o de forma libre en el interior del citoplasma. La multiplicación intracelular incluye una fase de divisiones repetidas mediante fisión binaria (merogonia) y una fase que culmina en la formación de esporas (esporogonia). Posteriormente, los parásitos se diseminan de célula en célula, provocando la muerte celular y la inflamación local.

Aunque ciertas especies son altamente selectivas en el tipo de célula que invaden, los microsporidios son capaces de infectar cada órgano y se han descrito infecciones diseminadas, en especial en individuos gravemente inmunodeprimido.

Posterior a la esporogonia, las esporas maduras que contienen el esporoplasma infeccioso pueden ser excretadas al exterior, continuando de este modo el ciclo.

La transmisión de *Microsporidia* se produce principalmente a través de la ingesta oral de alimentos o agua contaminados por esporas eliminadas por las heces u orina de animales o personas infectadas. También se ha sugerido la transmisión por inhalación, de persona-persona por contacto sexual o por medio de secreciones infectadas (heces, orina, secreciones respiratorias) y la inoculación ocular a través de las manos contaminadas o de forma traumática en la córnea, por la picadura de insectos. En modelos animales se ha demostrado, además, la transmisión congénita transplacentaria.

Ciclo de vida de la *Microsporidia*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Microsporidiosis; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/microsporidiosis/

Como se observa en la imagen anterior:

1. La forma infecciosa de microsporidia es la espora resistente, que puede persistir en el medio ambiente por varios meses.

2. Esta espora germina después rápidamente, evertiendo su túbulo polar, el cual contacta a la membrana celular eucariótica del hospedero.

3. A través del túbulo polar, la espora inyecta el esporaplasmo infeccioso dentro de la célula hospedera eucariótica.

4. Dentro de la célula, el esporoplasmo experimenta una multiplicación extensiva, ya sea por merogonia (fisión binaria) o por esquizogonia (fisión múltiple), creando merontes (o esquizonte).

5. La localización de este estadio en desarrollo dentro de la célula del hospedero varía por género; de tal forma, puede ocurrir en contacto directo con el citoplasma de la célula hospedera (*Enterocytozoon*, *Noserna*), dentro de una vacuola parasitofora de origen desconocido (*Encephalitozoon*), en una cubierta secretada por el parásito (*Pleistophora*, *Trachipleistophora*) o rodeada por el retículo endoplásmico de la célula hospedera (*Endoreticulatus*, *Vittaforma*).

6. Siguiente a la fase proliferativa, el meronte experimenta esporogonia (formándose una pared gruesa alrededor de la espora, que le provee resistencia ante las condiciones del medio ambiente) y se desarrolla, creando esporontes; eventualmente, madura a esporas, cuando todas las organelas son polarizadas. Cuando las esporas aumentan en número y llenan completamente el citoplasma de la célula del hospedero, la membrana celular es rota y las esporas son liberadas a los alrededores.

7. Estas esporas maduras libres pueden infectar nuevas células, continuando el ciclo.

Manifestaciones clínicas

Tanto en los animales como en las personas, la microsporidiosis suele producir enfermedades crónicas debilitantes.

Sus manifestaciones clínicas son diversas, en función de las especies causales, e involucran múltiples órganos, como el intestino, los ojos, el pulmón, los senos paranasales, el riñón y los músculos.

Por lo general, después del aparato digestivo, la microsporidiosis ocular es la manifestación más común en humanos.

Los individuos inmunodeprimidos, en especial aquellos con VIH, son quienes desarrollan síntomas con mayor frecuencia.

Fasciolosis

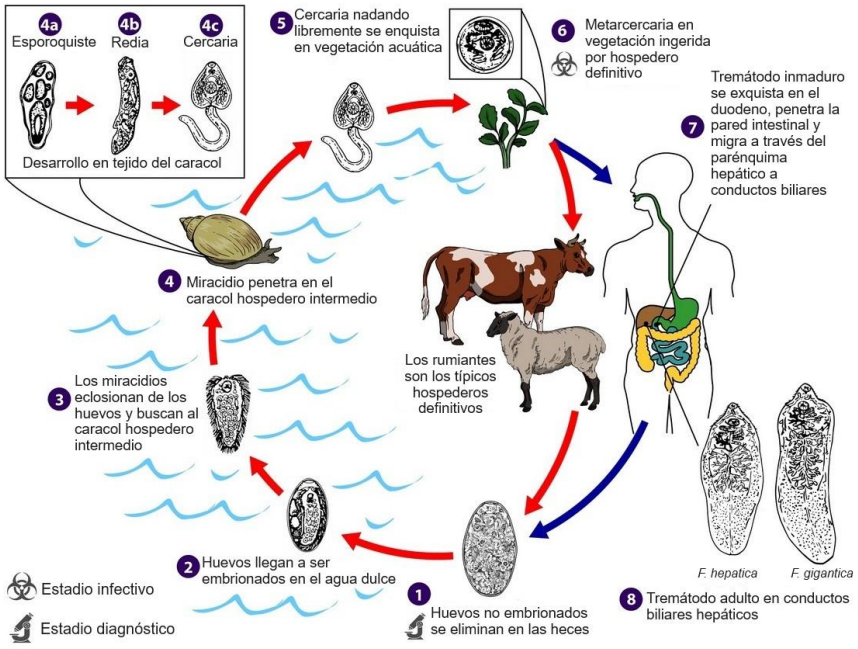
La fasciolosis es una infección parasitaria causada por el trematodo *Fasciola hepática*.

Por lo general, los trematodos de *Fasciola hepática*, cuyo tamaño oscila entre 15 y 30 mm, se encuentran en forma primaria en los rumiantes domésticos y salvajes (sus principales hospederos definitivos); pero son agentes causales de fasciolosis en humanos.

Las personas usualmente se infectan al ingerir berros u otras plantas contaminadas con larvas inmaduras. El trematodo joven se mueve a través de la pared intestinal, la cavidad abdominal y el tejido hepático, dentro de los conductos biliares, donde se desarrolla al adulto que produce huevos. Por esa razón, la patología típicamente es más pronunciada en los conductos biliares y el hígado.

Ciclo de vida

Ciclo de vida de la *Fasciola spp.*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fascioliasis; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida de la *Fasciola* se desarrolla de la siguiente forma:

1. Los huevos inmaduros son descargados en los conductos biliares y vertidos a las heces.

2. Los huevos llegan a ser embrionados en agua dulce a las dos semanas.

3. Los huevos embrionados liberan miracidios.

4. El miracidio invade un caracol pulmonado de la familia *Lymnaeidae* (hospedero intermedio). En el caracol el parásito presenta varios estadios de desarrollo: esporoquistes (4a), redias (4b) y cercarías (4c).

5. La cercaría es liberada del caracol.

6. Se enquista como metacercaria en la vegetación acuática u otros sustratos. Los humanos y otros mamíferos llegan a infectarse por la vegetación contaminada con metacercaria (por ejemplo, con la ingesta de berros).

7. Después de la ingestión, la metacercaria se exquista en el duodeno y penetra la pared intestinal, mediante poderosas proteasas.

8. El trematodo inmaduro migra posteriormente, a través del parénquima hepático, hasta los conductos biliares, donde madura a trematodo adulto y produce huevos.

En humanos, la maduración de la metacercaria a trematodo adulto usualmente toma entre tres y cuatro meses.

El período de incubación después de ingerir las metacercarias infectivas es de 15 días en promedio.

Características clínicas

La infección tiene tres fases: aguda o invasiva, latente y obstructiva; cada una con una sintomatología muy característica. En ocasiones, la primera puede ser grave.

Fase aguda o invasiva

Es el período durante el cual las adolescarias o gusanos juveniles migran desde la pared intestinal, pasan por el peritoneo, atraviesan la cápsula de Glisson y siguen desplazándose por el parénquima hepático. Los síntomas de esta fase se deben principalmente a la destrucción mecánica del tejido hepático y del peritoneo, y consisten en reacciones alérgicas y tóxicas durante dos a cuatro meses; aunque en áreas endémicas, donde la parasitación es repetitiva, las lesiones desencadenan una enfermedad crónica. Las manifestaciones clínicas incluyen: fiebre, diaforesis, urticaria, dolor abdominal y diversas alteraciones gastrointestinales, como pérdida del apetito, flatulencia y diarrea.

Fase latente

Esta fase puede durar meses o años y se define como el período que abarca desde la entrada de los parásitos a los conductos biliares hasta el inicio de la ovipostura. En esta fase hay una gran proporción de casos asintomáticos. Se reporta una eosinofilia no explicada de hasta 90 %, así como manifestaciones gastrointestinales no definidas, aunque hay una molestia abdominal difusa en forma de cinturón.

Fase obstructiva o crónica

Esta es la fase cuando el parásito se establece en el conducto biliar. Puede desarrollarse durante meses o años después de la infección inicial (20). Las manifestaciones clínicas incluyen cólicos biliares, dolor en epigastrio, intolerancia a los alimentos grasos, náuseas, prurito generalizado y dolor abdominal en el

cuadrante superior derecho, con irradiación hacia el hombro del mismo lado. En infecciones de larga duración se observa hepatomegalia dolorosa.

La fasciolosis ectópica a menudo es considerada como una complicación de la fase migratoria. En ciertas ocasiones hay invasión gástrica y de páncreas; el peritoneo quizá sea afectado y simular un linfoma.

Se ha presentado fasciolosis hepatobiliar masiva, en los cuales el antecedente de ingesta de berros es positivo. En este padecimiento se presenta ictericia, dolor abdominal y dilatación coledociana.

Filariasis

La filariasis linfática es una enfermedad parasítica, causada por los nematodos *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*, que habitan los vasos y nódulos linfáticos del hospedero humano.

La filariasis linfática se dispersa de persona a persona por medio de los mosquitos. Quienes tienen la enfermedad pueden sufrir de linfedema y elefantiasis, y en el caso específico de los hombres, inflamación del escroto (hidrocele).

En algunos casos la filariasis linfática podría causar discapacidad.

Ciclo de vida

Las larvas infectivas se transmiten a los seres humanos mediante mosquitos de diferentes especies de *Culex*, *Aedes* y *Anopheles* (según las distintas regiones) infectados durante una comida de sangre. La larva migra a los vasos y nódulos linfáticos del ser humano, donde se desarrollan en adultos, y pueden vivir allí durante varios años. Las hembras producen microfilarias, que circulan en la sangre. La microfilaria infecta a los mosquitos. Dentro del mosquito, la microfilaria pierde su vaina y migra hacia los músculos torácicos, donde completa su desarrollo hasta el tercer estadio larvario (filariforme infectiva), haciéndose más corta y gruesa. Las larvas de tercer estadio migran por el hemocele y se dirigen hacia la cabeza, para salir por las piezas bucales e infectar a una persona susceptible (hospedero humano) por la herida de la picadura.

Cabe destacar que el parásito se ha adaptado a los vectores a tal grado que en la mayor parte de las zonas endémicas las microfilarias presentan periodicidad nocturna, siendo el momento óptimo para ser tomadas por los mosquitos nocturnos. En zonas donde los vectores son especies de Aedes diurnos, existe más bien microfilaremia durante el día, en las horas más activas del vector.

Wuchereria bancrofti

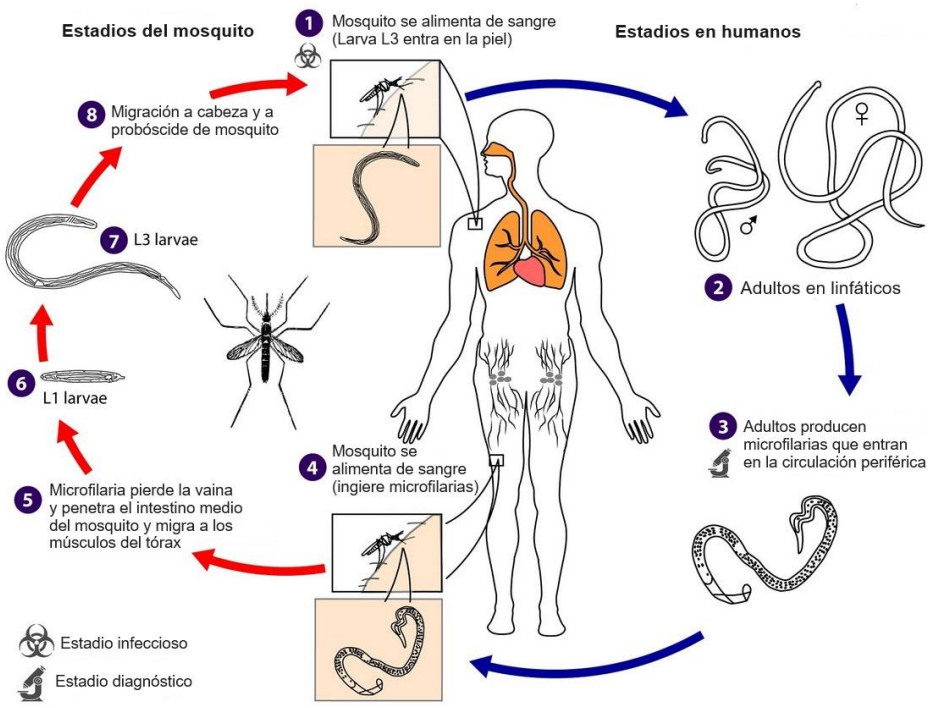
Distintas especies de los siguientes géneros de mosquitos son vectores de la filariasis de *W. bancrofti,* según la distribución geográfica:

- *Culex: C. annulirostris, C. bitaeniorhynchus, C. quinquefasciatus,* y *C. pipiens.*
- *Anopheles: A. arabiensis, A. bancroftii, A. farauti, A. funestus, A. gambiae, A. koliensis, A. melas, A. merus, A. punctulatus y A. wellcomei.*
- *Aedes: A. aegypti, A. aquasalis, A. bellator, A. cooki, A. darlingi, A. kochi, A. polynesiensis, A. rotumae, A. pseudoscutellaris, A. scapularis,* y *A. vigilax*.
- *Mansonia: M. pseudotitillans y M. uniformis.*
- *Coquillettidia: C. juxtamansonia.*

Brugia malayi

El vector típico para la filariasis *Brugia malayi* son los mosquitos de las especies del género *Mansonia* y *Aedes*.

Ciclo de vida de la *Brugia malayi*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Lymphatic filariasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticfilariasis/

Como se observa en la siguiente imagen:

1. Durante una comida de sangre, el mosquito infectado (típicamente *Mansonia spp.* o *Aedes spp.*) introduce un tercer estadio de larva filaria en la piel del hospedero humano, a través de la picadura.

2. En el hospedero humano las larvas se desarrollan a adultos, residiendo comúnmente en el sistema linfático. Los gusanos adultos en apariencia asemejan a aquellos de *Wuchereria bancrofti,* pero son más pequeños. Las hembras miden entre 43 y 55 mm de largo por 130 a 170 µm de ancho, mientras que los machos miden entre 13 y 23 mm de largo por 70 a 80 µm de ancho.

3. Los adultos producen microfilarias, que miden entre 177 y 230 µm de ancho, las cuales son envainadas y tienen periodicidad nocturna. Estas microfilarias migran a la linfa y entran al torrente sanguíneo, alcanzando la sangre periférica.

4. Un mosquito ingiere la microfilaria durante una comida de sangre.

5. Después de la ingestión, la microfilaria pierde su vaina y trabaja su vía a través de la pared de la porción del proventrículo y la pared cardíaca del intestino medio, para alcanzar los músculos torácicos.

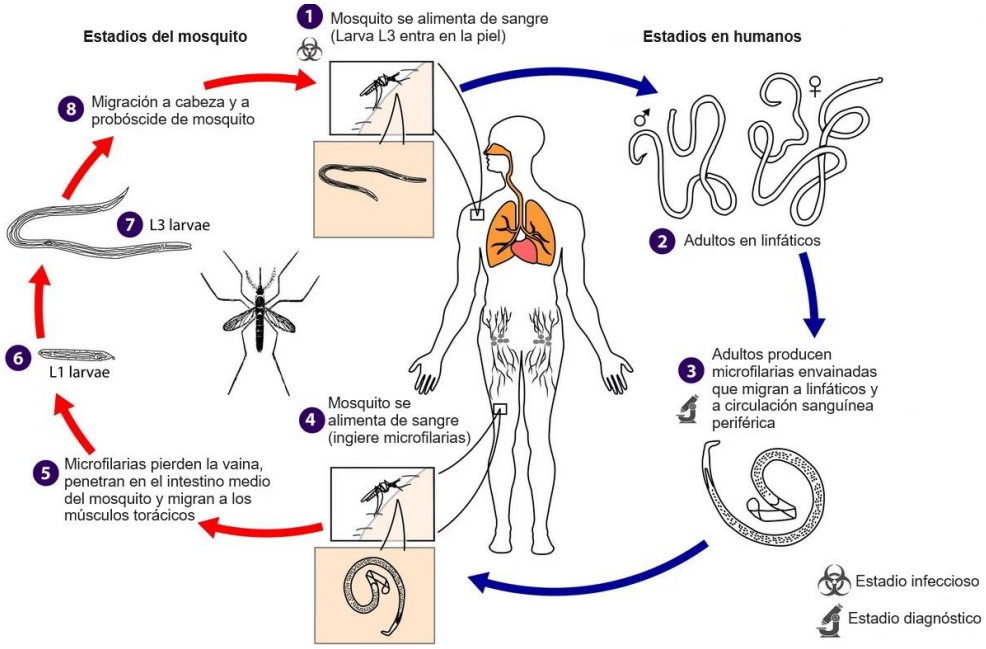
6. La microfilaria se desarrolla a larva de primer estadio.

7. Posteriormente, se desarrolla a larva de tercer estadio.

8. El tercer estadio de larva migra a través del hemocoel a la probóscide del mosquito.

9. Puede infectar a otro humano, al ingerir su sangre.

Ciclo de vida de la *Wuchereria bancrofti*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Lymphatic filariasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/lymphaticfilariasis/

Tal como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida de la *Wuchereria bancrofti* es igual al de la *Brugia malayi.*

Los adultos del *W. bancrofti* son gusanos parecidos a un hilo, y viven en la ingle y el escroto o algunas veces en el brazo. Los machos miden cerca de 4 cm de largo y las hembras cerca de 10 cm; estos pueden vivir por más de 10 años y son activamente reproductivos por cuatro a seis años. Las hembras liberan cerca de 10.000 microfilarias envainadas por día, cuya esperanza de vida es de uno a dos años y aparecen en la sangre periférica en forma periódica para sincronizar con los hábitos de piquetes del vector del mosquito predominante en la región. La periodicidad nocturna es la más común; las microfilarias están usualmente presentes solo durante la noche y desaparecen dentro de los capilares pulmonares por el día.

La larva filariforme migra a las partes bucales del mosquito después de 10 o más días. En contraste a la malaria, no son inyectados directamente dentro del torrente sanguíneo; son depositados en la piel del nuevo hospedero humano durante la alimentación. Estos luego invaden en forma activa al nuevo hospedero en el área del piquete. De tal modo, la transmisión es menos eficiente en relación con la malaria. En el mosquito no hay multiplicación de larvas.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por la filariasis linfática tienen un amplio rango de efectos clínicos, que van desde una evidencia no clínica o microscópica de la infección (amicrofilaremia asintomática), hasta microfilaremia asintomática, fiebre filaria, patología linfática crónica y eosinofilia pulmonar tropical. Los síntomas clínicos podrían presentarse ocho a 16 meses después de la infección, aunque se ha descrito un primer episodio de fiebre filaria aguda más de 15 años posterior a la exposición. Los episodios agudos con frecuencia recurren varias veces al año. Episodios inflamatorios asociados con la filariasis linfática probablemente son multifactoriales, involucrando respuestas a diferentes estadios del parásito, infección bacteriana secundaria y mediadores inflamatorios asociados con *Wolbachia*.

Las presentaciones clínicas incluyen lo siguiente:

- Fiebre filaria aguda sin linfadenitis, la cual debe ser distinguida de otra enfermedad febril aguda en los trópicos.

- Linfangitis filaria aguda. Ocurre tras la muerte del gusano adulto (espontáneo o postratamiento), conllevando a un nódulo inflamatorio circunscrito o cordón con linfangitis centrífuga (por ejemplo, expandiéndose lejos del nódulo afectado). El curso clínico usualmente es leve y raramente resulta en una linfedema residual. En casos severos, podría desarrollarse un absceso en el sitio de un nódulo afectado y podría seguir a una infección bacteriana secundaria.

- Dermatolinfagioadenitis aguda. Se caracteriza por una inflamación local intensa, asemejado a una celulitis o erisipela, con frecuencia asociada con infección bacteriana secundaria, en presencia de flujo linfático alterado. Esto conlleva a una inflamación subcutánea difusa, que podría acompañarse de linfangitis ascendente y está frecuentemente asociada con edema de miembro. La bacteria podría entrar a través de fisuras en la piel. La estasis de linfa provee excelentes condiciones para un rápido crecimiento de las bacterias. El paciente podría quejarse de fiebre alta, dolor, inflamación, náuseas y vómitos. Un episodio agudo podría perdurar cerca de una semana. La inflamación conlleva a daño de vasos linfáticos pequeños y en forma eventual a fibrosis y progresión a elefantiasis. En regiones endémicas la dermatolinfagioadenitis suele ser más común que la linfangitis filaria aguda y es más importante como una causa de linfedema y elefantiasis. La linfangitis filaria aguda podría desarrollarse meses o años después de los síntomas agudos, o sin una historia de enfermedad aguda.

  Característicamente, en los estadios iniciales el edema de picadura es reversible. De manera gradual este llega a ser permanente y la piel adquiere una consistencia firme y engrosada. Los cambios en la piel verrugosa nodular siguen. Los sitios más comúnmente afectados son: piernas, escroto, brazos y pecho. Infecciones de piel bacteriana secundaria, con frecuencia por estreptococo, podrían causar episodios agudos de dolor y fiebre y podría complicarse por glomerulonefritis aguda.

Otras manifestaciones de la linfangitis filaria incluyen:

- Epididimitis aguda.
- Quiluria, diarrea quilosa, ascitis quilosa: debido a una ruptura de linfáticos dilatados. La quiluria tiene una apariencia lechosa, algunas veces teñido de rosa, por la presencia de glóbulos rojos, los cuales pueden sedimentarse si la orina es dejada en reposo en una jarra cónica; malabsorción, en particular de vitaminas liposolubles, podrían complicar la diarrea quilosa.
- Funiculitis (inflamación del cordón espermático).
- Hidrocele, usualmente unilateral (manifestación crónica común de filariasis por *W. bancrofti*).
- Escroto linfático, filtraciones de líquido linfático a través de la piel del escroto.
- Monoartritis; glomerulonefritis.

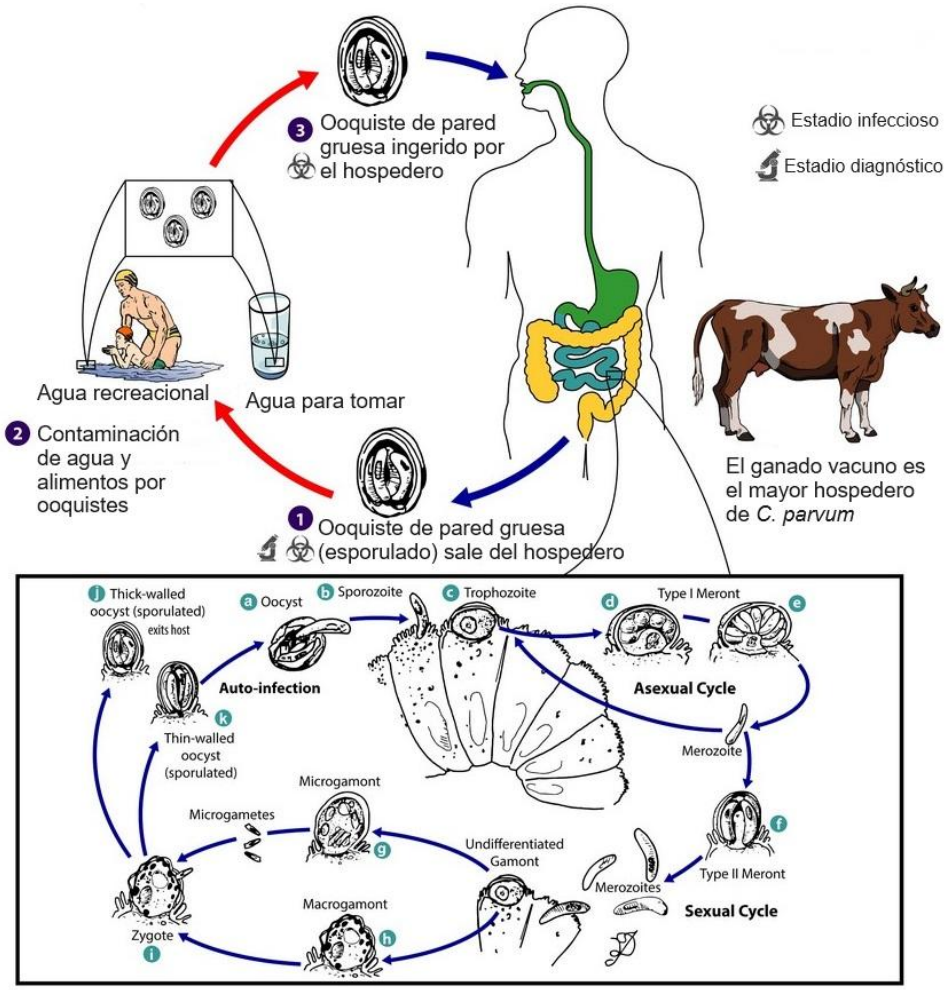
Criptosporidiosis

La criptosporidiosis es una infección intestinal causada por un parásito *Cryptosporidium*. Este se contrae por vía fecal-oral. Los ooquistes esporulados que contienen cuatro esporozoítos son excretados por el hospedero infectado a través de las heces y posiblemente por otras rutas, como las secreciones respiratorias.

La transmisión de *Cryptosporidium parvum y Cryptosporidium hominis* se produce principalmente a través de la ingesta de agua contaminada con heces (por consumo o por usos recreativos); de hecho, muchos de los brotes se han producido en piscinas, parques acuáticos y balnearios. Ocasionalmente, también pueden funcionar como vehículos de transmisión los alimentos, como la leche cruda y las ensaladas.

La transmisión zoonótica y antroponótica de *Cryptosporidium parvum* y la transmisión antroponótica de *Cryptosporidium hominis* se produce mediante el contacto directo con animales infectados o con el agua contaminada por las heces de estos animales.

Ciclo de vida del *Cryptosporidium spp.*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Criptosporidiosis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/modules/Cryptosporidium_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior, tras la ingesta (o inhalación) del parásito por parte de un hospedero adecuado, se produce la exquistación (a, b, c); los esporozoítos son liberados y parasitan las células del epitelio (d, e y f) del tracto gastrointestinal (y posiblemente del tracto respiratorio). Por lo general, en estas células, dentro del borde velloso, los parásitos experimentan una multiplicación asexual (esquizogonia o merogonia) y luego una multiplicación sexual (gametogonia), produciendo microgamontes (macho) (g) y macrogamontes (hembra) (h); los macrogamontes son fertilizados por los microgametos. Posteriormente, el macrogamonte se rompe y los ooquistes se desarrollan y esporulan en el hospedero infectado (j). Los cigotos dan dos tipos diferentes de ooquistes: de pared gruesa y de pared delgada. Los ooquistes de pared gruesa son excretados del hospedero al medio ambiente, mientras que los ooquistes de pared delgada se involucran en el ciclo interno autoinfeccioso (k) y no son recobrados en las heces.

Los ooquistes son infecciosos al excretarse, de tal modo que habilitan la transmisión fecal-oral directa e inmediata.

El ataque al epitelio intestinal conduce a malabsorción, y en pacientes inmunocompetentes a diarrea acuosa, no sanguinolenta.

Cabe mencionar que a diferencia de los ooquistes de *Cryptosporidium*, los ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*, otro importante parásito, no están esporulados cuando se excretan y no se convierten en infectantes hasta que se completa la esporulación.

Esquistosomosis

La esquistosomosis humana es una trematodiasis causada por cinco especies del género *Schistosoma*. En su forma adulta son parásitos hemáticos y producen las enfermedades infecciosas transmitidas por caracoles de agua dulce. Entre las especies que pueden infectar al humano se encuentran: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma bovis*, *Schistosoma mattbeei* y *Schistosoma guineensis*; pero solo las tres primeras constituyen un problema importante de esquistosomosis humana.

Los adultos de *Schistosoma japonicum* viven en venas mesentéricas y los huevos son eliminados en las heces. Los hospederos intermedios son caracoles anfibios del complejo *Oncomelania bupensis*. El *Schistosoma japonicum* se comporta como una zooantroponosis que afecta a perros, gatos, roedores, bovinos, cerdos, cabras, caballos y humanos.

El *Schistosoma haematobium*, por su parte, tiene por hábitat las venas de los plexos vesical y pélvico, y sus huevos están presentes en la orina, por lo que se le denomina esquistosomiasis urinaria. También se le puede encontrar en venas porta y mesentéricas. Se hospeda en monos, mandriles, chimpancés y humanos. Los otros esquistosomas que afectan al humano son de localización mesentérica.

El *Schistosoma mansoni*, por otro lado, es el único representante en América, distribuyéndose en Brasil, Venezuela, Surinam y algunas islas del Caribe, como Guadalupe, Martinica, República Dominicana, Puerto Rico, Santa Lucía y Antigua. El hospedero intermedio es un caracol planorbideo del género *Biomphalaria*. Si bien el *Schistosoma mansoni* puede infectar monos, mandriles y chimpancés en África, y ratas en focos aislados en América, el humano es el principal responsable de la transmisión.

Ciclo de vida

Los adultos de los esquistosomas intestinales o de *Schistosoma haematobium*, desde las ramas declives más finas de las venas mesentéricas o de los plexos vesical y pélvico, eliminan los huevos muy cerca de las paredes del intestino grueso y el recto o de la vejiga urinaria, respectivamente. De este modo, los huevos inmaduros con un embrión en su interior son depositados en las paredes de dichos órganos. El embrión se desarrolla para formar una larva ciliada o miracidio, el cual, a través de pequeños poros, elimina del huevo enzimas proteolíticas que le permiten abrirse camino hacia la luz del intestino o la vejiga y alcanzar así heces u orina, según la especie.

Una vez en contacto con el agua dulce, los huevos eclosionan y los miracidios se desplazan activamente, con un movimiento continuo de los cilios, en busca de los caracoles susceptibles a la infección. Los miracidios, activos por ocho horas, penetran las partes blandas del caracol, pierden su superficie ciliada y se inmovilizan, transformándose en un pequeño saco llamado esporoquistes primario o madre. Dentro de esta forma evolutiva, las células germinativas se multiplican y dan origen a esporoquistes secundarios o hijos, los cuales al final de la segunda semana de infección abandonan el esporoquiste madre y migran hacia la hepatopáncreas del caracol.

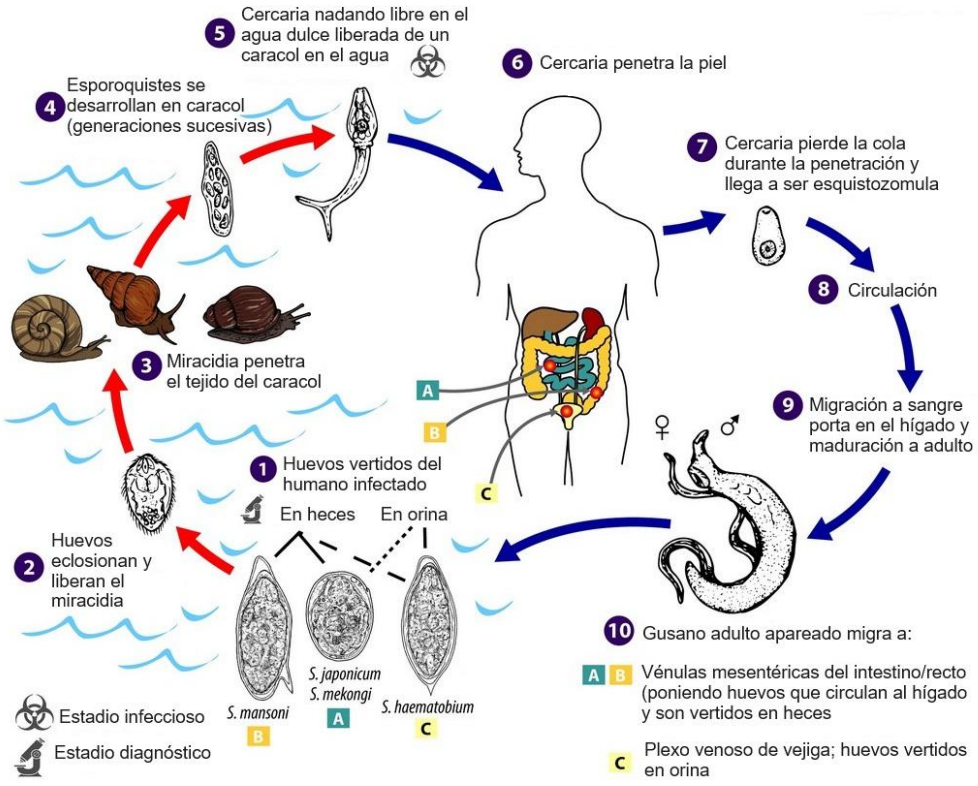
Dentro de cada esporoquiste hijo se desarrollan nuevas formas evolutivas, denominadas cercarías. Cada miracidio da origen a miles de cercarías del mismo sexo. El período desde la infección del caracol hasta la emisión de cercarías (dependiendo de la especie y las condiciones externas de humedad y temperatura) oscila entre 30 y 45 días.

Los esporoquistes hijos pueden formar una tercera generación de esporoquistes, que producirán nuevas cercarías. La emisión de cercarías ocurre por lo regular en horas de mayor luminosidad y temperatura, y una vez que abandonan los tejidos del caracol se mueven activamente en forma de tirabuzón en el agua. Al hacer contacto con la piel del hospedero vertebrado, se colocan en posición perpendicular a la superficie, moviendo la cola activamente. Ayudadas por las secreciones líticas de las glándulas cefálicas, penetran la piel, proceso tras el cual pierden su glicocálix y adquieren una doble membrana plasmática (heptalaminar).

Las nuevas formas evolutivas (esquistosómulos) migran hasta caer en diminutos linfáticos o directamente en vénulas, para ser llevados al corazón derecho y de allí a los pulmones, proceso que ocurre en cuatro a seis días. En el pulmón, estas larvas migratorias pasan activamente del lecho vascular venoso al arterial, rompiendo los pequeños espacios de tejido alveolar que los separa. De este modo llegan a la parte izquierda del corazón, para distribuirse por el sistema aórtico a todo el organismo. Las formas juveniles que llegan hasta los plexos arteriales mesentéricos, pélvicos o vesicales (según la especie), logran abandonarlos y pasar activamente al torrente venoso. El *Schistosoma japonicum* y el *Schistosoma mansoni* alcanzan el hígado, donde las larvas maduran en seis a 10 semanas, hasta convertirse en adultos. Estos últimos se aparean y los machos cargan a las hembras en una depresión ventral o canal ginecóforo, viajando en contra de la corriente del sistema porta, ayudados por sus potentes ventosas, hasta alcanzar de nuevo capilares mesentéricos o vesicales, donde las hembras depositan los huevos, con lo que se completa su ciclo evolutivo (ver imagen del ciclo de vida del *Schistosoma spp.*).

El período de incubación para los pacientes con esquistosomosis aguda usualmente es de 14 a 84 días; sin embargo, muchas personas están asintomáticas y tienen una enfermedad subclínica durante los estadios agudo y crónico de la infección.

Ciclo de vida del *Schistosoma spp.*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Schistosomiasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/modules/Schistomes_LifeCycle_lg.jpg

En la imagen anterior, se puede observar:

A:

- Un par de adultos en el hospedero humano.
- Dos huevos liberados en las heces.
- Dos eclosiones en agua para liberar una larva miracidio.

B:

- El miracidio penetra los tejidos del caracol y se da la multiplicación de la madre.
- Luego se multiplica la hija.
- Esporocitos más tarde liberan muchas cercarías.
- Cuatro cercarías infectivas rompen fuera del caracol y penetran en la piel humana.

Características clínicas

La penetración de las cercarías se manifiesta con máculas y pápulas pruriginosas, parecidas a una dermatitis; su intensidad y extensión dependerá del inóculo y de los sitios de penetración; por lo general, desaparece en una semana.

La migración de los esquistosómulos en pulmón puede producir tos y hemoptisis. Además, se puede acompañar de malestar general, anorexia, dolor abdominal y anemia.

La fase aguda, cuando se manifiesta en forma clínica, aparece alrededor de un mes después de la penetración de las cercarías; esta es de instalación brusca, con fiebre acompañada de escalofríos y sudoración, linfadenopatías, cefalea, mialgia, síntomas respiratorios, diarrea o disentería, hepatomegalia y esplenomegalia. Puede presentarse exantema generalizado, que representa la fase toxémica de la infección correspondiente a la maduración de los vermes con las primeras oviposiciones de las hembras y las descargas de numerosos huevos en los tejidos. En Japón, a este cuadro se le conoce como fiebre del Katayama y puede presentarse en infecciones masivas en niños por *Schistosoma japonicum* o *Schistosoma mansoni*. Por lo general, este se acompaña de leucocitosis con eosinofilia y aumento transitorio de las transaminasas y la fosfatasa alcalina, con hepatomegalia y/o esplenomegalia. En infecciones por *Schistosoma haematobium*, la clínica se limita al área genitourinaria, con hematuria, dolor pélvico y disuria. La fase aguda se presenta solo en el 30 % de las personas infectadas; en el resto la infección pasa desapercibida a la fase crónica.

Con el establecimiento de los vermes adultos en las venas mesentéricas, la deposición de los huevos se lleva a cabo de manera continua y prolongada, debido a la larga vida de los parásitos. Durante la fase intestinal, los huevos maduros con miracidios en su interior se abren camino a la luz intestinal, liberando sustancias proteolíticas y creándose microabscesos, que al confluir forman úlceras en colon, sigmoides y recto, con posible diarrea o disentería, lo cual dependerá de la extensión de las lesiones.

A medida que la infección se hace crónica, la eliminación de los huevos es menor; desde el punto de vista epidemiológico, esto significa que hay una mayor prevalencia de personas eliminando huevos hasta los 15 o 20 años; luego, esta prevalencia comienza a decrecer, hasta que los huevos desaparecen de las heces, aunque la infección continúe.

Se han reportado lesiones del sistema nervioso central, pero son raras. La enfermedad es el resultado de la deposición ectópica de los huevos en la médula espinal (*Schistosoma haematobium* o *Schistosoma mansoni*) o en el cerebro (*Schistosoma japonicum*), así como de reacciones inflamatorias, típicamente la formación de granulomas que actúan como lesiones ocupando espacio.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una infección causada por el *Toxoplasma gondii,* un protozoario intracelular obligado, de distribución cosmopolita, del *Phylum Apicomplexa*. La infección primaria es asintomática en un 90 % de los casos, y habitualmente deja inmunidad no estéril a lo largo de la vida del hospedero. La infección puede asociarse a severas complicaciones en los principales grupos de riesgo, como mujeres embarazadas, recién nacidos y personas inmunocomprometidas.

Existen tres linajes clonales (o genotipos) de *Toxoplasma gondii* predominantes, denominados tipo I, tipo II y tipo III.

En general, la virulencia de la toxoplasmosis es muy variable y depende del genotipo. Al respecto, se debe tener presente que existen cepas atípicas.

El *Toxoplasma gondii* invade la mayoría de las células nucleadas y adopta diferentes formas, según la etapa de su ciclo celular (21,22):

- **Ooquistes:** los félidos, que son los hospederos definitivos, eliminan los ooquistes no esporulados en heces fecales, y llegan a ser infectantes al cabo de uno a cinco días en el medio ambiente (suelo). Los ooquistes esporulados son ovoidales, miden de 10 a 12 µm y contienen dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos.

- **Taquizoítos:** formas replicativas, intracelulares obligados. Se observan en la fase aguda de la infección y son responsables de la diseminación y la destrucción tisular. Miden 3 µm x 6 µm y son de forma oval, con un extremo aguzado y el otro redondeado. Se reproducen rápidamente por división binaria o endodiogenia (división celular en la que el parásito se divide dentro de la célula madre), en vacuolas parasitóforas, que se forman en células nucleadas.

- **Bradizoítos:** *T. gondii* se diferencia en formas de muy lento crecimiento, contenidas en quistes tisulares. Los bradizoítos miden 1,5 µm x 7,0 µm y su morfología es semejante a la de los taquizoítos. Existen mecanismos por los cuales entran en una etapa "quiescente" (latente). Estas formas, en su conjunto, con su membrana, constituyen los quistes tisulares, y dan lugar a inmunidad no estéril; en condiciones de inmunocompromiso, los bradizoítos que contienen se reactivan y diseminan como taquizoítos.

- **Quistes tisulares:** estos varían en forma y tamaño; en un inicio pueden llegar a medir 5 µm de diámetro y crecer hasta 100 µm (siendo el tamaño promedio de 70 µm). En su interior contienen miles de bradizoítos. Presentan una delgada membrana elástica y pueden persistir en los tejidos del hospedero durante toda su vida. Usualmente, se ubican en el cerebro, en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco.

  Se considera que los quistes tisulares contribuyen de manera fundamental al éxito de este parásito, ya que ingeridos con carne cruda o mal cocida, sobreviven al tránsito por tracto digestivo, lo que permite la invasión del intestino delgado; además, no son afectados por la respuesta inmune ni por los fármacos.

Ciclo de vida

El *Toxoplasma gondii* tiene un ciclo de reproducción y transmisión que comprende una fase sexual en el epitelio entérico del hospedero definitivo (los félidos domésticos y salvajes) y una fase de reproducción asexual extraintestinal en los hospederos intermediarios (mamíferos y aves).

Habitualmente, los félidos, como los gatos, se infectan al ingerir carne contaminada de aves y roedores con quistes tisulares, y con poca frecuencia por medio de la ingesta directa de ooquistes. Los félidos infectados (una gran mayoría asintomáticos) pueden eliminar hasta un millón de ooquistes por día, no esporulados, entre tres y 10 días después de una infección por quistes, o entre 20 y 34 días después de la infección por ooquistes, pero durante un período muy breve (siete a 20 días).

La expulsión de los ooquistes tiene lugar después de la infección primaria, aunque algunas veces puede observarse después de una reinfección; en ese caso, la cantidad de ooquistes expulsados es muy reducida.

En el transcurso de días a semanas, los ooquistes esporulan en un medio ambiente adecuado (cálido, con humedad), en jardines o en cajas de arena, volviéndose infectivos para las personas y para los múltiples hospederos intermediarios (mamíferos, aves y otros animales de sangre caliente), por un período prolongado (hasta un año en climas templados).

En general, los ooquistes esporulados son muy resistentes a diversos agentes químicos, como el jugo gástrico, los ácidos, los álcalis y los desinfectantes comunes, así como al frío (-5 °C durante 120 días) y a la desecación; sin embargo, los destruye el calor (56 °C durante 5-10 minutos).

El ser humano, específicamente, puede ser infectado por tres estadios o formas de toxoplasma infectantes: taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto.

Después de la ingesta de quistes con bradizoítos u ooquistes con esporozoítos, los parásitos invaden las células de la mucosa del tracto digestivo, se diferencian a taquizoítos y se multiplican localmente antes de diseminarse por vía sanguínea o linfática a otros órganos.

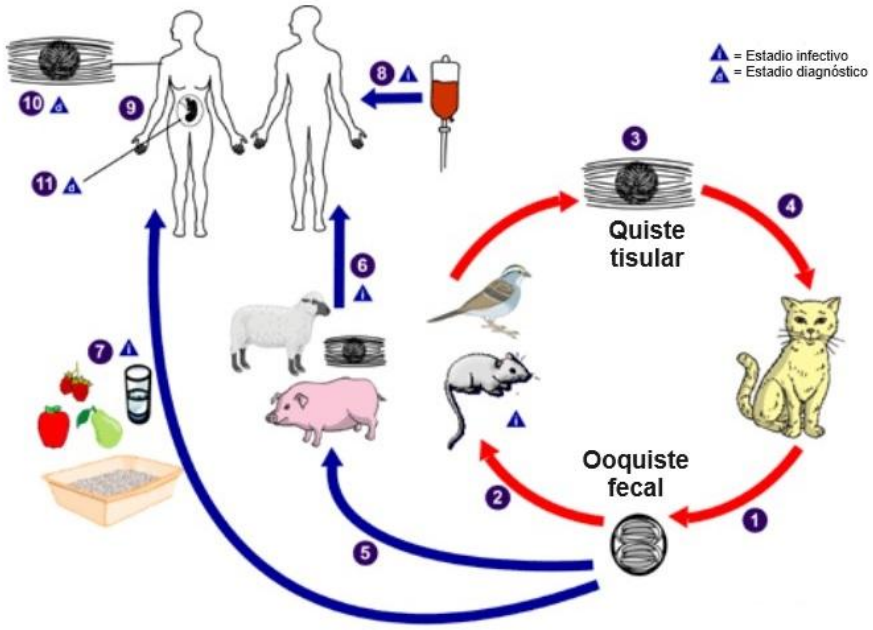
Los taquizoítos invaden de manera activa cualquier tipo de célula, con excepción de los eritrocitos. Se reproducen por fisión binaria (endodiogenia) y sobreviven en una vacuola parasitófora a partir de la membrana citoplásmica del hospedero, donde se multiplican.

Tras varias divisiones o endopoliogénesis, la célula se rompe y los parásitos liberados invaden otras células. Esta forma del parásito es muy sensible a diversos agentes químicos (enzimas digestivas) y físicos (calor). Una transmisión por este estadio del parásito solo puede ocurrir por vía hematógena.

Bajo ciertas condiciones, los taquizoítos se transforman dentro de las vacuolas parasitarias en bradizoítos o cistozoítos, los cuales se multiplican con bastante lentitud y las vacuolas se convierten en quistes intracelulares. La formación de estos quistes coincide con la aparición de la inmunidad antitoxoplasma del huésped.

Los quistes aparecen ocho días después de la infección primaria y pueden persistir durante toda la vida del huésped, lo que da lugar a la fase crónica de la infección. Se pueden formar en diferentes tejidos, en particular en el sistema nervioso, el corazón y los ojos. Estos son muy resistentes a las enzimas digestivas y pueden sobrevivir hasta 68 días a 4 °C, pero los inactiva el tratamiento a 56 °C durante 10 a 15 minutos o a -20 °C durante 18 a 24 horas, seguidos de descongelación. También pueden perder su infectividad por irradiación con rayos gamma (22).

Ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Toxoplasmosis: life cycle; 2022. https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/

En resumen, y como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida del *Toxoplasma gondii* se lleva a cabo de la siguiente forma:

1. Los ooquistes no esporulados son vertidos en las heces del gato; toman de uno a cinco días en esporular en el medio ambiente y llegan a ser infecciosos.

2. Los hospederos intermedios en la naturaleza (incluyendo pájaros y roedores) llegan a infectarse después de ingerir suelo, agua o plantas contaminadas con ooquistes.

3. Los ooquistes se transforman en taquizoítos rápidamente después de su ingestión. Estos taquizoítos se localizan en el tejido neural y muscular y se desarrollan dentro del tejido en bradizoítos, donde se enquistan.

4. Los gatos llegan a infectarse al consumir hospederos intermedios que contienen quistes tisulares. También podrían infectarse en forma directa por la ingestión de los ooquistes esporulados.

5. Los animales criados para el consumo humano y en el medio salvaje podrían llegar a infectarse con quistes en tejidos después de la ingestión de ooquistes esporulados en el medio ambiente.

6. Los humanos podrían infectarse por cualquiera de las siguientes rutas:

    - Ingesta de carne contaminada con quistes tisulares cruda o mal cocinada o que haya tenido una inadecuada manipulación. Existe evidencia de que el riesgo de contraer la toxoplasmosis es mayor con la ingesta de carne de cerdo mal cocida o cruda, debido a que la carga parasitaria es mayor en estos animales que en otro tipo de ganado, conejos y aves. Sobre el ganado vacuno, existen publicaciones que mencionan el riesgo de infección con carne de este tipo mal cocida o cruda.
    - Ingesta de agua/alimentos contaminados con ooquistes esporulados, eliminados en materia fecal de gatos. Debe contemplarse también la manipulación inadecuada de las cajas de arena de los gatos.

- Transfusión de sangre o trasplante de órganos.
- En forma transplacentaria de la madre al feto.
- Otros mecanismos menos frecuentes, como la inoculación accidental en laboratorios.

7. En el hospedero humano los parásitos forman quistes tisulares, en especial en el músculo esquelético, el miocardio, el cerebro y los ojos; estos quistes podrían permanecer durante toda la vida en el hospedero. El diagnóstico es usualmente realizado por serología, aun cuando los quistes tisulares podrían ser observados en tinciones de biopsias. En infecciones congénitas el diagnóstico se efectúa mediante la detección del ADN del *Toxoplasma gondii* en el líquido amniótico, utilizando métodos moleculares como el PCR.

Características clínicas (21)

Abarca la infección asintomática, la toxoplasmosis adquirida, la toxoplasmosis congénita y ocular y la del paciente inmunocomprometido (por reactivación de quistes tisulares o por infección oportunista primaria severa).

Infección asintomática: se presenta en la mayor parte de los casos. Los sitios extraintestinales que son infectados en primera instancia son los ganglios mesentéricos y el parénquima hepático, con rápida regeneración celular.

Infección aguda adquirida: el período de incubación es de 10 a 14 días. Se presenta linfadenitis cervical y occipital moderada, así como mal estado general. En ocasiones se incluye linfadenopatía supraclavicular e inguinal, fiebre moderada, dolor de garganta, cefalea y mialgias. También puede existir pérdida de apetito, náusea, vómito, dolor abdominal y dolor occipital moderado. Además, es posible encontrar hepatoesplenomegalia, síntomas pulmonares o cardíacos, conjuntivitis y erupción cutánea.

El cuadro generalmente se autolimita al cabo de tres a cuatro semanas; pero hay cuadros crónicos con consecuencias significativas.

En mujeres embarazadas resulta de vital importancia el diagnóstico temprano, por el riesgo para el feto.

Infección aguda generalizada: los sitios principales de diseminación son SNC, ojos, corazón, hígado y pulmones, con predilección por sitios donde la respuesta inmune es limitada, con lesiones celulares extensivas, que pueden conducir a encefalitis, retinocoroiditis, pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis, miositis, neumonía intersticial y Síndrome de Guillain-Barré. Esto se observa en particular en pacientes inmunocomprometidos.

Cabe mencionar que los taquizoítos se encuentran en todos los órganos en la infección aguda. La lesión inicial es la necrosis causada por la muerte de las células parasitadas, con una importante reacción inflamatoria aguda. Al avanzar la infección aumenta la infiltración linfocítica, sin formación de granulomas. Los sujetos inmunocompetentes resuelven la infección y los quistes tisulares remanentes (con bradizoítos) no producen reacción.

Toxoplasmosis congénita: transmisión vertical debida a la infección activa en la madre durante el embarazo (ya sea por reactivación de bradizoítos en fase latente o por infección primaria aguda). Esta exposición *de T. gondii in utero* puede dar lugar a infección con consecuencias, siendo las neurológicas y las oculares las principales.

La enfermedad severa se presenta en aproximadamente el 10 % de los productos infectados *in utero*, aunque una gran proporción de infecciones asintomáticas al momento del nacimiento redundarán en secuelas.

En cortes histopatológicos se observan taquizoítos y quistes con bradizoítos en placenta; sin embargo, las lesiones necróticas son poco frecuentes.

El daño es más importante cuando la infección se presenta en el primer trimestre del embarazo. El sistema ventricular es el más afectado en el neonato. La obstrucción inflamatoria causa hidrocefalia de los ventrículos tercero y lateral, con necrosis y vasculitis. El incremento en la presión intracerebral puede producir destrucción hipotalámica. Usualmente, las áreas necróticas, ocasionadas en gran medida por la desintegración de los quistes, se calcifican.

La patología severa se presenta como:

- Aborto, prematurez, óbito.
- Infección generalizada, con hepatoesplenomegalia y compromiso de diversos órganos, neumonía intersticial, miocarditis.
- Lesiones en el SNC, que incluyen microcefalia, hidrocefalia, retardo psicomotor y retinocoroiditis, estrabismo, ceguera, epilepsia, convulsiones.
- La tétrada clínica asociada, poco frecuente, contempla hidrocefalia o microcefalia, retinocoroiditis y calcificaciones cerebrales bilaterales.

Muchas de las secuelas de la toxoplasmosis congénita se presentan a largo plazo, en la infancia, la adolescencia o en la adultez joven.

Toxoplasmosis ocular: debida a toxoplasmosis congénita en la mayor parte de los casos; no obstante, se detectan cada vez con más frecuencia casos de enfermedad adquirida postnatalmente.

Los principales signos y síntomas de la enfermedad ocular aguda son dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, visión borrosa y un cuadro no específico.

Con frecuencia, las lesiones oculares son necróticas, destruyen la arquitectura de la retina y en ocasiones involucran a la coroides (retinocoroiditis). Los hallazgos clásicos de la retinocoroiditis, la lesión más común, incluyen: lesiones blancas-amarillentas con reacción inflamatoria en vítreo, con bordes borrosos, sobreelevados y edema retiniano. La localización más frecuente es el polo posterior ocular, con tamaño variable y de forma redondeada u ovalada. Cuando existen cicatrices de lesiones previas, se observan con bordes bien definidos, hiperpigmentados; en algunos casos el pigmento puede apreciarse en toda la lesión.

Los pacientes con lesiones oculares congénitas, a pesar de una detección antenatal oportuna y de un tratamiento pre y postnatal, pueden presentar recaídas.

Pacientes inmunocomprometidos: en personas inmunocomprometidas (con SIDA, en quimioterapia, con trasplante de órganos u otros) representa una causa importante de muerte, ya sea por reactivación o infección aguda, con patología principalmente a nivel del SNC: encefalitis necrotizante focal (se aprecia en exámenes imagenológicos - CAT y RMN- con forma semejante a la de un absceso, con presencia del "*target sign*" -tiro al blanco-, con un absceso anular y un nódulo no central); atrofia cerebral; miocarditis; infiltrados pulmonares progresivos; retinocoroiditis severa con lesiones confluentes y desprendimiento de retina.

La terapia antirretroviral restaura la respuesta inflamatoria en los pacientes con SIDA y puede poner de manifiesto infecciones subclínicas o exacerbar, paradójicamente, infecciones oportunistas. Se estima que hasta el 25 % de los pacientes que reciben triterapia o HAART (*highly active antiretroviral therapy*) pueden desarrollar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS -*immune reconstitution inflammatory syndrome*-). Entre las enfermedades involucradas destacan las siguientes: tuberculosis, criptococosis, toxoplasmosis y leucoencefalopatía progresiva multifocal. También se identifican dentro del síndrome patologías como la enfermedad de Graves y la sarcoidosis, así como algunos tipos de cáncer.

Otros: recientemente se ha asociado a la toxoplasmosis con la esquizofrenia, el déficit cognitivo derivado de esta, los trastornos de la conducta y otras patologías neurológicas. Sin embargo, aún se requieren más estudios.

Leishmaniasis

La leishmaniasis es una parasitosis del hombre y de numerosos animales, causada por un protozoo del género *Leishmania* (protozoo intracelular obligado, que infecta macrófagos y células dendríticas de piel y vísceras del humano y de diversos mamíferos).

El género *Leishmania* se divide en los *subgéneros Leishmania* y *Viannia,* según el sitio de desarrollo en el intestino del díptero transmisor: *Leishmania* se encuentra en el área supra pilórica (próxima a la probóscide), mientras que *Viannia* se localiza en el intestino medio y posterior.

Las leishmanias se transmiten por la picadura del flebótomo (mosca de arena) hembra infectado. Dichos protozoos dan lugar a varias enfermedades clínicamente distintas, que se caracterizan por infiltración inflamatoria crónica, necrosis focal y fibrosis.

En humanos la leishmaniasis es causada por más de 20 especies del género de parásitos *Leishmania* (23): *L. donovania complex* con dos especies (*L. donovani*, *L. infantum* - conocida también como *L. chagasi* en América-; *L. mexicana complex* con tres especies principales (*L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*); *L. tropica*; *L. major*; *L. aethiopica* y el subgénero *Viannia* con cuatro especies principales (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] guyanensis*, *L. [V.] panamensis*, y *L. [V.] peruviana*).

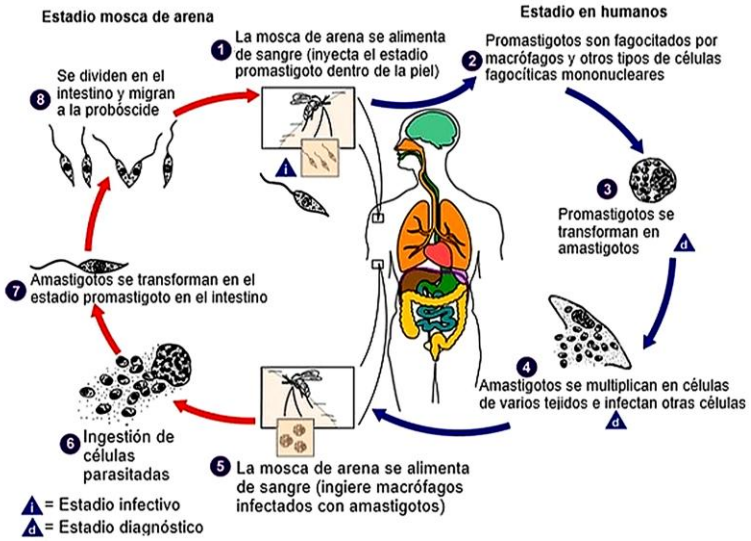
Las diferentes especies son morfológicamente indistinguibles, pero pueden ser diferenciadas por análisis isoenzimáticos, métodos moleculares o anticuerpos monoclonales.

Ciclo de vida

Para entender el ciclo de vida de la *Leishmania*, es fundamental tener presente que el parásito posee dos formas:

- ***Amastigote:*** es la forma intracelular del parásito y se halla principalmente en el huésped vertebrado; tiene una morfología ovoide, con un tamaño que oscila entre 3 y 5 µm. El citoplasma contiene en su interior un núcleo redondeado, cinetoplasto muy visible y un pequeño cinetosoma puntiforme.
- ***Promastigote:*** es la forma sexual del parásito y se halla principalmente en el huésped invertebrado; está provista de flagelo, es extracelular y prolifera en la parte media del intestino de los dípteros.

Ciclo de vida de la *Leishmania*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Leishmaniasis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/

Como se observa en la imagen anterior:

1. La mosca de arena hembra necesita sangre para el desarrollo de los huevos y adquiere el parásito al ingerir sangre con células infectadas de hospederos vertebrados.

2. La mosca inyecta el estadio infectivo (promastigotes) de su probóscide durante su alimentación con sangre.

3. Los promastigotes que alcanzan la herida son fagocitados por macrófagos y por otros tipos de células fagocíticas mononucleares, como las dendríticas. Los promastigotes se transforman en estas células al estadio tisular del parásito (amastigotes).

4. Los amastigotes se multiplican por división simple y proceden a infectar a otras células fagocíticas mononucleares (el parásito, el hospedero y otros factores afectan si la infección llega a estar sintomática y si se presenta la leishmaniasis cutánea o visceral).

5. La mosca de arena se alimenta de sangre.

6. Esta se infecta por la ingestión de células parasitadas por amastigotes.

7. En el intestino del transmisor (la mosca), el parásito inicia un proceso de maduración y diferenciación que dura de cuatro a 25 días, en el que los amastigotes se transforman en promastigotes procíclicos, que se adhieren al epitelio del intestino medio del mosquito mediante su LPG. El promastigote procíclico se convierte en promastigote metacíclico infectivo y durante esta metaciclogénesis las moléculas de LPG se duplican y sufren cambios en la composición de las cadenas laterales

8. Lo anterior permite que el parásito se desprenda del epitelio intestinal y migre a la faringe y cavidad bucal del díptero, en el intestino posterior para organismos del subgénero *Viannia*, y en el intestino medio para organismos del subgénero *Leishmania*. Posteriormente, migran a la probóscide.

   Al picar de nueva cuenta, el mosquito inocula al promastigote infectivo del hospedero vertebrado, en el que los macrófagos de la piel, células de Langerhans o monocitos circulantes lo fagocitan. Una vez dentro de las fagolisosomas de las células fagocíticas, los promastigotes se diferencian de nuevo a amastigotes, los cuales proliferan intensamente por fisión binaria y llevan al rompimiento de la célula. Los amastigotes liberados infectan células vecinas y el ciclo se cierra cuando un nuevo mosquito pica al hospedero vertebrado infectado.

A continuación, se muestra una imagen con el resumen de este ciclo:



Cabe destacar que la saliva de la mosca de arena inhibe al mecanismo de matar de los macrófagos que está relacionado con la inhibición del óxido nítrico dependiente de la L-arginina.

Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral, conocida también como kala-azar, es principalmente causada por tres especies pertenecientes a la *Leishmania donovani* compleja, cada una con una distribución regional característica:

- *Leishmania infantum* (Mediterráneo, Este medio, Asia Central y China).
- *Leishmania donovani* (India y África del Este).
- *Leishmania chagasi* (América Central y Sudamérica).

La leishmaniasis visceral podría además ser causada por la *Leishmania tropica* en el Viejo mundo y la *Leishmania amazonensis* en el Nuevo mundo.

Esta enfermedad, conocida popularmente en Costa Rica como “papalomoyo”, y en México como mosca chiclera, la chiclera, papalotilla o palomilla, coloca a Costa Rica como el quinto país de Latinoamérica con mayor tasa de incidencia (24).

Características clínicas de la leishmaniasis visceral

La presentación clínica va desde asintomática o infección subclínica, hasta presentación aguda, subaguda y crónica.

El período de incubación es usualmente de dos a seis meses, pero puede ampliarse de 10 días a más de 10 años.

Los hombres son tres veces más afectados que las mujeres.

El inicio suele ser insidioso, con un bajo grado de fiebre, esplenomegalia progresiva, hepatomegalia, linfadenopatía (en particular en África), anemia, anorexia y aumentada pigmentación en personas con la piel oscura (en especial en la India).

Algunos pacientes presentan un inicio agudo, abrupto de fiebre alta oscilante y otros síntomas que se asemejan a la malaria.

El hígado y el bazo por lo general están firmes, regulares y no sensibles a la palpación. El bazo podría alcanzar enormes proporciones, extendiéndose más allá de la línea media y algunas veces dentro de la fosa ilíaca derecha. Los pacientes podrían quejarse de un malestar o en ciertas ocasiones de un dolor agudo, como resultado de infartos esplénicos.

También suele haber epistaxis y tos e infección y ulceración de otras heridas superficiales al momento de la presentación. Las infecciones intercurrentes tales como neumonía, disentería bacilar o amebiana y tuberculosis, son en particular importantes en pacientes con enfermedad de larga estancia y podría ser la razón principal para que el paciente busque atención médica.

Otras complicaciones de la leishmaniasis visceral incluyen malnutrición, malabsorción, sangrado, nefritis y uveítis.

Las lesiones cutáneas específicas no son comunes al momento de la presentación original.

Raramente, un paciente podría estar consciente de una pápula no dolorosa en el sitio infectivo de la mordedura.

Leishmaniasis cutánea

La leishmaniasis cutánea constituye una de las principales causas de lesiones crónicas de ulceración de la piel en el mundo. Los organismos en el tejido tisular se encuentran especialmente en las células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), en la piel, donde se multiplican como amastigotes, por simple fisión binaria. Microscópicamente, no se puede distinguir de la *Leishmania donovani*. Los parásitos, ciclos de vida y vectores son similares a las especies que causan la leishmaniasis visceral.

El espectro clínico de la enfermedad se clasifica como:

- Leishmaniasis cutánea.
- Leishmaniasis cutánea difusa.
- Leishmaniasis recidivante.
- Leishmaniasis mucocutánea (leishmaniasis mucosa).

Las siguientes especies de *Leishmania* están comúnmente implicadas:

- Viejo mundo: *L. tropica*, *L. major*, *L. aetthiopica*, *L. infantum* y *L. donovani*.
- Nuevo mundo: *L. mexicana* especies complejas (en especial *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*) y *Viannia* subgénero (de forma más notable *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* y *L. peruviana)*; así como organismos parecidos a *L. major* y *L. chagasi*.

Características clínicas

Leishmaniasis cutánea

El período de incubación usualmente es de varias semanas. Las infecciones podrían ser subclínicas o clínicas. Por lo general, se desarrolla una pápula en el sitio de la infección, llega a ser un nódulo y luego se forma una úlcera con una depresión central y un borde indurado subido. Esta podría crecer a un diámetro de varios centímetros y persiste por meses o años antes de una eventual sanación, dejando una cicatriz atrófica.

El tiempo de curación varía según la especie: de dos a seis meses en *L. major*; de tres a nueve meses en *L. mexicana*; y de seis a 15 meses en *L. tropica*, *L. braziliensis* y *L. panamensis*.

Algunas lesiones no ulceran, pero persisten como nódulos o placas.

Algunos pacientes tienen más de una lesión primaria o podrían desarrollar lesiones satélites.

Una linfangitis nodular parecida a esporotricoide podría presentarse (común con *L. panamensis* y *L. guyanensis*), sin engrosamiento de los canales linfáticos, drenando la lesión primaria con nódulos a intervalos a lo largo de su paso.

Podría presentarse adenopatía regional, la cual en ocasiones es bubónica, en naturaleza con la *L. braziliensis*.

También podría presentarse prurito o dolor e infección bacteriana secundaria.

Leishmaniasis cutánea difusa

Las siguientes especies están usualmente involucradas:

- Viejo mundo*: L. aethiopica* (Etiopia, Kenia).
- Nuevo mundo: *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*.

La leishmaniasis cutánea difusa se asemeja a la lepra lepromatosa. Una lesión única da surgimiento a nódulos suaves carnosos difusos múltiples o placas que contienen gran cantidad de amastigotes enormes.

La ulceración es inusual, probablemente debido a una inmunidad mediada por células deficientes.

Podría presentarse una despigmentación extensiva en las áreas de la piel afectada, aumentando su semejanza con la lepra.

Este tipo de leishmaniasis no suele resolver de forma espontánea y es difícil de tratar.

Leishmaniasis recidivante

Es una forma relativamente rara. Se le conoce también como leishmaniasis lupoide. Esta se asemeja al lupus vulgar y usualmente afecta a la cara, algunas veces invadiendo las membranas mucosas. Las lesiones crecen y decrecen, persistiendo por 20 a 40 años, con cicatrización a medida que sanan. La combinación de cicatrices y signos de inflamación activa es característico de la condición.

Leishmaniasis mucosa

La leishmaniasis mucosa se conoce además como espundia. La mayoría de los casos son causados por la *Viannia* subgénero, en particular la *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*.

El inicio suele presentarse pocos años después de la resolución de la lesión cutánea original, pero podría presentarse mientras la lesión primaria está aún presente o décadas más tarde.

La dispersión linfática y hematógena resulta en una dispersión de amastigotes de la piel a la mucosa naso-orofaríngea. Los pacientes podrían quejarse inicialmente de síntomas de congestión nasal crónica. La primera lesión perceptible es con frecuencia un nódulo adyacente a la fosa nasal. Luego se desarrollan lesiones granulomatosas destructivas, con ulceración crónica e infección bacteriana secundaria.

Después de muchos años, el septo nasal, otra estructura cartilaginosa nasal y el paladar podrían ser destruidos, dejando una cavidad grotesca en el centro de la cara.

Raramente, lesiones destructivas podrían ocurrir en la región urogenital.

En áreas endémicas, el riesgo de enfermedad mucosa siguiente a lesión cutánea primaria es de 1 a 10 %, en un período de uno a cinco años, aun cuando hay reportes de tasas de incidencia de hasta el 25 %.

Meningoencefalitis amébica o naegleriosis

La meningoencefalitis amébica o naegleriosis es una enfermedad extremadamente rara, mortal, causada por una infección con la ameba *Naegleria fowleri*.

La ameba *Naegleria fowleri* es termofílica y vive libremente (microbio unicelular). Suele encontrarse alrededor del mundo en aguas dulces cálidas (como lagos, ríos y termales), así como en el suelo, donde se alimenta de bacterias. Esta ameba es la única patogénica en humanos.

El proceso de infección a los humanos ocurre en raras ocasiones y se da tras ingresar por la nariz, durante actividades relacionadas con el agua. Una vez en la nariz, la ameba viaja al cerebro y causa una infección cerebral severa llamada meningoencefalitis amébica, la cual usualmente es fatal.

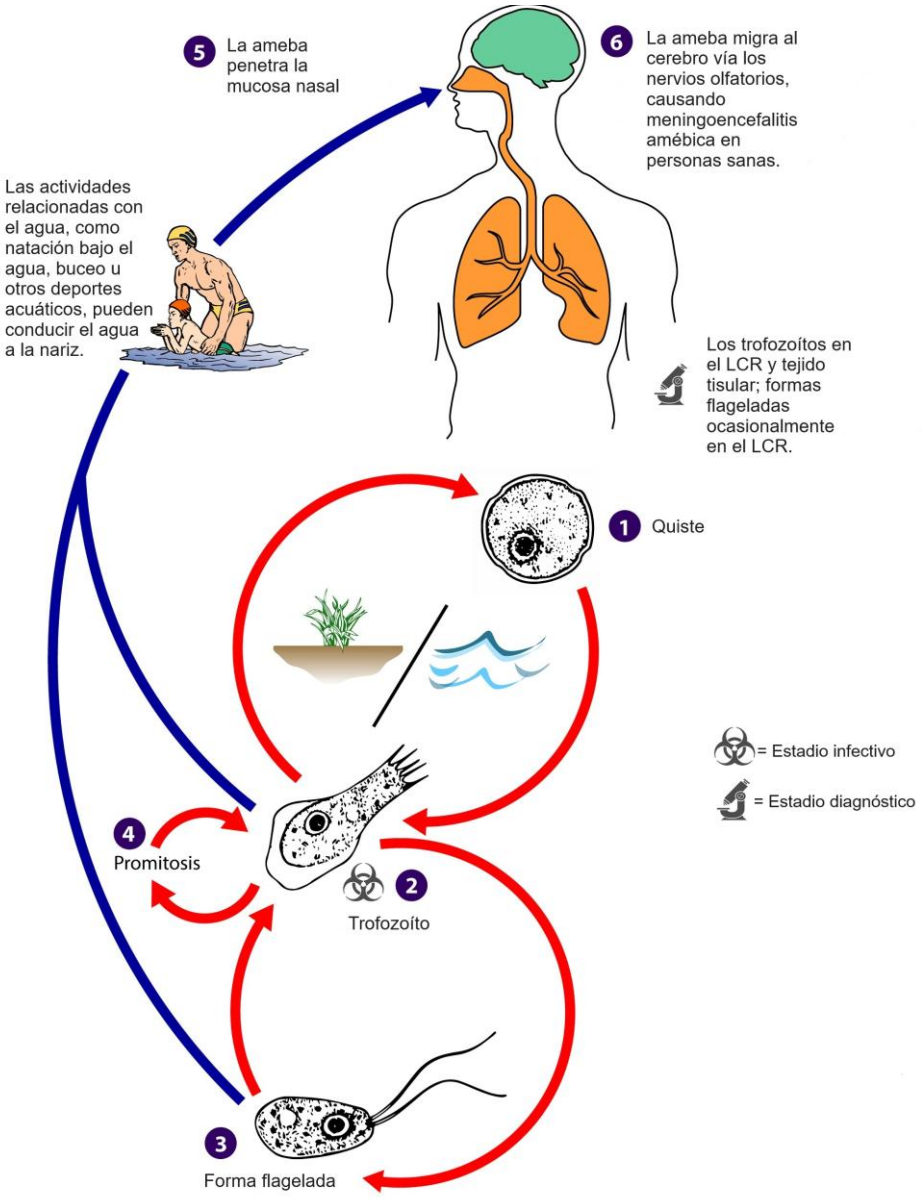
Las personas no se contaminan al tomar agua contaminada.

Ciclo de vida

La *Naegleria fowleri* tiene tres estadios en su ciclo de vida: quiste, trofozoíto o forma vegetativa, y forma flagelada (en esta etapa no se alimenta). El único estadio infectivo es el trofozoíto.

Los trofozoítos tienen un tamaño de 10 a 35 µm de largo, con una apariencia granular y un núcleo único. Estos se replican por fisión binaria, permaneciendo la membrana nuclear y el nucléolo intactos (proceso llamado promitosis). Como se observa en la siguiente figura, los trofozoítos infectan a los humanos o animales por penetración del tejido nasal, migrando luego al cerebro vía los nervios olfatorios, causando la meningoencefalitis olfatoria.

Ciclo de vida del *Naegleria fowleri*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Naegleria fowleri;* 2019. https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/pathogen.html

Los trofozoítos pueden tornar a un estadio flagelado temporal, no alimentándose (10 a 16 µm en longitud), cuando son estimulados por cambios ambientales adversos, tales como una fuente alimentaria reducida. El estadio flagelado revierte al estadio de trofozoíto cuando las condiciones favorables retornan de nuevo.

Los trofozoítos se encuentran en el LCR y en tejidos, mientras que las formas flageladas se encuentran ocasionalmente en el LCR. Los quistes no son vistos en el tejido cerebral.

Si el medio ambiente no es conducente para un crecimiento y alimentación continua (como temperaturas frías o escasez de alimento), la ameba o la forma flagelada podrían formar un quiste.

La forma quística es esférica y con 7 a 15 µm de diámetro. Este tiene una pared de una sola capa, con un único núcleo. Los quistes son resistentes al medio ambiente, con el fin de aumentar la probabilidad de supervivencia hasta que se presenten mejores condiciones ambientales.

Características clínicas

La meningoencefalitis amébica primaria es una enfermedad del sistema nervioso central. Los signos y síntomas son clínicamente similares a los de la meningitis bacteriana, lo que disminuye la probabilidad de obtener un diagnóstico inmediato.

Los síntomas empiezan entre uno y nueve días (promedio de cinco días) después de nadar o de otra exposición nasal a la ameba. Las personas mueren en un período de uno a 18 días después de que se inician los síntomas. Esta enfermedad es difícil de detectar, debido al progreso rápido de la enfermedad, con un diagnóstico hecho después de la muerte del paciente.

La puerta de entrada de los trofozoítos, que son las formas infectantes, es mediante la aspiración de agua contaminada a través de las fosas nasales; los trofozoítos lisan e ingieren eritrocitos y otras células mientras invaden la mucosa olfatoria, migran a través del nervio olfatorio, atraviesan la placa cribiforme, alcanzan el neuroepitelio olfatorio, avanzan hacia el espacio subaracnoideo y llegan al cerebro. En el cerebro, las amebas provocan edema y necrosis hemorrágica por producción de hidrolasas liposomales, proteasas, neuraminidasas, lipasas, elastasa, proteinasas y fosfolipasas que degradan la mielina y provocan que la persona invadida sufra daños graves e irreversibles. Mediante fagocitosis se alimentan con voracidad y junto con la liberación de sustancias citolíticas provocan destrucción celular, en especial del tejido nervioso. Se ha descrito que durante la fagocitosis se forman unas estructuras fagocíticas llamadas amebostomas, que son capaces de morder e ingerir a las células del huésped. También se ha sugerido que esta produce proteínas formadoras de poros que causan lisis celular y otras sustancias citotóxicas, así como su habilidad para evadir el sistema inmune del huésped y migrar rápidamente, pudiendo contribuir a su patogenicidad.

La muerte suele ocurrir debido a la presión intracraneal aumentada, con herniación cerebral, que lleva a un paro cardiopulmonar y edema pulmonar.

Los principales signos y síntomas de la infección, que es aguda, necrotizante y hemorrágica, incluyen:

Estadio 1:

- Cefalea frontal severa.
- Fiebre.
- Náuseas.
- Vómitos.

Estadio 2:

- Rigidez de nuca.
- Convulsiones.
- Estado mental alterado.
- Alucinaciones.
- Coma.

Entre los antimicrobianos utilizados se encuentra la amfotericina B. Además, se han obtenido resultados terapéuticos óptimos con la miltefosina, en combinación con rifampicina, fluconazol.

La CDC recomienda la miltefosina a la dosis de 50 mg vía oral dos o tres veces al día (dosis diaria máxima: 1,5 mg/kg por día) por 28 días (25, 26).

Lepra

La enfermedad de Hansen, más conocida como lepra, es una enfermedad granulomatosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae*. Esta afecta en forma predominante la piel y los nervios periféricos, resultando en neuropatía, con consecuencias a largo plazo, incluyendo deformidades y discapacidad.

Hoy día, la lepra está principalmente confinada a regiones tropicales y subtropicales.

La transmisión de la lepra es poco entendida, aun cuando se piensa que es a través de la inhalación de gotas en el aire que contienen el *Mycobacterium leprae*. Sin embargo, la transmisión vía contacto con la piel u otros medios no puede excluirse del todo.

La lepra tiene un reservorio en armadillos u otros animales.

Hasta el 95 % de los pacientes expuestos a *M. leprae* podrían no desarrollar la enfermedad, lo que sugiere que la inmunidad del hospedero juega un papel importante en la progresión de la enfermedad y su control.

El tiempo de incubación es variable, en un rango de dos a 20 años o más.

Las principales manifestaciones de la enfermedad son lesiones anestésicas en la piel y neuropatía periférica con engrosamiento del nervio periférico.

La forma clínica de la enfermedad en cualquier paciente depende del grado de inmunidad mediada por células expresada por esos pacientes hacia el *M. leprae*.

Los pacientes con altos niveles de inmunidad mediada por células y eliminación del bacilo de la lepra desarrollan lepra tuberculoide, mientras aquellos sin inmunidad mediada por células desarrollan lepra lepromatosa.

Las complicaciones médicas de la lepra son producto de un daño del nervio y reacciones inmunológicas. El daño del nervio debe ser detectado en forma temprana, mientras sea potencialmente reversible con tratamiento con esteroides. El daño permanente del nervio causa una morbilidad considerable.

La terapia antilepra con multidrogas es altamente efectiva, con una tasa de cura del 95 %, con una baja evidencia de resistencia a las drogas.

La lepra tiene una larga historia como enfermedad deformante y quienes la padecen suele ser ostracizados y estigmatizados.

Características clínicas

Los signos cardinales de la lepra son lesiones de la piel (que podrían ser anestésicas), nervios periféricos engrosados y bacilos acidorresistentes en la piel; sin embargo, no todos los pacientes tienen estas tres características clínicas.

Lesiones en la piel: las lesiones más comunes en la piel son máculas o placas; más raramente, pápulas y nódulos. El número de lesiones indican la habilidad de la inmunidad mediada por células para limitar la dispersión del bacilo. Los pacientes tuberculoides tienen lesiones poco hipopigmentadas, mientras que los pacientes lepromatosos tienen numerosas lesiones confluentes y algunas veces infiltración. La anestesia de lesiones es más marcada en los pacientes tuberculoides limítrofes y en enfermedad tuberculoide. Las pocas lesiones tuberculoides por lo general son asimétricas; lesiones más numerosas son con frecuencia simétricas.

Daño del nervio: el daño a los troncos nerviosos periféricos produce debilidad motora en los músculos suplidos y pérdida sensoria regional. Los sitios principales de inclusión de los nervios periféricos son: ulnar (codo), mediano (muñeca), cutáneo radial (muñeca), peroneo (rodilla), tibia posterior y sural (tobillo) y nervio facial. Todos estos nervios deben examinarse por engrandecimiento y sensibilidad. Los pacientes con lepra lepromatosa podrían tener un guante y media por pérdida sensorial. El daño de la función nerviosa se presenta antes, durante y después del tratamiento. Las fibras sensorias y autonómicas en las lesiones de la piel también son afectadas, produciendo anestesia y pérdida de sudoración. El sistema nervioso central no se ve afectado en la lepra.

Cabe señalar que, aunque usualmente la lepra afecta la piel y los nervios periféricos, puede tener un rango amplio de posibles manifestaciones clínicas, por la influencia de diversos factores. Por esa razón, los pacientes con lepra podrían clasificarse en grupos, cada grupo con signos y síntomas ligeramente diferentes:

- ***Enfermedad de Hansen paucibacilar o tuberculoide:*** la infección es localizada y asimétrica. Se caracteriza por una a pocas máculas de piel hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Las lesiones de la piel hipopigmentadas tienen bordes afilados. La infección de los nervios periféricos supliendo la región produce anestesia (pérdida de sensación), con frecuencia acompañada de pérdida de sudoración. La respuesta inmune en el cuerpo podría además resultar en inflamación de los nervios periféricos; estos nervios engrandecidos podrían ser palpables debajo de la piel, y podrían o no ser sensibles al tocarse. Si el tronco nervioso periférico está involucrado, usualmente solo está engrandecido y el daño es limitado. No se encuentra en la piel al *M. leprae*. En general, tiene un buen pronóstico.

  Los nervios que con mayor frecuencia se encuentran inflamados son:

  - Gran nervio auricular.
  - Nervio ulnar arriba del codo y ramas cutáneas dorsales en la muñeca.
  - Nervio medio en la muñeca (en el túnel carpal).
  - Nervio radial (superficial en la muñeca).
  - Nervio peroneo común (además cutáneo femoral y nervios del poplíteo lateral donde estos se enrollan alrededor del cuello de la fíbula o peroné).
  - Nervio tibial posterior, posterior al maléolo terminal.
  - Nervio sural.

- ***Tuberculoide limítrofe:*** las lesiones de la piel son similares a la lepra tuberculoide, pero son grandes y más numerosas. Los márgenes son menos definidos y podría haber lesiones satélites. Las lesiones anulares con un borde irregular amplio y un centro perforado filoso definido son también vistas en este tipo de lepra. El daño a nervios periféricos es amplio y severo, usualmente con cierto engrosamiento del tronco nervioso. Los pacientes con tuberculoide limítrofe están en riesgo de reacciones severas de Tipo 1, con un rápido deterioro en la función del nervio y con deformidades consecuentes.

- ***Lepra limítrofe o dimorfo:*** es la lepra más inestable del espectro y la forma más común. Los pacientes suelen pasar a lepra lepromatosa cuando no son tratados o suben a la lepra tuberculoide como parte de una reacción reversa. En este tipo de lepra se presentan numerosas lesiones de piel, las cuales podrían ser máculas, pápulas o placas y varían en tamaño, forma y distribución. Los bordes de las lesiones podrían ser irregulares. Es común el daño del nervio, con el compromiso de ciertos troncos nerviosos periféricos. Cuando se compara con las formas tuberculoide o lepromatosa, es de severidad intermedia.

- ***Lepra lepromatosa limítrofe:*** esta se caracteriza por extendidas, pequeñas, pero variables máculas en todo el cuerpo. Con una progresión de la enfermedad, las máculas llegan a infiltrarse. El nervio periférico involucrado es extendido y con frecuencia severo. Los pacientes con lepra lepromatosa están en riesgo de reacciones adversas y eritema nodoso leproso (tipo 2).

- ***Enfermedad de Hansen multibacilar o lepromatosa:*** el paciente con lepra lepromatosa polar no tratada podría acarrear 10^{11} bacilos de lepra. Los signos característicos de esta enfermedad son causados por la diseminación extendida de organismos a través del cuerpo, y consisten en un involucramiento generalizado o difuso de la piel, con engrosamiento de los nervios periféricos visible en el examen microscópico, además del potencial para involucrar otros órganos, los ojos, la nariz, los testículos y los huesos.

  El inicio de la enfermedad con frecuencia es insidioso, con lesiones tempranas mal definidas y máculas distribuidas ampliamente. De manera gradual, la piel llega a estar infiltrada y engrosada y se desarrollan nódulos. La forma nodular de esta condición es la más avanzada de la enfermedad.

  Los nódulos ulcerados contienen gran número de bacilos acidorresistentes de *Mycobacterium leprae* empacados en macrófagos, que aparecen como células espumosas grandes.

  El engrosamiento de la piel facial da origen a la característica facies leonina.

  Aunado a lo anterior, se da una pérdida de pelo, en especial en el tercio lateral de las cejas (maradosis). Adicionalmente, los nervios dérmicos son destruidos y hay pérdida sensoria (toque ligero, dolor y temperatura), que empieza en las manos y en los pies. Además, se pierde la sudoración, lo cual puede causar un malestar profundo en un clima tropical.

  El daño a los nervios periféricos es simétrico y se presenta tardío en la enfermedad.

  Un colapso nasal es raramente visto.

  Podría presentarse atrofia testicular, como resultado de una infiltración difusa y de la orquitis aguda que ocurre con las reacciones de eritema nodoso leproso. La pérdida consecuente de testosterona conlleva a azoospermia y ginecomastia. Estos pacientes están en riesgo de desarrollar osteoporosis.

  En general, la forma multibacilar de la enfermedad de Hansen se asocia con:

  - Lesiones de piel múltiples, distribuidas simétricamente, que podrían no exhibir pérdida de sensación.
  - Nódulos.
  - Placas.
  - Dermis engrosada.
  - Compromiso frecuente de la mucosa nasal resultando en congestión nasal y epistaxis.

- ***Otras formas de lepra:*** estas incluyen lepra de Lucio, histioide y neurítica pura.

Episodios reactivos

Al menos uno de cada cuatro pacientes con enfermedad de Hansen experimenta episodios reactivos o reacción durante su tratamiento, aunque las reacciones podrían ocurrir antes del tratamiento o después de que este sea completado. Por tanto, las reacciones no se deben a los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad. Al parecer, las personas tratadas con clofazimina tienden a tener pocos episodios.

Las reacciones se pueden clasificar de la siguiente forma:

1. Reacciones de tipo 1, llamadas también reacciones severas. Son típicas en la enfermedad de Hansen paucibacilar o tuberculoide, así como en sus presentaciones limítrofes. Se manifiestan como edema y eritema de lesiones preexistentes. En algunos casos podría presentarse además neuritis y raramente nuevas lesiones o fiebre.

2. Reacciones de tipo 2 o eritema nodoso leproso. Son vistas con mayor frecuencia en enfermedad de Hansen multibacilar o lepromatosa. Por lo general, los pacientes presentan nódulos eritematosos dolorosos, distribuidos usualmente entre lesiones existentes, y con fiebre de moderada a alta. La inflamación de otros tejidos podría estar presente, incluyendo neuritis periférica, orquitis, linfadenitis, iridociclitis, nefritis, periostitis y artralgias.

3. Fenómeno de Lucio. Esta es una reacción rara, caracterizada por úlceras múltiples de duras a sanas, de tamaño variable. Suele verse en pacientes con lepra lepromatosa difusa que son de ancestros mejicanos.

Malaria (paludismo)

Las características de la transmisión y la enfermedad por paludismo varían entre regiones, incluso en un mismo país; dependen de la especie del parásito, sus propiedades y las de los vectores (los hospederos definitivos, mosquitos del género *Anopheles*), así como de las condiciones ecológicas que intervienen en la transmisión de la parasitosis, los factores socioeconómicos como la pobreza y las condiciones de los servicios de atención de salud y prevención.

El paludismo se transmite por la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles*, el hospedero definitivo, en el cual se lleva a cabo la fase sexuada de la reproducción del parásito. También es posible la infección durante una transfusión sanguínea, ya sea por sangre infectada o por el empleo de agujas y jeringas contaminadas. La transmisión puede producirse mientras circulen formas asexuadas en la sangre.

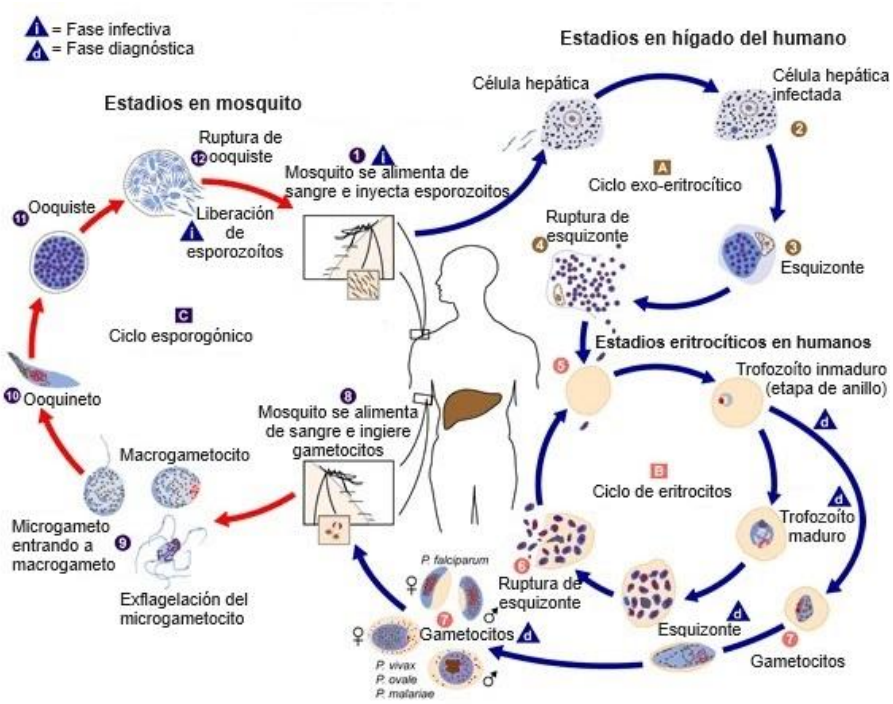
En mujeres embarazadas, quienes son más vulnerables, principalmente a infecciones por *P. falciparum*, puede presentarse paludismo severo, parto prematuro, aborto y transmisión congénita.

Ciclo de vida

La historia natural de la malaria involucra una infección cíclica de humanos y mosquitos hembra de *Anopheles*. En humanos, los parásitos crecen y se multiplican primero en las células hepáticas y luego en los eritrocitos. En la sangre, crías sucesivas de parásitos crecen dentro de los eritrocitos y los destruyen, liberando las hijas parásitas (merozoitos), que continúan el ciclo invadiendo otros eritrocitos. Los parásitos en estadio sanguíneo son aquellos que causan los síntomas de malaria. Cuando ciertas formas de parásitos en estadio sanguíneo (gametocitos, los cuales se presentan en las formas macho y hembra) son ingeridos durante la alimentación con sangre por la hembra del mosquito *Anopheles,* estos se aparean en el intestino del mosquito y empiezan el ciclo de crecimiento y multiplicación. Después de 10 a 18 días, una forma del parásito llamado esporozoíto migra a las glándulas salivales del mosquito. Cuando el mosquito *Anopheles* se alimenta de sangre en otro ser humano, una saliva con anticoagulante es inyectada junto con los esporozoítos, los cuales migran al hígado y se da por iniciado un nuevo ciclo.

De tal forma, el mosquito transmite la enfermedad de uno a otro ser humano (actuando como un vector), mientras que el humano infectado transmite el parásito al mosquito. En contraste al hospedero humano, el vector mosquito no sufre por la presencia de los parásitos.

Ciclo de vida del *plasmodium spp.*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria; 2020. https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/

En resumen, el ciclo del *plasmodium spp*. se desarrolla de la siguiente forma:

1. Durante una alimentación con sangre, un mosquito hembra *Anopheles* infectada de malaria inocula el esporozoíto en el hospedero humano y estos circulan en la sangre al hígado; los esporozoítos desaparecen de la sangre en horas.

2. Los esporozoítos infectan las células hepáticas (esquizonte hepático, ciclo preeritrocítico (esquizogonia -período de replicación asexual)).

3. Estos maduran a merozoítos dentro de los esquizontes.

4. En aproximadamente dos semanas los esquizontes se rompen y liberan los merozoítos al torrente sanguíneo. En *P. vivax* y *P. ovale* en estadio durmiente (hipnozoítos) puede persistir en el hígado (si no es tratado) y causa la recaída en semanas o en años, por invasión al torrente sanguíneo.

5. Después de esta replicación inicial en el hígado (esquizogonia exoeritrocítica -A-), los merozoítos hepáticos entran en el torrente sanguíneo e invaden los glóbulos rojos, utilizando una variedad de receptores de superficie celular (ciclo eritrocítico -B-). La invasión es extremadamente rápida (de segundos a minutos) y continua con la formación de una vacuola parasitófora, donde se localiza el parásito, que en esta fase se denomina anillo. A partir de las 15 horas postinvasión existe un progresivo incremento en la actividad metabólica y biosintética dentro de la célula infectada y el parásito pasa al estadio de trofozoíto (anillo maduro), caracterizado al microscopio por presentar un pigmento denominado hemozoína.

6. El estadio de anillo de los trofozoítos madura dentro de los esquizontes, los cuales se rompen y liberan los merozoítos. Aproximadamente a las 40 horas postinvasión se puede observar en el parásito el comienzo de la división esquizogonia; por tanto, el parásito experimenta una replicación asexual en los eritrocitos (esquizogonia eritrocítica). El esquizonte dará lugar a 20-30 merozoítos que son liberados cuando la célula hospedadora finalmente se escinde a las 48 horas posinvasión. Cada uno de los merozoítos liberados es capaz de invadir otro eritrocito y, por tanto, repetir el ciclo. Tras varias esquizogonias, las divisiones en los eritrocitos se sincronizan, por lo que el hospedador sufre de ataques febriles periódicos. Los fragmentos celulares y los cuerpos residuales que no ha digerido el parásito se liberan a la circulación durante la lisis de los eritrocitos y son los responsables de los ataques de fiebre, ya que desencadenan una liberación de citoquinas por parte del hospedador. La duración del ciclo asexual en el hombre varía según la especie: de 48 a 50 horas en *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum,* y de 72 horas en *P. malariae*, resultando en el patrón de fiebres tercianas y cuartanas observado en los distintos tipos de malaria humana. A pesar de que la mayoría de los merozoítos que invaden los eritrocitos desarrollan el ciclo asexual, una pequeña fracción puede dar lugar a células sexuales masculinas y femeninas que se denominan gametocitos.

7. Algunos parásitos se diferencian dentro del estadio eritrocítico sexual (gametocitos).

8. El estadio sanguíneo del parásito es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los gametocitos (microgametocitos en machos y macrogametocitos en hembras), son ingeridos por un mosquito *Anopheles* durante su alimentación con sangre.

9. Mientras en el estómago del mosquito, los microgametos penetran los macrogametos generando cigotos diploides, que se transforma en un oocineto.

10. Los oocinetos son móviles y elongados.

11. Estos invaden la pared del intestino medio del mosquito, se localiza en la lámina basal y segrega una cubierta ooquística.

12. Este ooquiste crece y experimenta una esporogonia, se rompen y liberan los esporozoítos (ciclo esporogónico -C-), los cuales se orientan a las glándulas salivales del mosquito. Posteriormente, se da la inoculación de los esporozoítos en un nuevo hospedero humano, perpetuando así el ciclo de vida de la malaria.

Como puede observarse, el *Plasmodium spp.* tiene un ciclo de vida bastante complejo: involucra dos hospederos (el ser humano y el mosquito vector) y comprende una fase asexual o esquizogonia en el hospedero humano, y una breve fase sexual obligatoria en el mosquito vector (*ver cuadro siguiente*).

Hospedero	Ciclo asexual	Ciclo sexual
Humano	- Primer ciclo asexual: el esporozoíto (fase infectante) es inoculado durante la picadura del mosquito y llega al hígado. Entra a los hepatocitos y se reproduce asexualmente (proceso de reproducción: esquizogonia). Se generan merozoítos. - Segundo ciclo asexual: los merozoítos son liberados al torrente sanguíneo e invaden los glóbulos rojos (fase eritrocítica). El merozoíto se diferencia en una forma joven conocida como anillo;	Tras la invasión del eritrocito, algunos merozoitos pueden diferenciarse a gametocitos masculinos y femeninos (gametocitogenésis o gametogénesis) denominados microgametocitos o macrogametocitos que son las formas sexuales del parásito e infectantes para la hembra del mosquito (*Anopheles*), tras la picadura de éste a un individuo infectado con *Plasmodium*.

Hospedero	Ciclo asexual	Ciclo sexual
	luego forma un trofozoíto que da origen al esquizonte eritrocítico (célula multinucleada resultante de la esquizogonia), que al madurar libera entre ocho y 32 merozoítos a la circulación sanguínea. Estos merozoítos pueden invadir a otros eritrocitos sanos e iniciar de nuevo la esquizogonia.	
Mosquito		Tras la picadura de este a un individuo infectado con *Plasmodium*, los gametocitos continúan su diferenciación en el interior del intestino del mosquito hasta convertirse en gametos, microgametos o macrogametos, según sea el caso. Más tarde se realiza la fecundación entre los gametos, lo que originará un cigoto, que se transformará en oocineto, forma móvil capaz de atravesar la pared intestinal del mosquito para que en la parte externa del intestino se diferencie en ooquiste. En el ooquiste se lleva a cabo la síntesis del ADN, seguida de una gran cantidad de divisiones celulares que generan miles de esporozoítos, los cuales migran hacia la glándula salival del mosquito, donde sufren modificaciones que los preparan para infectar al siguiente hospedero: el humano.

Además del mecanismo de infección descrito en este ciclo de vida, la malaria por *Plasmodium* puede transmitirse a las personas a través de transfusiones de sangre; ya que el parásito es capaz de sobrevivir hasta por dos semanas en la sangre refrigerada. En estos casos se transmiten las formas eritrocitarias, por lo que las personas infectadas no tendrán ciclo exoeritrocitario (hepático).

Otra forma de transmisión, aunque poco probable, es que el mosquito anofelino sea transportado de un lugar a otro (por ejemplo, en un avión procedente de una zona endémica) y sea llevado a una región donde no existe la enfermedad, con su consecuente expansión. Asimismo, es posible la transmisión congénita, en la que una mujer embarazada con parasitemia le transmite al feto, vía transplacentaria, los parásitos intraeritrocíticos.

Características clínicas

Las consecuencias de la malaria se clasifican en dos síndromes clínicos: la malaria no complicada y la malaria severa. Esta última se asocia usualmente con la infección por el *Plasmodium falciparum*.

En general, no hay síntomas reconocidos asociados con el estadio hepático de la infección. Los síntomas suelen presentarse durante el estadio sanguíneo e incluyen fiebre, malestar, cefalea, mialgia y síntomas gastrointestinales menores.

Se presenta anemia por la hemólisis de los glóbulos rojos y la supresión de la médula ósea.

La esplenomegalia es muy común en la malaria aguda y podría persistir después de repetidos ataques y conllevar a un hiperesplenismo secundario.

La fiebre se relaciona con la liberación de pirógenos tras la ruptura de los glóbulos rojos y usualmente es irregular, aunque pueden volverse sincrónicos.

Los patrones de fiebre periódica regular dieron origen a los nombres tradicionales para los diferentes tipos de malaria: malaria terciana (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*), con fiebre cada tercer día (por ejemplo, cada 48 horas), y malaria cuartana (*P. malariae*), con fiebre cada cuatro días (cada 72 horas). Sin embargo, estos patrones son raramente vistos, a menos que la enfermedad continúe sin ser tratada por una semana o más.

El *P. knowlessi* causa ciclos diarios de fiebre.

La malaria no complicada constituye la mayor parte de los casos que se presentan, y es debida, casi en su totalidad, a *P. vivax*. Inicia con diversos signos y síntomas no específicos, tales como taquicardia, taquipnea, malestar, fatiga, escalofríos, sudoración, cefalea, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, tos y artralgias. Debido a la gran variedad de manifestaciones, debe contemplarse el diagnóstico en pacientes con enfermedad febril provenientes de una zona endémica. Los hallazgos físicos que deben contemplarse son anemia leve y bazo palpable.

Paroxismo palúdico:

1. Escalofrío.
2. Fiebre.
3. Sudoración (diaforesis).

Duración: horas, con un consumo de cinco mil calorías.

Pródromo: malestar general, mialgias, cefalea, náuseas, febrícula.

El crecimiento del bazo (esplenomegalia) es un hallazgo frecuente en zonas endémicas, donde se podría encontrar en sujetos aparentemente sanos.

En determinadas ocasiones, el bazo podría estar disminuido de tamaño, debido a infartos por frecuentes exposiciones previas al parásito, y no ser palpable.

En pacientes con malaria falciparum no complicada es posible apreciar también una ligera ictericia. En estos pacientes podría detectarse: parasitemia (habitualmente <5.000 parásitos/microL de sangre), con alrededor de <0,1 % de eritrocitos parasitados, anemia, trombocitopenia, transaminasas elevadas y niveles altos de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina.

Los pacientes que sufren complicaciones o enfermedad severa podrían presentar hiperparasitemia (>100.000 parásitos/microL de sangre), con 5 a 10 % de eritrocitos parasitados. Gran parte de los hallazgos clínicos son causados, entre otros mecanismos patogénicos, por la adherencia de eritrocitos parasitados y no parasitados a los capilares, fenómeno conocido como "cito adherencia", que redunda en infartos, extravasación capilar y trastornos en diferentes órganos. Además, pueden identificarse trastornos de la conciencia (con o sin convulsiones), anemia severa, hemólisis, hipoglucemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colapso circulatorio, acidosis metabólica, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hemoglobinuria y coagulopatía (con o sin coagulación intravascular diseminada).

Entre los hallazgos físicos de la enfermedad severa o complicada se encuentran los siguientes: palidez, petequias, ictericia, hepatomegalia y/o esplenomegalia (se ha reportado ruptura esplénica). Aunque la

mayor parte de estos casos son causados por *P. falciparum,* hay reportes de complicaciones causadas por *P. vivax*.

Son factores adicionales de riesgo el inmunocompromiso, la edad (niños pequeños, entre seis meses y tres años) y el embarazo.

Pediculosis (piojos)

La pediculosis es una ectoparasitosis causada por el piojo, un insecto pequeño del orden *Phthiraptera*, suborden *Anophura*, cuyo hospedero únicamente es el ser humano. Los piojos se alimentan de sangre varias veces al día y residen cerca del cuero cabelludo, para mantener su temperatura corporal.

Pediculosis de la cabeza *(Pediculus humanus capitis)*

El piojo de la cabeza, como su nombre lo indica, infecta la cabeza y el cuello, y fija sus huevos en la base del tallo del cabello. El ácaro se arrastra, porque no puede saltar o volar. La infestación es distribuida sobre todo por contacto de persona a persona. Los perros, gatos y otras mascotas no tienen un papel en la transmisión del piojo.

Pediculosis corporal (*Pediculus humanus humanus*)

Los piojos corporales adultos tienen una longitud de 2,3 a 3,6 mm y suelen transmitir enfermedades. Por lo general, habitan e incuban sus huevos en la ropa y solo se trasladan a la piel para alimentarse.

Las infestaciones por estos piojos ocurren comúnmente por el contacto cercano de persona a persona, pero generalmente se limitan a personas que viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene (por ejemplo, sin hogar o refugiados). Los perros, los gatos y otras mascotas no tienen relación ninguna con la transmisión de piojos humanos.

Una mejor higiene y el acceso regular a ropa limpia es el único tratamiento para las infestaciones por este tipo de piojos.

Ciclo de vida del Pediculus humanus

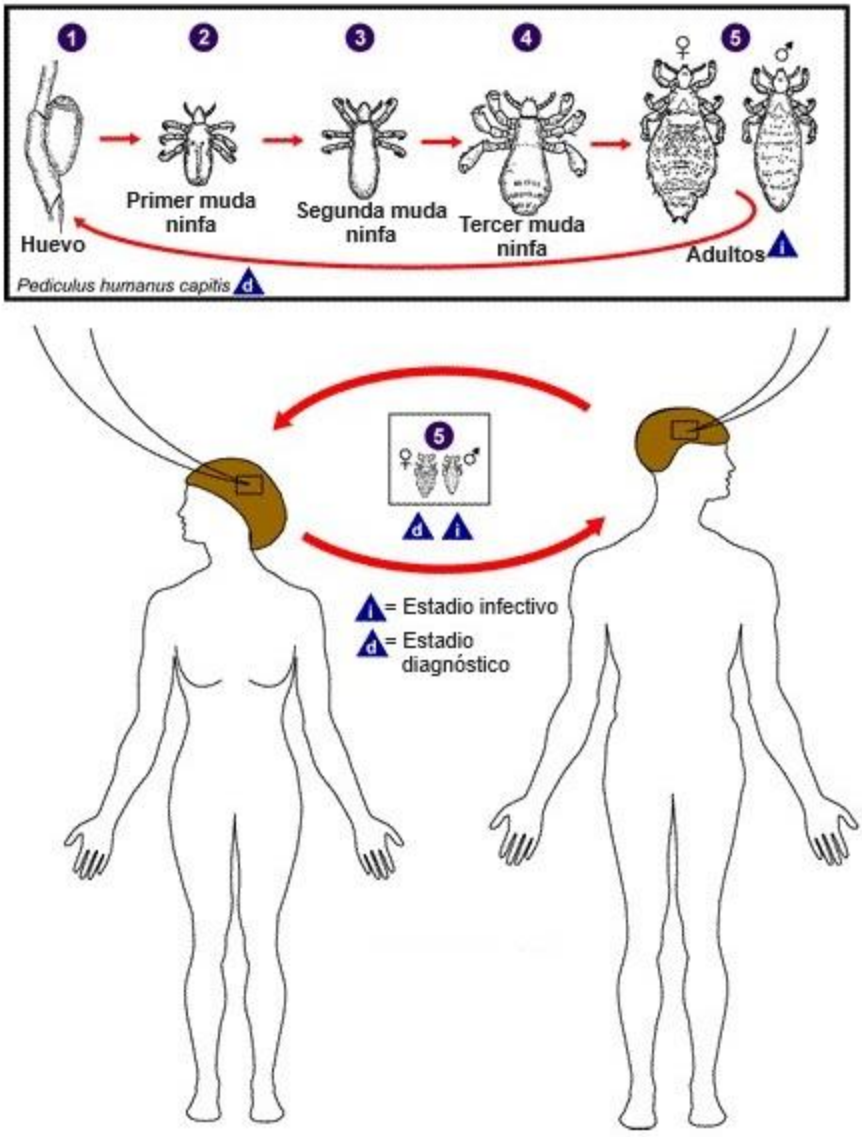
El ciclo de vida del *Pediculus humanus* tiene tres estadios: huevo, ninfa y adulto.

- ***Huevo.*** Las liendres son los huevos de los piojos. Estas miden 0,8 mm de largo por 0,3 mm de ancho, son ovaladas y usualmente de color amarillo a blanco. Por lo general, son difíciles de ver y con frecuencia se confunden con la caspa o con gotas de espray en el cabello. Las liendres son puestas por la hembra adulta y cementadas en la base del tallo del cabello, lo más cerca al cuero cabelludo, y toman cerca de una semana para eclosionar (rango de seis a nueve días). Los huevos viables suelen localizarse a unos 6 mm del cuero cabelludo.

- ***Ninfas.*** Los huevos eclosionados liberan la ninfa. La capa de liendres se convierte en un amarillo opaco más visible y permanecen unidos a la base del cabello. La ninfa se parece a un piojo adulto, pero su tamaño es menor (1,5 mm, como la cabeza de un alfiler). Las ninfas maduran después de tres mudas y llegan a ser adultas en siete días después de eclosionar.

- ***Adultos.*** El piojo adulto es del tamaño de una semilla de sésamo (2-4 mm), tiene seis patas (cada una con garras) y es de un color bronceado a gris blanco. En personas con cabello oscuro, el piojo adulto podría aparecer más oscuro. Las hembras son usualmente más grandes que los machos y pueden depositar hasta ocho liendres por día. El piojo adulto para vivir requiere alimentarse de sangre humana varias veces al día. Sin sangre, el piojo podría morir en uno a dos días fuera del hospedero.

Ciclo de vida del *pediculus humanus*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pediculosis*; 2017. https://www.cdc.gov/dpdx/pediculosis/

Pediculosis púbica

Los piojos púbicos adultos o piojo cangrejo (*Phthirus pubis*) tienen una longitud de 1,1 a 1,8 mm. Por lo general, se encuentran adheridos al vello del área púbica, aunque también pueden estar en otras partes del cuerpo (como cejas, pestañas, barba, bigote, pecho y axilas). Estos se transmiten de una persona a otra por contacto sexual. Los perros, los gatos y otras mascotas no tienen relación con la transmisión de piojos a humanos.

Ciclo de vida del Phthirus pubis

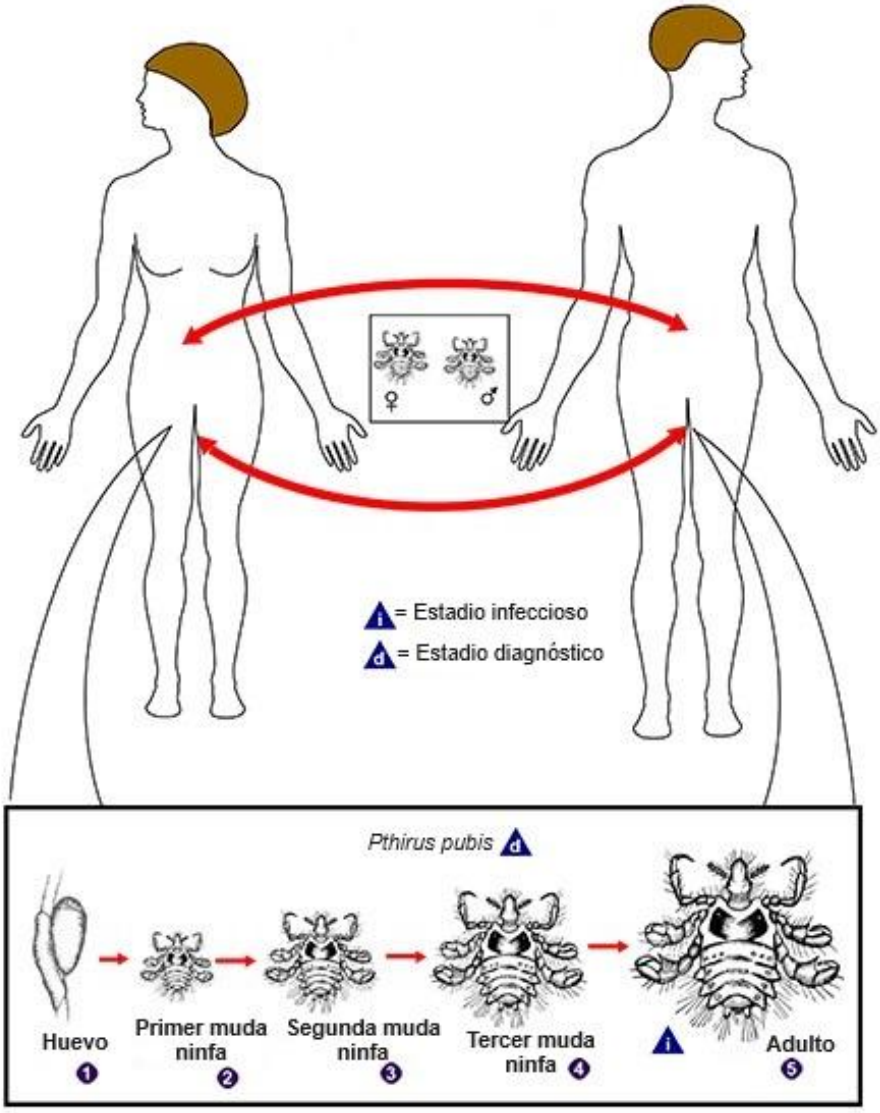
Al igual que el *Pediculus humanus*, el ciclo de vida del *Phthirus pubis* tiene tres estadios: huevo, ninfa y adulto.

Las hembras podrían depositar aproximadamente 30 huevos durante sus 3-4 semanas de vida. Los huevos (liendres) son depositados en el tallo del cabello. Después de una semana eclosionan y llegan a ser ninfas, que son versiones más pequeñas que el adulto. La ninfa experimenta tres mudas, antes de llegar a ser adulto. Los adultos miden entre 1,5 y 2,0 mm de largo y son aplanados. En comparación con los piojos de cabeza y cuerpo, estos son más amplios.

Los adultos se encuentran únicamente en el hospedero humano y requieren de sangre humana para sobrevivir. Los adultos que son forzados a salir del hospedero podrían morir en 24 a 48 h tras dejar de alimentarse con sangre.

El piojo púbico es transmitido de persona a persona y más comúnmente vía contacto sexual, aun cuando los fómites (ropa de cama, ropa) podría jugar un papel menor en su transmisión.

Ciclo de vida del Pthirus pubis



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pthiriasis; 2018. https://www.cdc.gov/dpdx/pthiriasis/

Características clínicas

La pediculosis capitis se caracteriza por intenso prurito en el cuero cabelludo y, sobre todo, en la región retroauricular. El intenso rascado puede llevar a laceración de la piel, con la consecuente posibilidad de que ocurran infecciones secundarias.

En el caso del piojo corporal, los síntomas incluyen picazón intensa, sarpullido y picaduras. Aunado a lo anterior, estos piojos pueden propagar enfermedades, ya que además de constituir un agente etiológico de pediculosis, es vector biológico de patógenos como *Klebsiella prowazekii* (agente causal del tifus exantemático epidérmico y el síndrome de Brill-Zinser), *Borrelia recurrentes* (agente etiológico de la fiebre recurrente), y *Bartonella quintana* (agente causal de la fiebre de las trincheras). Estos patógenos suelen transmitirse por contaminación de laceraciones dérmicas con las heces del piojo infectado. También la transmisión puede darse por ingestión o aspiración de dichas heces, así como por la ingesta del piojo.

Sarna (escabiosis)

La escabiosis humana (sarna sarcóptica) es causada por una infestación de la piel por el ácaro humano *Sarcoptes scabiei var. hominis*, un artrópodo de la clase *Arachnida*, subclase *Acari*, familia *Sarcoptidae*. El ácaro excava túneles dentro de la capa superior de la piel (dermis), donde vive y deposita sus huevos. La excavación aparece como una pequeña línea serpentina que es grisácea o con piel coloreada y puede tener un centímetro o más de largo.

La transmisión se presenta de forma primaria por la transferencia de las hembras del ácaro durante el contacto directo y prolongado de piel a piel con una persona con sarna, especialmente en condiciones de hacinamiento, donde el contacto corporal cercano es habitual. Ocasionalmente, podría haber transmisión vía fómites (por ejemplo, por ropa de cama o por ropa).

Con frecuencia, los ácaros de escabiosis humana son encontrados entre los dedos y las muñecas.

Otras variedades de ácaros encontrados en animales podrían causar una autolimitada infestación en humanos, con una picazón temporal debido a la dermatitis; sin embargo, no se multiplican en el hospedero humano.

Ciclo de vida

En el ciclo de vida del *Sarcoptes scabiei* experimenta cuatro estadios: huevo, larva, ninfa y adulto. Como se observa en la imagen de la página siguiente:

1. Las hembras depositan dos a tres huevos por día, a medida que excavan debajo de la piel.

2. Los huevos son óvales y tienen una longitud de 0,10 a 0,15 mm.

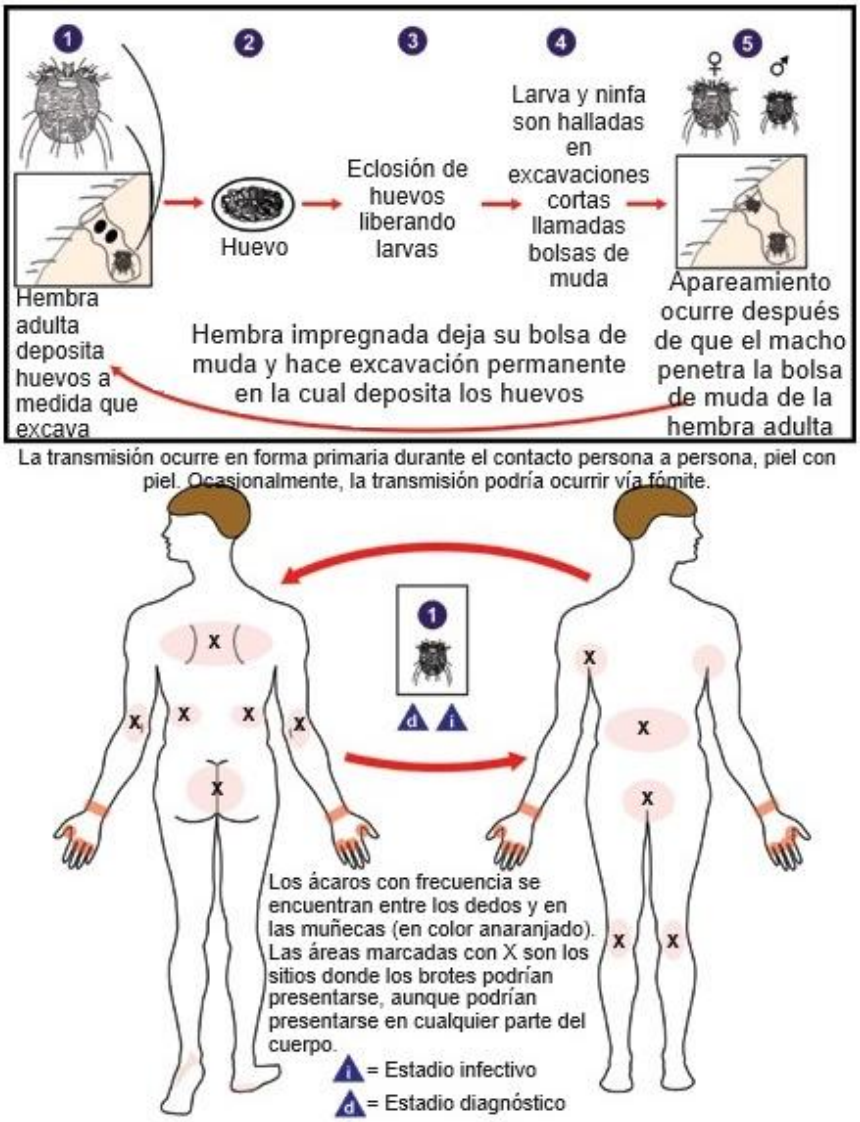
3. Los huevos eclosionan en tres a cuatro días.

4. Luego, la larva migra a la superficie de la piel y excava dentro del estrato córneo, para construir excavaciones cortas, casi invisibles, llamadas bolsas de muda. El estadio larval, que emerge de los huevos, tiene solamente tres pares de patas. Estas larvas perduran tres a cuatro días. Después de la muda de la larva, la ninfa resultante tiene cuatro pares de patas. Esta forma de muda a ninfa es ligeramente más grande antes de la muda a adulto. La larva y la ninfa con frecuencia se encuentran en bolsas de muda o en los folículos del cabello. La ninfa podría parecerse a un adulto, solo que es más pequeña. En 12 a 15 días, aproximadamente, las ninfas se convierten en adultos. Los ácaros adultos tienen un cuerpo globular surcado por numerosas estrías y miden entre 350 y 400 mm, siendo las hembras más grandes que los machos.

5. El apareamiento se presenta después de que el macho activo penetra la bolsa de muda de la hembra adulta. El apareamiento toma lugar únicamente una vez y deja a la hembra fértil por el resto de su vida. La hembra impregnada deja su bolsa de muda y deambula sobre la superficie de la piel, hasta hallar un sitio adecuado para una excavación permanente. Mientras está en la superficie de la piel, se fija usando almohadas parecidas a ventosas unidas a los dos pares de patas más anteriores. Cuando encuentra un lugar adecuado, comienza a hacer su característica excavación serpentina, depositando los huevos en el proceso. Después de excavar dentro de la piel, permanece allí y continúa alargando su excavación y depositando huevos por el resto de su vida (de uno a dos meses). En las condiciones más favorables, cerca del 10 % de sus huevos darán surgimiento a los ácaros adultos.

   En general, los machos son raramente vistos; estos hacen picaduras superficiales temporales en la piel para alimentarse, hasta que localizan una excavación de una hembra y se aparean.

Ciclo de vida del *Sarcoptes scabiei var. hominis*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scabies; 2018. https://www.cdc.gov/dpdx/scabies/

Las formas en la que estos ácaros se ubican en la superficie de la piel son las responsables de la transmisión; mientras que las que se localizan en la subdermis provocan la patología del cuadro.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista patológico, la escabiosis se presenta como cuadro de hiperqueratosis y acantosis, además de edema con formación de vesículas. En forma clínica, el cuadro se caracteriza por prurito intenso, que se exacerba en las noches. Las zonas con lesión tienen topografía típica, que se muestra por los espacios interdigitales en las manos, codos, axilas, pliegue intramamario, región inguinal y glúteos. En estos sitios la piel se torna eritematosa y descamativa.

El síntoma más común de la escabiosis es una intensa picazón y un brote de piel parecido a una espinilla.

Tripanosomiasis americana (Enfermedad de Chagas)

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, un parásito flagelado perteneciente a la familia de los tripanosomatídeos, que es transmitido a animales y a humanos por el insecto vector (insecto de la subfamilia Triatominae -chinches-), al succionar la sangre.

La transmisión vectorial se produce principalmente en la Región de las Américas, aunque también se da en otros continentes.

En la actualidad, se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el *Trypanosoma cruzi*, la mayoría de ellas en América Latina (27).

La infección por *Trypanosoma cruzi* se puede curar si el tratamiento se administra al poco tiempo de producirse la infección.

En la fase crónica de la enfermedad, un tratamiento antiparasitario podría frenar o prevenir la progresión de la enfermedad.

Se estima que hasta un 30 % de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y hasta un 10 % padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas, las cuales pueden requerir un tratamiento específico (27).

Para prevenir la enfermedad de Chagas en América Latina se considera que el método más útil es el control vectorial.

El cribado de la sangre es decisivo para prevenir la infección mediante las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos. Además, es esencial el cribado de los recién nacidos y demás hijos de mujeres infectadas que no hayan recibido antes tratamiento antiparasitario (27).

Ciclo de vida

Trypanosoma cruzi posee un ciclo de vida complejo, que incluye tres fases morfológicas comprendidas en dos hospederos: el vector invertebrado y el hospedero mamífero. Estas fases o estadios básicos se definen por su forma, la posición del cinetoplasto respecto al núcleo y la región por donde emerge el flagelo, y se denominan: epimastigote, amastigote y tripomastigote; este último puede ser metacíclico o sanguíneo.

El epimastigote es la forma replicativa, no infectiva para el humano o mamífero, y se encuentra en el vector invertebrado. El cinetoplasto se localiza en la posición anterior, cerca del núcleo, y el flagelo forma una

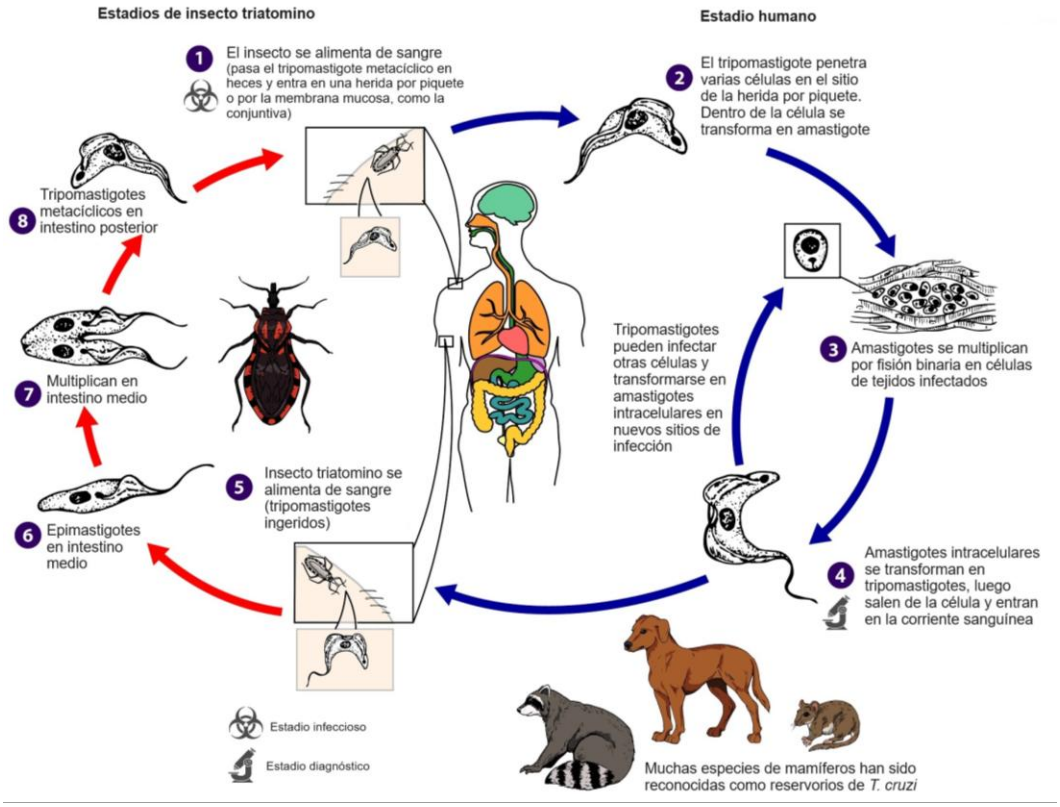
pequeña membrana ondulante. Este estadio morfológico se multiplica de manera profusa en el intestino de los triatominos, para dar lugar a los tripomastigotes metacíclicos.

El amastigote es la forma replicativa intracelular que se reproduce en el hospedero mamífero y la que lo distingue de otros miembros del género. Esta forma proviene de la diferenciación de los tripomastigotes, tanto metacíclicos como sanguíneos, y tiene la capacidad de infectar a otras células.

El tripomastigote metacíclico es una forma no replicativa pero infectiva para el humano u otros mamíferos; es producto de la diferenciación de los epimastigotes en la porción distal del intestino del vector, la cual se deposita con las heces del insecto para luego penetrar por mucosas o solución de continuidad en el hospedero e infectar células.

El tripomastigote sanguíneo, al igual que el tripomastigote metacíclico, no es una fase replicativa pero sí infectiva para el insecto vector y el mamífero; es el resultado de la diferenciación del amastigote, y puede infectar a nuevas células o pasar al vector invertebrado y cerrar así el ciclo de vida del parásito.

Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *American Trypanosomiasis*; 2021. https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/modules/Chagas_LifeCycle_lg.jpg

Como se observa en la imagen anterior, el ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi* se desarrolla de la siguiente forma

1. Un insecto vector triatomino se alimenta de sangre y libera los tripomastigotes en sus heces cerca del sitio del piquete. Los tripomastigotes entran en el hospedero a través de la herida o a través de las membranas de la mucosa intacta, tales como la conjuntiva.

2. Dentro del hospedero, el tripomastigote invade células cercanas al sitio de inoculación, donde se diferencia en amastigote intracelular.

3. El amastigote se multiplica por fisión binaria.

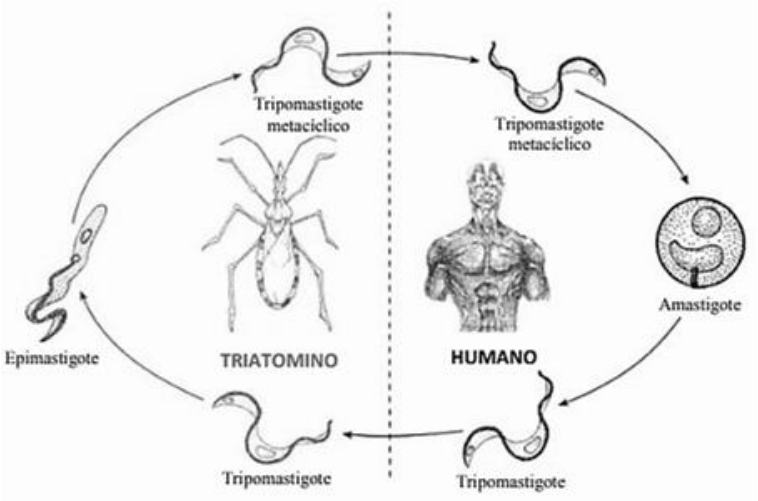
4. El amastigote se diferencia en tripomastigote y luego es liberado de la circulación al torrente sanguíneo como tripomastigote.

5. Los tripomastigotes infectan células de una variedad de tejidos y se transforman en amastigote intracelular en nuevos sitios de infección. Las manifestaciones clínicas pueden resultar de este ciclo infectivo. Los tripomastigotes presentes en el torrente sanguíneo no se replican (a diferencia del tripanosoma africano). La replicación se reanuda únicamente cuando los parásitos entran en otra célula o son ingeridos por otro vector. El insecto vector llega a infectarse por alimentarse de sangre humana o animal que contiene parásitos circulando.

6. El tripomastigote ingerido se transforma en epimastigote en el intestino medio del insecto vector.

7. El parásito se multiplica y se diferencia en el intestino medio.

8. El parásito se diferencia en tripomastigote metacíclico infectivo en la porción distal del intestino del insecto.



El *Trypanosoma cruzi* puede además ser transmitido a través de transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos, transplacentariamente (de madre a feto) y en accidentes de laboratorio. También es posible la transmisión por la leche materna.

La transmisión congénita puede ocurrir durante las tres fases de la infección. El neonato muestra bajo peso al nacer y se puede producir la muerte intrauterina. Se han descrito problemas respiratorios en los neonatos que nacen con mal de Chagas congénito, siendo los más comunes neumonía y alteraciones del sistema digestivo, como megaesófago y megacolon.

Reservorios

El reservorio doméstico más importante es el perro. El principal reservorio en el peridomicilio es el zorro pelón, o zarigüeya (*Didelphis marsupialis*); también actúan como reservorios las ratas, los ratones y los armadillos.

Formas de transmisión (28)

En la enfermedad de Chagas se reconocen las siguientes vías de transmisión:

a) Vectorial: es la vía más frecuente de transmisión al ser humano. Esta se produce a través de insectos que pertenecen al orden *Hemíptera*, familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*. A nivel centroamericano las especies más relevantes son *Triatoma dimidiata*, *Rhodnius prolixus* y *Rhodnius pallescens*. En Costa Rica, actualmente la única especie de importancia epidemiológica es el *Triatoma dimidiata* (nombre popular: chinche chupa sangre) (*ver más adelante*). Causada por triatominos infectados, que al picar para alimentarse con la sangre simultáneamente depositan heces u orina que contienen tripomastigotes, forma infectante del *Trypanosoma cruzi*, las cuales ingresan al torrente sanguíneo a través de la piel.

b) Transmisión congénita: la transmisión congénita o vertical se da por la transmisión de la madre infectada al hijo. El 25 % de los hijos de madres infectadas puede adquirir la infección. La incidencia de casos congénitos varía de 2 a 12 %, según el país.

c) Transmisión por accidentes de laboratorio: se produce accidentalmente, cuando al manipular muestras estas entran en contacto con tejidos expuestos del manipulador.

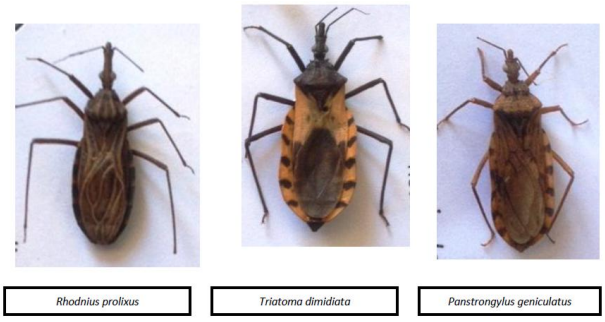
d) Transmisión por trasplante de órganos: el trasplante de órgano de un donante infectado a un receptor no infectado constituye también un modo de transmisión de la enfermedad de Chagas aguda, cuyo riesgo aumenta con la inmunosupresión requerida por ese procedimiento.

e) Transmisión por vía oral: se ha documentado la transmisión oral tras la ingesta de alimentos contaminados con triatominos infectados o sus excretas y consumo de carne de animales infectados mal cocida.

f) Transmisión transfusional: en este caso, la sangre del donante infectado es incorporada de manera directa al torrente circulatorio del receptor sano, cuyas manifestaciones clínicas aparecen entre 30 y 40 días después de la transfusión.

Especies del vector triatomina (28)

Las especies del insecto vector de triatomina para tripanosomiasis pertenecen al género *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*.



Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Convenio de Cooperación Técnica No. 310/13. *Protocolo de vigilancia entomológica y control vectorial de la enfermedad de Chagas*. 2014.

Entre los vectores más importantes que se han adaptado para convivir y reproducirse en las viviendas se encuentran: *Triatoma dimidiata*, *Triatoma phyllosoma*, *Triatoma papillidipenis*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma barberi*; este último se considera el mejor transmisor de *Trypanosoma cruzi* en México, después de *Rhodnius prolixus*.

Triatoma dimidiata (28)

El *T. dimidiata* es un insecto hematófago, en el cual se pueden distinguir tres fases: huevo, ninfa y adulto (macho o hembra). Las ninfas presentan cinco estadios sucesivos, y por ser ápteras (sin alas) no tienen la misma capacidad de dispersión; sin embargo, su presencia indica que hay colonización y reproducción. Las fases de ninfa y adulto son hematófagas y pueden portar el patógeno.

Las condiciones de la vivienda son muy importantes en la cadena de transmisión; la incidencia y prevalencia de la infección depende de la adaptación de los triatominos a la vivienda del hombre, así como de la capacidad vectorial de las especies.

En el caso de Costa Rica, el *T. dimidiata* se encuentra distribuido en todas las provincias del país, con una tendencia a alcanzar mayores concentraciones en la parte central, abarcando principalmente el sur de las provincias de Alajuela, Heredia y el norte de San José. Se le puede encontrar desde unos pocos metros sobre el nivel del mar, por ejemplo, en la provincia de Guanacaste, hasta 1.700 m en zonas de Heredia.

Características clínicas

Una vez que el parásito penetra las células que circundan el sitio de la infección, y completa uno o varios ciclos de replicación intracelular, pasa al torrente sanguíneo, donde puede alcanzar diversas células del hospedero, sobre todo las del bazo, hígado y músculo cardíaco.

Por lo regular, la enfermedad de Chagas se divide en tres fases: aguda, subclínica y crónica.

- ***Fase aguda:*** este es el período más virulento, sobre todo en los niños menores de seis años, en los cuales puede causar la muerte, por alteraciones del SNC (como meningoencefalitis, letal en el 50 % de los casos) y trastornos cardíacos (como miocarditis). Por lo general, el período de incubación dura de tres a 10 días y se pueden encontrar parásitos en la circulación sanguínea en un lapso de cuatro a seis meses luego de la infección (la parasitemia es más intensa durante el primer mes). En este lapso, los parásitos se replican de manera profusa en células epiteliales, macrófagos y fibroblastos. Se pueden presentar algunos signos, denominados en conjunto “puerta de entrada”, como el chagoma de inoculación, caracterizado por la presencia de un proceso inflamatorio agudo localizado en el sitio de infección, que produce induración dolorosa y eritematosa o edema unilateral bipalpebral con adenitis retroauricular, conocido como signo de Romaña, que aparece cuando la infección tiene lugar en la conjuntiva ocular. Ambos signos son autolimitados y desaparecen con lentitud al cabo de 30 a 60 días.

  La diseminación de los parásitos puede ocurrir por las vías linfática y hemática. En la primera es factible observar un compromiso ganglionar de consideración, con endurecimiento de los ganglios periféricos cercanos al sitio de infección y el paciente refiere dolor al tacto. A la vez, en el interior de las células ganglionares se pueden identificar parásitos en su forma de amastigote. Por otro lado, se presenta malestar general, fiebre continua o intermitente, linfadenitis generalizada, dolores musculares, escalofrío, hepatoesplenomegalia y esplenomegalia. Además, el paciente describe astenia y adinamia, lo que ocasiona una sensación de cansancio progresivo, debido al daño cardíaco que comienza a manifestarse desde esta fase. Adicionalmente, se ha reportado incremento de los niveles de globulinas séricas y disminución de los de albúmina. En ocasiones, hay alteraciones electrocardiográficas, en especial arritmias y taquicardias, e incluso miocarditis, que pueden ser fatales.

  Los pacientes en fase aguda pueden evolucionar a la fase crónica, pasar por la fase subclínica o indeterminada, o curarse sin tratamiento.

- ***Fase subclínica:*** es una fase indeterminada y silenciosa, que puede extenderse hasta 20 años antes de presentar el daño característico de la fase crónica; en este lapso pueden manifestarse alteraciones electrocardiográficas aisladas (en particular arritmias y taquicardias), y en algunos casos puede ocurrir muerte súbita sin causa aparente, si no se establece un diagnóstico oportuno de la enfermedad. La presencia de parásitos circulantes es rara. Esta fase se detecta de forma accidental, es decir, se descubre cuando el paciente presenta otro padecimiento y se le realiza una prueba de diagnóstico que resulta positiva, o bien, cuando se efectúa una investigación intencional sobre enfermedad de Chagas en una comunidad y se encuentran personas seropositivas a *Trypanosoma cruzi*.

- ***Fase crónica:*** después de 15 a 20 años podrían manifestarse signos y síntomas de la enfermedad. En este período se producen alteraciones en corazón y músculo liso, sobre todo esófago y colon.

  Las principales manifestaciones clínicas son:

  1. *Enfermedad cardíaca, cardiomiopatía biventricular o alteraciones en el ritmo cardíaco (con frecuencia bloqueo cardíaco).*

     En general, la afección cardíaca se manifiesta como alteraciones de la conducción, las cuales propician bloqueos completos o incompletos de algunas de las ramas del haz de His (en especial la derecha), en ocasiones con bloqueos completos del nodo auriculoventricular. Adicionalmente, son comunes las arritmias y el crecimiento ventricular, aunque también puede haber crecimiento auricular. Además de lo anterior, pueden presentarse valvulopatías, siendo la más frecuente la estenosis mitral.

     Por otro lado, el corazón presenta una dilatación progresiva que lleva a una cardiomegalia visible en la radiografía y en el ECG. A la vez, se reconocen alteraciones del complejo QRS y las ondas P y T.

     Entre los signos clínicos de esta fase que contribuyen a dificultar el diagnóstico diferencial con otras cardiopatías dilatadas, se encuentran la insuficiencia de la válvula mitral, la angina, la falla cardíaca y los aneurismas ventriculares. En los resultados del ECG se pueden observar cambios por necrosis o por isquemia, contracciones ventriculares prematuras, extrasístole supraventricular, fibrilación atrial, taquicardia sinusal y otras.

  2. *Megaesófago o megacolon como resultado de la destrucción del plexo nervioso parasimpático intramural.* Este se acompaña de neumonía por aspiración o de constipación intratable y distensión abdominal.

  3. *Desórdenes en víscera muscular hueca, como el intestino delgado y el uréter, por daño del nervio.*

  Se estima que en esta fase el 20-30 % de las personas infectadas desarrolla alteraciones cardíacas (forma cardíaca); un 10 % alteraciones digestivas (forma digestiva) o ambas (forma mixta); y menos del 5 % problemas neurológicos (forma neurológica) (29).

Balantidiasis

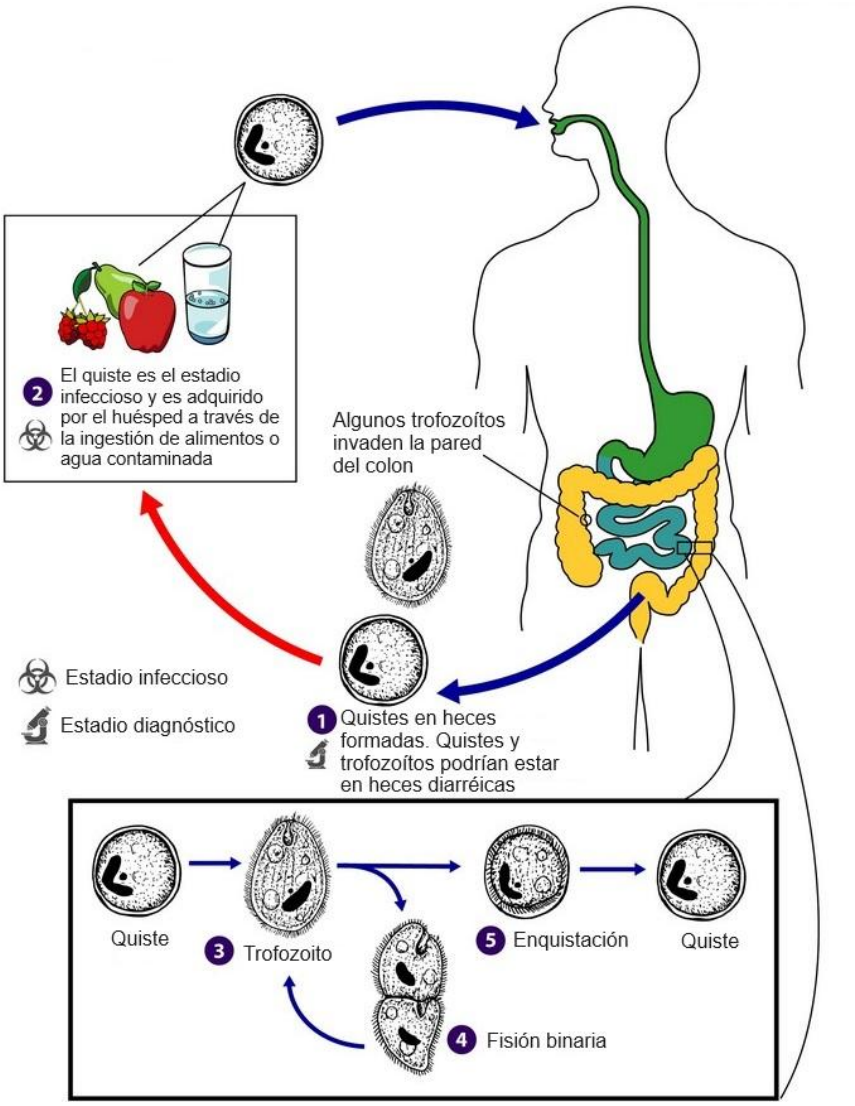
La balantidiasis es una infección producida por el parásito unicelular *Balantidium coli*, el cual presenta dos fases en su ciclo de vida: trofozoíto y quiste.

Ciclo de vida

La fase infectante de *Balantidium coli* al humano es el quiste, y se presenta cuando la persona ingiere alimentos o bebidas contaminadas. Una vez que el parásito llega al estómago, la pared quística es destruida

y emerge el trofozoíto, el cual se desplaza con gran movilidad, por la presencia de los cilios, hasta alcanzar el intestino grueso, un lugar propicio para la reproducción del parásito, ya que el ciliado realiza metabolismo anaerobio y utiliza carbohidratos para obtener energía. En la luz intestinal este se divide en repetidas ocasiones por fisión binaria transversal o por conjugación. Si encuentra un ambiente deshidratado su enquistamiento se ve favorecido, de manera más específica a nivel de recto y sigmoides. Debido al peristaltismo, el quiste es expulsado junto con las heces. Si las evacuaciones son diarreicas, la fase del parásito expulsado es el trofozoíto, debido a que un ambiente hidratado favorece su presencia y no alcanza a enquistarse. El ciclo se completa si la persona parasitada realiza la secuencia mano-ano-boca, es decir, de forma directa, como sucede en los niños o al consumir alimentos sin lavarse las manos. Si la persona prepara los alimentos para otras personas es probable que las infecte (hetero infección). La transmisión también puede ocurrir cuando animales como los cerdos y las ratas eliminan el parásito, lo diseminan en el ambiente y contaminan a humanos. Por otro lado, es posible que el fecalismo a ras del suelo favorezca la transmisión a animales como el cerdo, entre otros.

Ciclo de vida del *Balantidium coli*



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Balantidiasis*; 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/balantidiasis/modules/Balantidium_LifeCycle_lg.jpg

Características clínicas

Existen algunos factores que favorecen la infección por *Balantidium coli*, como el estado nutricional del paciente, la aclorhidria, el alcoholismo o cualquier enfermedad crónica, así como la flora bacteriana intestinal y la carga parasitaria.

El período de incubación varía de días a semanas. En general, se tienen tres formas clínicas:

- ***Asintomática:*** se reconoce con más frecuencia en pacientes psiquiátricos y hospitales.
- ***Crónica:*** la diarrea alterna con estreñimiento y las heces muestran moco sin sangre. Se presentan náuseas, vómito, anorexia, cefalea y astenia.
- ***Aguda:*** se identifica disentería y múltiples deposiciones de sangre y pus, acompañados de náuseas, dolor abdominal, tenesmo y pérdida de peso, pujo, úlceras, fiebre, malestar general, deshidratación y postración.

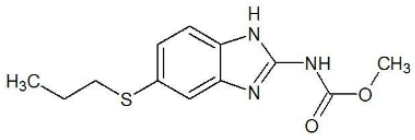
  De manera fulminante ocurre deshidratación, deterioro del estado general y muerte.

En los lugares donde hay mayor cantidad de casos de balantidiasis predominan las formas asintomática y crónica. En ocasiones se informa abdomen agudo quirúrgico por perforación o apendicitis aguda, que produce la muerte del paciente. También se ha reportado colitis crónica y poliposis inflamatoria de recto y sigmoides, así como una masa intrapulmonar.

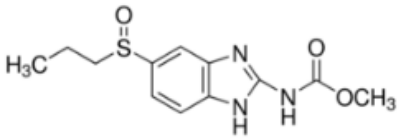
ANTIPARASITARIOS

Albendazol

Albendazol 200 mg. Tableta.



El sulfóxido de albendazol:



El albendazol es una droga antihelmíntica de la clase benzimidazol.

Mecanismo de acción

El albendazol causa alteraciones degenerativas en las células del tegumento del intestino del parásito, al unirse al sitio sensible a la colchicina de la β-tubulina, inhibiendo la polimerización y el ensamblaje de los microtúbulos. La pérdida de los microtúbulos intracelulares conlleva a deficiente captación de glucosa por

parte de los parásitos susceptibles, en especial en el estadio larval y adulto, consumiendo sus depósitos de energía. La poca glucosa conlleva a energía insuficiente para la producción de ATP, que es la forma energética requerida para la supervivencia de los helmintos. Debido a esa disminución en la producción de energía, el parásito queda inmóvil y muere.

Aunado a lo anterior, se ha demostrado que el albendazol inhibe la enzima fumarato reductasa, que es específica para los helmintos. Esta acción es secundaria al efecto sobre los microtúbulos, debido a la reducida absorción de la glucosa. Esta acción sobre la enzima ocurre sobe todo en presencia de un ambiente bajo en NADH, que es una coenzima asociada a muchas reacciones de óxido-reducción.

Además de efectos larvicidas en las necatoriasis, el albendazol tiene efectos ovicidas en la ascariasis, la anquilostomiasis y la trichuriasis.

El albendazol parece ser activo contra las formas larvales de *Echinococcus granulosus* y *Taenia solium*.

Mecanismo de resistencia

La resistencia en el parásito al albendazol es causada por cambios en los aminoácidos que producen modificaciones en la proteína β-tubulina. Esto causa una unión reducida del albendazol a la β-tubulina.

Embarazo: categoría C.

Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriocidas u otros).

No hay reporte de estudios controlados en mujeres o en mujeres y animales.

El albendazol no debe ser utilizado en mujeres embarazadas, excepto en circunstancias clínicas donde no hay manejo alternativo apropiado y únicamente si los beneficios justifican el riesgo potencial al feto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) permite el uso del albendazol en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo; sin embargo, se debe valorar el riesgo/beneficio.

Previo a la prescripción del albendazol en mujeres en etapa reproductiva, se debe obtener una prueba de embarazo.

Recomendar a las mujeres usar un efectivo control de la natalidad durante el tratamiento con el albendazol y por un mes después de la terapia.

Si una mujer queda embarazada mientras está tomando el albendazol, suspenderlo en forma inmediata.

Lactancia materna: tener precaución en mujeres amamantando.

Farmacocinética

Absorción: el albendazol es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal (menos del 5 %), debido a su baja solubilidad acuosa. Las concentraciones del albendazol son mínimas o no detectables en el plasma, ya que previo a alcanzar la circulación sistémica es rápidamente convertido, por efecto metabólico de primer paso, a albendazol sulfóxido, metabolito al que se le atribuye la actividad antihelmíntica sistémica.
El albendazol es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal, debido a su baja solubilidad acuosa.

La biodisponibilidad oral se incrementa hasta cinco veces en promedio cuando el medicamento se da con una comida grasa.

Distribución: el sulfóxido de albendazol se une a las proteínas plasmáticas en un 70 % y se distribuye ampliamente a través del cuerpo; se ha detectado en orina, bilis, hígado, pared del quiste y LCR. Las

concentraciones en plasma fueron de tres a 10 veces y de dos a cuatro veces superiores que aquellas determinadas en forma simultánea en el líquido quístico y en el LCR, respectivamente.

Metabolismo y excreción: el albendazol es rápidamente convertido en el hígado al metabolito primario sulfóxido de albendazol (metabolito activo). Este es metabolizado luego a sulfona de albendazol y otros metabolitos oxidativos primarios, que se han identificado en orina (tras su administración, el albendazol no se ha detectado en orina).

La excreción urinaria de sulfóxido de albendazol constituye una vía menor de eliminación, recuperándose en la orina menos del 1 % de la dosis.

La eliminación biliar tiene concentraciones del sulfóxido de albendazol similares a las obtenidas del plasma.

Administración

El albendazol se administra vía oral con alimentos. La biodisponibilidad oral del albendazol se incrementa si la droga se ingiere con comidas grasas. Por ejemplo, cuando la droga se administra con comidas que contienen cerca de 40 g de grasa, las concentraciones plasmáticas del albendazol sulfóxido son hasta cinco veces superiores a las observadas cuando la droga se administra a pacientes en ayunas.

En personas con dificultad para tragarse las tabletas enteras (en especial niños de menor edad), las tabletas de albendazol podrían ser masticadas o trituradas y tragadas con un vaso de agua.

Debido a que el albendazol se ha asociado con un aumento de enzimas hepáticas de leve a moderado, en cerca del 16 % de los pacientes que recibieron la droga en ensayos clínicos, y debido a que podría causar hepatotoxicidad, se deben realizar pruebas de función hepática previo a cada curso de terapia con albendazol y al menos cada dos semanas durante el tratamiento con la droga. Si las concentraciones de enzimas hepáticas exceden dos veces el límite superior del normal, se debe considerar descontinuar la droga, según la circunstancia individual de cada paciente. Las decisiones para reinstituir el albendazol cuando las enzimas hepáticas retornen a los niveles de pretratamiento deben ser individualizadas, tomando en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento adicional con el albendazol. Si se da la droga de nuevo, se deben realizar pruebas de laboratorio con frecuencia.

La leucopenia ha ocurrido en menos del 1 % de los pacientes que reciben albendazol, y raramente se ha reportado granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis o trombocitopenia. Por lo tanto, debe realizarse el conteo sanguíneo al inicio y cada dos semanas durante cada ciclo de tratamiento de 28 días. El albendazol debe suspenderse si se presenta una disminución clínicamente importante en el conteo de células sanguíneas.

Indicaciones y dosis

Vía oral

- **Infecciones por cestodo (solitaria o tenia):**
    - **Neurocisticercosis:** debido a su actividad contra la tenia del cerdo (*Taenia solium*), el uso del albendazol en el tratamiento de la neurocisticercosis resultado de lesiones activas causadas por *Cysticercus cellulosae* (la forma larvaria de *T. solium*) ha sido asociado con efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, convulsiones y/o hidrocefalia), producto de las reacciones inflamatorias a los quistes intracerebrales dañados. Por tanto, los pacientes que reciben albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis deben recibir terapia apropiada con corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o prednisolona) y anticonvulsivantes. La terapia con corticosteroides orales o IV debe considerarse durante la primera semana de tratamiento con el albendazol, para prevenir la hipertensión cerebral. Aun cuando la cisticercosis retiniana es rara,

pacientes con neurocisticercosis podrían tener lesiones en la retina; de hecho, la destrucción de lesiones cisticercales por el albendazol podrían causar daño de la retina. Por ende, los pacientes deben ser examinados por lesiones de retina y si estos presentan una lesión, se debe valorar la necesidad del tratamiento para la neurocisticercosis versus la posibilidad de daño en la retina, producto del uso del albendazol.

La dosis usual del albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis en adultos y niños de seis años en adelante (incluidos pacientes que pesan ≥60 kg) es de 400 mg bid con comidas, por ocho a 30 días.

La dosis usual de albendazol en pacientes que pesan menos de 60 kg es de 15 mg/kg por día (no exceder de 800 mg por día), dividido cada 12 horas con comidas, por ocho a 30 días. Los cursos de terapia podrían ser repetidos, en caso necesario.

- **Hidatidosis:** la cirugía es el tratamiento de escogencia para la enfermedad por hidátides; cuando es viable medicamente, el albendazol se administra antes o después de la cirugía. Cuando se utiliza el albendazol para el tratamiento adyuvante perioperatorio de la hidatidosis, la muerte de los contenidos de los quistes es alcanzado en forma óptima por la administración de la droga en tres cursos de terapia de 28 días, separados por intervalos libres de albendazol de 14 días.

  - **<60 kg:** 15 mg/kg por día, divididos en dos dosis (máximo: 800 mg/día).

  - **≥60 kg:** 800 mg/día, divididos en dos dosis.

  Para el tratamiento de la hidatidosis quística del hígado, pulmón o peritoneo causada por la forma lavaría de la tenia del perro (*Echinococcus granulosus*) en niños de dos años en adelante, la dosis usual de albendazol es de 7,5 mg/kg dos veces al día (dosis máxima de 400 mg BID) con comidas, por 28 días, seguida por un intervalo libre de albendazol de 14 días, para un total de tres ciclos.

  Algunos clínicos recomiendan que los adultos reciban 400 mg de albendazol dos veces al día y que los pacientes pediátricos reciban 15 mg/kg por día (no exceder de 800 mg por día), por uno a seis meses, para el tratamiento de la hidatidosis quística.

- **Infecciones por nematodos (gusanos redondos):**

  - ***Ascariasis (Ascaris lumbricoides)*:**

    - **Niños de 12 meses a 2 años:** una dosis única de 200 mg.

    - **Niños >2 años:** una dosis única de 400 mg antes de la comida. Se podría valorar su uso hasta por tres días. El tratamiento podría repetirse en tres semanas.

    - **Adultos:** una dosis única de 400 mg antes de la comida. El tratamiento podría repetirse en tres semanas.

  - **Baylisascariasis:** con el fin de prevenir la enfermedad clínica por muerte larvaria antes de que estas entren en el SNC, el *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda el uso temprano del albendazol (con uno a tres días de posible infección), a una dosis de 25 a 50 mg/kg por día, por 30 días. El tratamiento inmediato se recomienda si la infección es probable. El tratamiento no debe retardarse hasta la emergencia de los síntomas.

  - **Teniasis:**

    - **Niños <10 kg:** 200 mg por día, antes de las comidas, por tres días.

- **Niños >10 kg:** 400 mg por día, antes de las comidas, por tres días. El tratamiento podría repetirse en tres semanas.

- **Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*) (oxiuro):**

  - **Niños de 12 meses a 2 años:** una dosis única de 200 mg.

  - **Niños >2 años:** una dosis única de 400 mg, antes de la comida. El tratamiento podría repetirse en tres semanas.

  - **Adultos:** una dosis única de 400 mg. Repetir en dos semanas.

- **Filariasis (*Mansonella perstans*):** se recomienda una dosis de albendazol en adultos y pacientes pediátricos de 400 mg bid por 10 días a tres semanas. En programas de erradicación de la filariasis en la comunidad, en combinación con dietilcarbamazina o ivermectina:

  - **Niños <10 kg:** 200 mg una vez al año, por cinco años.

  - **Niños >10 kg:** 400 mg una vez al año, por cinco años.

- **Uncinarias:** para el tratamiento de la larva migrans cutánea (erupción serpiginosa) causada por la uncinaria del perro o gato, se recomienda el albendazol en pacientes pediátricos a la dosis de 15 mg/kg por día (dosis máxima: 400 mg por día), una vez al día, por tres días.

  Para el tratamiento de las infecciones intestinales por uncinarias causadas por *Ancylostoma duodenale* o por *Necator americanus*, se recomienda que los adultos y los pacientes pediátricos reciban una dosis única de albendazol de 400 mg, antes de la comida. Dos semanas después del tratamiento debe repetirse el examen de heces (usando una técnica de concentración) por huevos de *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*, y el régimen de dosificación debe repetirse si los resultados son positivos.

  Para el tratamiento de la enterocolitis eosinofílica causada por *Ancylostoma caninum* (uncinaria del perro) se recomienda que los adultos y los pacientes pediátricos reciban una dosis única de albendazol de 400 mg.

- **Toxocariasis (*Toxocara canis*, *Toxocara cati*) (larva migrans visceral):** causada por los nematodos de perro y gato; se recomienda que los adultos y los pacientes pediátricos reciban albendazol a la dosis de 400 mg bid, por cinco días. Sin embargo, la duración óptima de la terapia aún se desconoce y algunos clínicos aconsejan dar el tratamiento hasta por 20 días. La OMS recomienda la siguiente dosis para niños de todas las edades: 10 mg/kg por día (máximo 400 mg al día), por cinco días. Valorar además el uso de esteroides y antihistamínicos.

  En la infección por la lava migrans ocular el albendazol debe darse a la dosis de 400 mg una vez al día, por dos a cuatro semanas, con prednisona (0,5 a 1 mg/kg por día y luego ir bajando la dosis de manera gradual).

- **Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*):**

  - **Niños <10 kg:** 200 mg por día, antes de las comidas, por tres días.

  - **Niños >10 kg:** 400 mg por día, antes de las comidas, por tres días. El tratamiento podría repetirse en tres semanas. Se podría requerir una dosis de 400 mg dos veces al día, por siete días. **Nota: la droga de elección primaria es la ivermectina**.

  - **Adultos:** 400 mg dos veces al día, por tres días. Repetir a las tres semanas, de ser necesario.

- **Triquinosis (*Trichinella spiralis*):** en adultos y pacientes pediátricos la dosis recomendada es de 400 mg bid, por ocho a 14 días. La OMS recomienda una dosis en niños mayores de 10 kg de peso en adelante de 400 mg por día, por ocho a 14 días.

- **Tricostrongiliasis (*Trichostrongylus*):** en adultos y pacientes pediátricos con un peso mayor a los 10 kg se recomienda una dosis única de 400 mg.

- **Tricocefalosis (Trichuriosis) (*Trichuris trichiura*):** en adultos y pacientes pediátricos la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día, por tres días. El tratamiento podría repetirse en tres semanas.

- **Infecciones por trematodos (*Clonorchis sinensis*):** en adultos y pacientes pediátricos la dosis recomendada es de 10 mg/kg por día, por siete días.

- **Giardiasis (*Giardia duodenalis,* conocida además como *Giardia lamblia* o *Giardia intestinalis*):** en adultos y pacientes pediátricos la dosis recomendada es de 400 mg por día con alimentos, por cinco días (sola o junto con metronidazol). Cursos prolongados de tratamiento podrían valorarse en pacientes inmunocomprometidos.

- **Capilariasis:** 400 mg una vez al día, por 10 días.

- **Microsporidiosis:**

  - **En adultos inmunocompetentes:**

    - **Diseminada:** 400 mg dos veces al día.

    - **Intestinal (*E. intestinalis*):** 400 mg dos veces al día, por 21 días.

    - **Ocular:** 400 mg dos veces al día.

  - **En adultos inmunocomprometidos (VIH):**

    - **Diseminada o intestinal (otra que no sea *Enterocytozoon bieneusi* o *V. corneae*):** 400 mg dos veces al día; continuar hasta que el conteo del CD4 sea >200 células/mm^3 por más de seis meses después de iniciada la terapia antirretroviral.

    - **Ocular:** 400 mg dos veces al día; continuar hasta que el conteo del CD4 sea >200 células/mm^3 por más de seis meses después de iniciada la terapia antirretroviral.

  - **En infantes, niños y adolescentes inmunocomprometidos (VIH):**

    - **Diseminada o intestinal (otra que no sea *Enterocytozoon bieneusi* o *V. corneae*):** 15 mg/kg por día, divididos en dos dosis, por siete días.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	8 a 12 horas	400 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas

	Vida media	Dosis convencional
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	400 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	400 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	400 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas
Hemodiálisis	---	No hay datos
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática podrían estar en más riesgo por efectos adversos, considerando que el albendazol es eliminado en forma primaria por metabolismo hepático.

Alerta

Ha ocurrido leucopenia en menos del 1 % de los pacientes que reciben albendazol, y raramente se ha reportado granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis o trombocitopenia. Por tanto, debe realizarse el conteo sanguíneo al inicio y cada dos semanas durante cada ciclo de tratamiento de 28 días. El albendazol debe suspenderse si se presenta una disminución clínicamente importante en el conteo de células sanguíneas.

Los pacientes con enfermedad hepática, incluyendo la equinococosis, parecen ser de mayor riesgo para la supresión de la médula ósea.

Debido a que el albendazol se ha asociado con un aumento de leve a moderado de enzimas hepáticas en cerca del 16 % de los pacientes que recibieron la droga en ensayos clínicos, y debido a que podría causar hepatotoxicidad, se deben hacer pruebas de función hepática previo a cada curso de terapia con albendazol y al menos cada dos semanas durante el tratamiento con esta droga. Si las concentraciones de enzimas hepáticas exceden dos veces el límite superior del normal, se debe considerar descontinuar la droga, según la circunstancia individual de cada paciente. Las decisiones para reinstituir el albendazol cuando las enzimas hepáticas retornen a los niveles de pretratamiento deben ser individualizadas, tomando en cuenta los riesgos y los beneficios del tratamiento adicional con el albendazol. Si se da la droga de nuevo, se deben realizar pruebas de laboratorio con frecuencia.

El albendazol podría inducir un daño de la retina adicional en pacientes teniendo lesiones de la retina con neuro-cisticercosis.

Antimoniato de meglumina

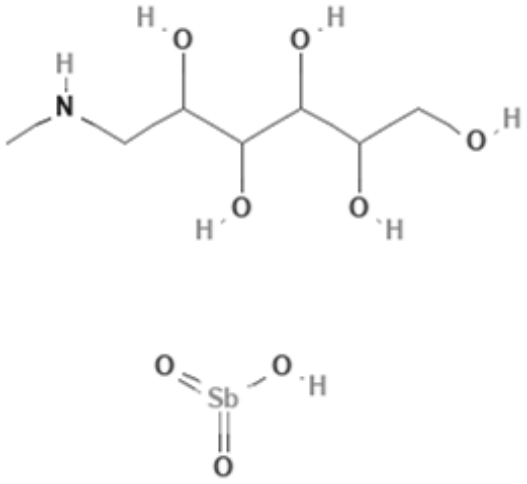
Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 85 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) /mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL.

La formulación podría contener como preservantes al metabisulfito de potasio y sulfito de sodio anhidro.

Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 81 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) /mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL.

La formulación podría contener como preservantes al metabisulfito de potasio y sulfito de sodio anhidro.

Fórmula química: $C_7H_{18}NO_8Sb$



Mecanismo de acción

El antimoniato de meglumina presenta una actividad leishmanicida.

El mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes no está totalmente establecido. Parece que estos no tienen actividad *in vitro per se*. Se transformarían a antimonio trivalente, que sería el responsable de la actividad protozoaria, al inhibir diferentes enzimas del protozoo.

Lo anterior significa que los antimoniales pentavalentes solo son activos después de su reducción a la forma trivalente (Sb+3), la cual inhibe a la reductasa de tripanotión, una enzima fundamental implicada en el manejo del estrés oxidativo de las especies de *Leishmania*; el hecho de que estas especies utilicen tripanotión en vez de glutatión (que es utilizado por las células humanas) podría explicar la actividad específica en contra del parásito por los antimoniales.

La droga actúa sobre los amastigotes de *Leishmania*, inhibiendo la actividad glicolítica y la oxidación de los ácidos grasos a nivel de los glicosomas, acompañándose esto de una reducción neta en la generación de adenosina trifosfato y guanidina trifosfato.

Un aspecto importante de su eficacia proviene de la capacidad que tienen los macrófagos para acumular, concentrar y retener los antimoniales intracelularmente durante al menos tres días, a pesar de su acelerada eliminación renal.

Microbiología

	Leishmaniasis cutánea	Leishmaniasis mucocutánea	Leishmaniasis visceral
Formas clínicas principales	*L. major*[a] *L. tropica*[a] *L. killicki* *L. aethiopica*[a] (forma diseminada. África del Este) *L. mexicana* (forma diseminada. América del Sur) *L. amazonensis* (forma diseminada. América del Sur) *L. braziliensis* *L. peruviana* *L. guyanensis* *L. infantum* *L. shawi* *L. naiffi* *L. lainsoni* *L. donovani*	*L. braziliensis*[a] *L. panamensis* *L. amazonensis* *L. guyanensis*	*L. donovani* *L.infantum/chagasi*[a] *L. tropica*
Inmunodeprimidos (principalmente VIH positivos)	Mismas especies que en no inmunodeprimidos	*L. donovani* *L. infantum* *L. major* *L. guyanensis* *L. amazonensis*	*L. infantum* *L. braziliensis* *L. mexicana* *L. amazonensis*

Algunas especies son características de algún país concreto.
[a] Se han descrito cepas resistentes.

El antimonio inhibiría a las enzimas glucolíticas y la oxidación de los ácidos grasos, con el consiguiente descenso de la fosforilación de ADP a ATP, con lo cual se reduciría la formación de energía, conllevando eventualmente a la muerte del protozoo.

Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia a los antimoniales no está establecido.

Embarazo: Categoría C.

No hay datos respecto al uso del antimoniato de meglumina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción.

A pesar de lo anterior, en el caso de las mujeres embarazadas con leishmaniasis visceral, es obligatorio que la madre reciba tratamiento específico, ya que el peligro para la madre y el feto es grande. En las madres la enfermedad es más grave, incluso mortal, y el feto puede ser abortado, mortinato o tener transmisión vertical de la enfermedad, la cual suele expresarse en su primer año de vida.

En el caso de la leishmaniasis cutánea, al igual que otras enfermedades infecciosas, esta puede ser más notoria en el embarazo, debido a que este disminuye la inmunidad celular de la madre (respuesta Th1); por lo cual pueden presentarse lesiones más protuberantes y ricas en amastigotes. Ante esta situación, pueden presentarse varias formas de respuesta inmunitaria, las cuales atacan tanto a la infección como al feto, o lo protegen, pero promueven la enfermedad. Sin embargo, estas pacientes con leishmaniasis cutánea no suelen presentar lesiones diseminadas ni lesiones mucosas metastásicas. En ellas se ha informado una mayor frecuencia de mortinatos y de parto prematuro. En general, en estas mujeres el feto no tiene riesgo de sufrir la transmisión vertical de la enfermedad. Por esa razón, se ha sugerido que la mujer embarazada con leishmaniasis cutánea no debe recibir tratamiento, porque la enfermedad no entraña riesgo para ella ni para el feto, y porque en el posparto la inmunidad celular materna se recupera de manera espontánea, debido al aumento de la producción de sintetasa de óxido nítrico y de IFN-γ, esenciales para destruir el parásito. Además de que el antimoniato de meglumina se ha asociado con aborto, prematuridad y malformaciones congénitas espinales.

De tal forma, las mujeres embarazadas no deben recibir el tratamiento convencional con antimoniato de meglumina para la leishmaniasis cutánea. Lo que se aconseja es mantener su vigilancia y no administrar tratamiento durante el embarazo; y aunque pueden recibirlo después del parto, no es nada raro que al recuperar su inmunidad celular la leishmaniasis cutánea se cure espontáneamente (30).

Lactancia materna

Se desconoce si el antimoniato de meglumina se excreta en la leche materna; sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos. Por lo tanto, se debe evitar su administración a mujeres en periodo de lactancia.

Farmacocinética

Los antimoniales pentavalentes son eliminados por la orina en dos fases: la primera dura de 2 a 24 horas, en la cual se elimina más del 80 % de la dosis administrada; mientras que la segunda fase tiene una vida media de 76 horas. De esta forma, la administración diaria hace que se alcance un nivel máximo de meseta en los tejidos después de por lo menos siete días.

Absorción: los antimoniales pentavalentes se absorben bien por vía intramuscular (IM). Se registran concentraciones máximas de antimonio de 10 mg/L entre una y dos horas después de una inyección IM de 10 mg/kg de Sb^{+5}, y de 100 mg/L inmediatamente después de la misma dosis administrada por vía intravenosa (IV).

Distribución: el Sb^{+5} se distribuye en el líquido extracelular y es excretado rápidamente en la orina, en forma de antimoniato pentavalente, reduciendo las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se produce en el organismo una ligera acumulación de Sb, que se refleja en un aumento de la concentración sanguínea, unas 24 horas después de la inyección, en comparación con la concentración anterior a la inyección. Esta acumulación no tiende a aumentar con la duración de la terapia, alcanzándose concentraciones de 0,1 a 0,3 mg/mL después de 10 días.

Biotransformación: pequeñas cantidades de antimonio pentavalente se reducen a antimonio trivalente en el hígado. Una pequeña fracción de antimoniales trivalente permanecen en el cuerpo por un lapso medio de tres días. Existe posibilidad de que queden concentraciones residuales.

Eliminación: el medicamento se elimina en forma rápida, pero incompleta, por vía renal. Más de un 80 % se excreta de forma inalterada en la orina, durante las seis horas siguientes a la administración.

Unas horas después de la inyección de antimoniato de meglumina, la concentración de antimonio en la sangre desciende a menos del 10 % de los valores máximos.

Administración

El antimoniato de meglumina inyectable se administra **vía IM e IV (depende del fabricante)**. Las dosis intramusculares se expresan en función de la cantidad equivalente de antimonio pentavalente (Sb^{+5}).

También se ha utilizado como tratamiento local (intralesional) de la inyección, de 1 a 3 mL en la base de la lesión, repetida una o dos veces, a intervalos de uno o dos días si no hay respuesta patente; la OMS recomienda una inyección intralesional de 1 a 5 mL por sesión.

	Vía de administración
Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 85 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) /mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL.	Intramuscular
Antimoniato de meglumina 300 mg/mL (equivalente a 81 mg de antimonio pentavalente (Sb^{+5}) /mL). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL.	Intramuscular o intramuscular e intravenosa

El antimoniato de meglumina se presenta como una solución clara. En ocasiones se pueden observar partículas pequeñas en la solución; en este caso, se debe agitar bien la solución antes de aplicarse. Si la presencia de partículas persiste después de haberse agitado, se debe descartar el producto y no utilizarlo, o bien, valorar el uso de un filtro de 5 micrones o menos.

En el caso de la administración del antimoniato de meglumina por vía IV, no se requiere de una dilución previa (sin embargo, la dosis a administrar podría diluirse en 50 mL de suero glucosado al 5 %). Esta se puede administrar directamente vía IV lenta, a pasar en unos cinco a 10 minutos, o diluida en 120 mL de suero glucosado al 5 %, a pasar en una a dos horas.

En caso de usar vía IV lenta directa, usar una aguja de calibre 23 a 25 y 0,6 a 0,5 mm, con el fin de evitar el riesgo de trombosis subsiguientes.

La inyección IM debe aplicarse profunda en el músculo. Si el volumen de la inyección excede el volumen adecuado para administrar en el paciente, la dosis debe dividirse en dos aplicaciones, una dosis en cada región glútea o muslo.

La administración por vía intramuscular se puede acompañar de dolor local.

Se sugiere la alternancia de los sitios de aplicación, de preferencia en la región glútea.

Las infusiones deben ser suspendidas en caso de presentarse tos o dolor subesternal.

Indicaciones y dosis

Todas las dosis ponderadas en relación con el peso son aplicables tanto en adultos como en niños.

- **Leishmaniasis visceral (kala-azar causada por *Leishmania donovani*, *L. infantum* y *L. chagasi*):** la dosis de antimoniato de meglumina es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día (hasta un máximo de 850 mg de Sb^{+5}), por 28 días. Según la OMS, por 28 días en infección producida por *L. infantum* y por 30 días en infecciones por *L. donovani*. Se debe continuar el tratamiento hasta que no se descubran parásitos en

dos exámenes de pulpa esplénica aspirada, realizados con 14 días de intervalo. A los pacientes que sufran recaídas tras el primer ciclo de tratamiento, se les debe volver a tratar inmediatamente, utilizando las mismas dosis diarias.

- **Leishmaniasis dérmica post-kala-azar:** la dosis de antimoniato de meglumina es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día, por 30 a 60 días.

- **Leishmaniasis cutánea:** esta comprende dos grupos; la variedad del Viejo Mundo, causada por las especies *L. major*, *L. infantum*, *L. aethiopica* y *L. tropica*, y la variedad del Nuevo Mundo, causada por las especies *L. amazonensis*, *L. mexicana*, *L. peruviana*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* y *L. braziliensis*. En las lesiones nodulares precoces son eficaces las inyecciones intralesionales. La infiltración debe ser completa y producir un blanqueamiento total de la base de la lesión. Hay que recurrir al tratamiento sistémico cuando las lesiones están inflamadas, ulceradas o situadas en zonas donde su cicatrización pueda originar invalidez o desfiguración, particularmente cuando hay obstrucción linfática o afectación del cartílago.

  - **Tratamiento local (intralesional):** inyección de 1 a 3 mL en la base de la lesión, repetida una o dos veces a intervalos de uno o dos días, si no hay respuesta patente. La OMS recomienda una inyección intralesional de 1 a 5 mL por sesión, cada tres a siete días (una a cinco infiltraciones) o por 10 a 20 días.

  - **Tratamiento sistémico:** se puede usar si el paciente presenta numerosas lesiones (>4); en caso de desfiguración de la cara o en lesiones complicadas; si el tamaño o la localización de la lesión hace imposible la terapia local o si la terapia local ha sido probada y no se ha obtenido una respuesta terapéutica. La dosis de antimoniato de meglumina es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día (hasta un máximo de 850 mg de Sb^{+5}), por 10 a 20 días. En caso de administrarse vía IV, la dosis se diluye en 50 mL a 120 mL de suero glucosado al 5 %, a pasar en infusión IV en una a dos horas.

- **Leishmaniasis cutánea (*L. braziliensis*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que se cure la lesión, y durante por lo menos cuatro semanas. Las recaídas suelen producirse cuando la dosificación es insuficiente o se interrumpe el tratamiento.

- **Leishmaniasis cutánea difusa (*L. amazonensis, L. aethiopica, L. mexicana*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, durante varios meses, después de haberse producido la mejoría clínica. Mientras no se establezca la inmunidad, pueden producirse recaídas.

- **Leishmaniasis mucocutánea:** la dosis de antimoniato de meglumina es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día, por 30 días.

  - **Contraindicaciones de la terapia local:** lesión en la cara cerca de los ojos; tres lesiones o más; lesiones grandes de más de 3 cm de diámetro; formas esporotricoides; lesión de la articulación; lesiones súper infectadas o lesiones producidas por *L. tropica, L. guyanensis y L. braziliensis.*

  - **Tratamiento sistémico:** inyección IM de 10 a 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que hayan pasado algunos días tras la curación clínica y los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos. Las recaídas son raras.

  - **Leishmaniasis mucocutánea (*L. braziliensis*, *L. panamensis*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos y durante al menos cuatro semanas. En caso de respuesta insuficiente, se deberán administrar de 10 a 15 mg de Sb^{+5}/kg cada 12 horas, durante el mismo tiempo. En los pacientes con recaídas se deberá hacer un nuevo tratamiento, de por lo menos el doble de duración. Un tratamiento exitoso de la leishmaniasis mucocutánea podría inducir a inflamación severa alrededor de las lesiones (podría amenazar la vida si hay compromiso faríngeo y de la tráquea), por lo que se podría requerir de corticosteroides sistémicos.

Dosis en daño renal

En daño renal moderado se podrían incrementar los efectos adversos.

Contraindicado en daño renal severo.

Dosis en daño hepático

En daño hepático de leve a moderado: usar con precaución; hay un gran riesgo de daño hepático y falla hepática.

Contraindicado en daño hepático severo.

Contraindicaciones

Trastornos renales, cardíacos o hepáticos graves, y morbilidades hematológicas o de páncreas.

Precauciones

Durante todo el tratamiento debe haber una alimentación rica en proteínas.

De ser posible, previamente se debe corregir cualquier deficiencia específica, en particular la carencia de hierro.

Siempre que se pueda, se deberá vigilar durante todo el tratamiento el electrocardiograma y las funciones renal y hepática. En caso de observarse alteraciones, se deberá reducir la dosificación.

Valorar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Valorar la dosis en insuficiencia hepática, debido a que se metaboliza en el hígado.

Al inicio del tratamiento podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: reacción febril pasajera acompañada de escalofríos o de sensación de mareo con sudoración, así como tos y vómitos asociados al antimonio. Otras reacciones, poco frecuentes, son: cefaleas, malestar general, disnea, erupción cutánea, edema facial, dolor abdominal, alteraciones de la función hepática (aumento de las transaminasas y la fosfatasa alcalina después de 10 días de tratamiento), alteraciones de la función renal (aumento de la creatinina y la urea) e incremento de los niveles de enzimas digestivas (lipasa, amilasa). En muy raros casos se ha observado pancreatitis. También se ha presentado leucopenia y anemia.

Además, se ha reportado: anorexia, mialgia, rubor, sangrado de nariz o encías, vértigo, anafilaxis, daño renal, neuropatía periférica y dolor subesternal.

Adicionalmente, se podría presentar dolor y trombosis al administrar el medicamento vía IV o dolor en el sitio de la aplicación IM.

Este medicamento contiene sulfitos, que podrían inducir o agravar reacciones alérgicas de tipo anafiláctico.

Con su uso se han observado cambios reversibles en la onda T en un 30 a 60 % de los casos. Se reporta riesgo de prolongación del QTc.

Los cambios en el electrocardiógrafo son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento; los cambios más comunes son la inversión de la onda T, el intervalo QT prolongado y las arritmias. La cardiotoxicidad y muerte repentina son efectos laterales poco comunes. La prolongación del intervalo QT corregido (mayor a 0,5 segundos) señala el probable inicio de arritmias cardíacas serias y potencialmente fatales o muerte. Por tanto, se recomienda monitorizar el trazado del ECG y tener precaución cuando se

utilice antimoniato de meglumina en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, tales como:

- Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Síndrome de QT largo congénito.
- Enfermedad cardíaca (como infarto de miocardio o bradicardia).
- Uso de otros fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT (como los antiarrítmicos de Clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, ciertos macrólidos y antipsicóticos, y otros antiparasitarios).

Se recomienda evitar la administración concomitante de medicamentos con efectos cardiotóxicos (que puedan producir la prolongación del intervalo QT o arritmias graves), hepatotóxicos, pancreotóxicos o neurotóxicos.

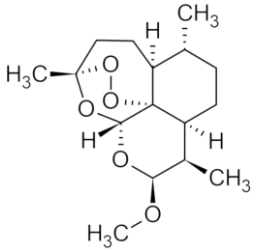
Se ha descrito resistencia en *L. aethiopica*. Por tanto, el antimoniato de meglumina no está recomendado para el tratamiento de leishmaniasis cutánea producida por *L. aethiopica*.

Ante la no respuesta al tratamiento con antimoniales pentavalentes, se recomienda utilizar medicamentos de segunda línea.

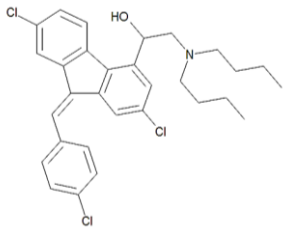
Arteméter y lumefantrina

Arteméter 20 mg y lumefantrina 120 mg. Tableta.

Arteméter



Lumefantrina



Mecanismo de acción

El arteméter y la lumefantrina ejercen su acción antiparasitaria en la vacuola digestiva del parásito productor de la malaria, donde se cree que interfieren en la conversión del grupo hemo, intermedio tóxico producido durante la degradación de la hemoglobina, a hemozoína (o pigmento malárico).

Al parecer, la lumefantrina interfiere en el proceso de polimerización, mientras que el arteméter produce metabolitos reactivos como resultado de la interacción de su puente peróxido con el átomo de hierro del grupo hemo.

Tanto el arteméter como la lumefantrina ejercen una acción secundaria, que comprende la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en el parásito productor de la malaria.

La acción antimalárica de la combinación de lumefantrina y arteméter es superior a la de cada principio activo por separado.

En áreas donde son frecuentes las cepas multirresistentes de *P. falciparum* y en la población residente, las tasas de curación a los 28 días con tratamientos de seis dosis (administradas durante un período de 60 a 96 horas) fueron de 97 % y 95 % para arteméter y lumefantrina, y del 100 % para mefloquina/ artesunato.

Resultados de ensayos clínicos comparativos indican que la fórmula arteméter y lumefantrina elimina los gametocitos en menos de una semana y más rápidamente que los antimaláricos no artemisinínicos (31).

El arteméter y la lumefantrina es activo frente a las formas sanguíneas de *Plasmodium vivax*, pero no es activo frente a los hipnozoítos. Por ello, podría utilizarse un tratamiento secuencial con primaquina para erradicar los hipnozoítos.

Embarazo: categoría C para arteméter y lumefantrina.

No existen datos suficientes sobre la utilización de arteméter y lumefantrina en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos han mostrado toxicidad materna, fetal y embrionaria con arteméter. No se ha observado evidencia de teratogenicidad para la combinación o para los componentes individuales lumefantrina y arteméter, pero los resultados no son concluyentes, ya que no se conoce con certeza la exposición.

Por tanto, el medicamento no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. En etapas más avanzadas del embarazo, solo deberá considerarse este tratamiento si el beneficio esperado para la madre es mayor que el riesgo para el feto.

Lactancia materna

Los datos obtenidos en animales sugieren que lumefantrina y arteméter se excreta en leche materna; sin embargo, no se dispone de datos en humanos. Por lo anterior, esta fórmula no deberá administrarse a mujeres en período de lactancia.

Debido a la prolongada vida media de eliminación de la lumefantrina (cuatro a seis días), se recomienda no reanudar la lactancia hasta al menos una semana después de la administración de la última dosis de lumefantrina y arteméter.

Farmacocinética (32,33)

La caracterización farmacocinética de arteméter y lumefantrina es limitada, ya que además de que no se dispone de una formulación intravenosa, hay gran variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de arteméter y lumefantrina, así como de los parámetros farmacocinéticos derivados (AUC, Cmáx).

En general, las características demográficas, como el sexo y el peso, no parecen tener una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética del medicamento.

Absorción: el arteméter se absorbe con bastante rapidez y alcanza su concentración plasmática máxima aproximadamente dos horas después de su administración. La lumefantrina, por su naturaleza lipofílica, comienza su absorción tras un retardo de hasta dos horas, alcanzando la concentración plasmática máxima entre seis y ocho horas después de la administración de la dosis.

En general, se ha demostrado que los alimentos incrementan la absorción de arteméter y lumefantrina. En un grupo de voluntarios sanos, la biodisponibilidad relativa de arteméter aumentó en más de dos veces y la de lumefantrina alrededor de 16 veces al administrar la tableta tras una comida rica en grasas, con respecto a la biodisponibilidad en ayunas.

La comida también aumenta la absorción de lumefantrina en pacientes con malaria, aunque en menor grado (dos veces menos aproximadamente), debido tal vez al bajo contenido graso de los alimentos ingeridos por los pacientes gravemente enfermos.

Los datos sobre la interacción con alimentos indican que la absorción de lumefantrina en condiciones de ayuno es muy baja. Si se considera el 100 % de absorción después de una comida rica en grasas, la cantidad absorbida en condiciones de ayuno sería inferior al 10 % de la dosis. Por esta razón, se debe instar a los pacientes a que, tan pronto como toleren el alimento, tomen la medicación con una dieta normal.

Distribución: el artémeter y lumefantrina se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas *in vitro* (95,4 % y 99,9 %, respectivamente). La dihidroartemisinina (metabolito activo del arteméter) también se une a las proteínas séricas humanas (47-76 %).

Metabolismo: tanto *in vitro* como *in vivo* el arteméter se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado, con un marcado metabolismo de primer paso. El sistema microsomal hepático humano metaboliza el arteméter predominantemente mediante la isoenzima CYP3A4/5 y, en menor grado, por CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19, transformándolo por desmetilación en el principal metabolito biológicamente activo: la dihidroartemisinina (DHA), la cual posteriormente se convierte en compuestos inactivos. La presencia de DHA también se ha detectado *in vivo* en humanos.

La lumefantrina, por su parte, sufre una N-desbutilación mediada principalmente por la CYP3A4 en el sistema microsomal hepático humano, dando lugar a un metabolito activo (desbutil-lumefantrina), que luego es biotransformado por oxidación y glucuronidación. En estudios *in vivo* con animales (perros y ratas), la glucuronidación ocurre inmediatamente después de la biotransformación oxidativa. En humanos, el perfil cinético del metabolito desbutil-lumefantrina no ha sido aún documentado, aunque su efecto antiparasitario *in vitro* es de cinco a ocho veces superior a la lumefantrina. A las concentraciones plasmáticas terapéuticas, la lumefantrina *in vitro* inhibe significativamente la actividad del CYP2D6.

La relación del AUC arteméter/dihidroartemisinina es de 1,2 tras una dosis única y de 0,3 tras seis dosis administradas durante un período de tres días.

Eliminación: el arteméter y la dihidroarteminisinina se eliminan rápidamente del plasma, con una vida media de eliminación de dos horas. La lumefantrina, por el contrario, se elimina de manera lenta, con una vida media de eliminación terminal de dos a tres días en voluntarios sanos y de cuatro a seis días en pacientes con malaria por *falciparum*.

No se dispone de datos referentes a la excreción urinaria en humanos. En ratas y en perros no se ha detectado arteméter inalterado en heces ni orina, debido a su rápido y elevado metabolismo de primer paso, aunque se han detectado varios metabolitos (no identificados) tanto en heces como en orina. En el caso de la lumefantrina, en ratas y en perros se ha observado que esta se elimina por vía biliar, con excreción fundamentalmente fecal. En estos animales la recuperación cualitativa y cuantitativa de metabolitos en bilis y heces tras la administración oral fue relativamente pequeña, recuperándose la mayor parte de la dosis como precursor.

Administración

El arteméter y lumefantrina se administra vía oral.

Para aumentar la absorción, la tableta debe administrarse con alimentos o bebidas ricas en grasa, como la leche. Si el paciente no tolera el alimento, igual deberá administrarse la tableta, pero puede verse reducida la exposición sistémica.

Los pacientes que presenten vómitos durante la hora siguiente a la administración del medicamento, deben tomar una nueva dosis.

El jugo de toronja debe tomarse con precaución.

La tableta debe triturarse cuando se le administra a niños pequeños o lactantes.

Indicaciones y dosis en pediatría

Tratamiento de la malaria no complicada, causada por *Plasmodium falciparum*, incluyendo las regiones geográficas donde es resistente a cloroquina.

Dosis vía oral:

- **Infantes ≥2 meses, niños y adolescentes ≤16 años:**
  - **5 a <15 kg:** una tableta a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, una tableta dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: seis tabletas).
  - **15 a <25 kg:** dos tabletas a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, dos tabletas dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: 12 tabletas).
  - **25 a <35 kg:** tres tabletas a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, tres tabletas dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: 18 tabletas).
  - **≥35 kg:** cuatro tabletas a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, cuatro tabletas dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: 24 tabletas).
- **Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor**
  - **25 a <35 kg:** tres tabletas a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, tres tabletas dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: 18 tabletas).
  - **≥35 kg:** cuatro tabletas a las cero horas y a las ocho horas en el día 1. Luego, cuatro tabletas dos veces al día en el día 2 y en el día 3 (total de tabletas por curso de tratamiento: 24 tabletas).

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis en daño renal leve o moderado.

Usar con precaución en daño renal severo.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis en daño hepático leve o moderado.

Usar con precaución en daño hepático severo.

Precauciones

Este medicamento puede producir sueño, vértigos o debilidad. Aconsejar al paciente que si nota alguno de estos síntomas, no conduzca o utilice herramientas o maquinaria.

También se pueden presentar los siguientes efectos adversos: palpitaciones, cefalea, sensación de mareo con náuseas y vómitos, náuseas persistentes, tos, dolor abdominal, dolor en las articulaciones o en los músculos, pérdida de apetito, insomnio, contracciones musculares involuntarias (como espasmos rápidos), trastornos del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QTc), cansancio inusual o debilidad (signo de problemas hepáticos), diarrea, entumecimiento u hormigueo de manos y pies, y erupción en la piel.

Reacción alérgica: erupción cutánea, hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta, con dificultad para tragar o respirar.

Se recomienda precaución al administrar arteméter y lumefantrina a pacientes que estén tomando drogas de las que se conoce que prolongan el intervalo QT, tales como:

- Antiarrítmicos de las clases IA y III.
- Neurolépticos.
- Agentes antidepresivos.
- Ciertos antibióticos, incluyendo agentes de los siguientes grupos: macrólidos, fluoroquinolonas.
- Imidazol y agentes antifúngicos triazólicos.
- Algunos antihistamínicos no sedantes (como terfenadina y astemizol).
- Cisaprida.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Pacientes con malaria complicada.

Pacientes en tratamiento con alguna droga inhibidora de la enzima citocromo CYP3A4 (por ejemplo: eritromicina, ketoconazol, itraconazol, cimetidina e inhibidores de la proteasa VIH).

Pacientes en tratamiento con algún fármaco metabolizado por la enzima citocromo CYP2D6 (por ejemplo: flecainida, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).

Pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita o con prolongación congénita del intervalo QTc en el electrocardiograma.

Pacientes que reciben otras drogas, o que presenten alguna enfermedad, que se sabe que prolongue el intervalo QTc.

Pacientes con enfermedad cardíaca previa.

Artesunato

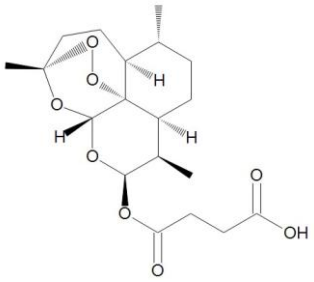
Artesunato 60 mg. Polvo cristalino para inyección. Frasco ampolla.

Con:

A. Solvente (para la reconstitución): 1 ampolla con 1 mL de solución para inyección de bicarbonato de sodio 5 % (50 mg/mL).

B. Diluente (para la dilución del reconstituido): 1 ampolla con 5 mL de solución para inyección de cloruro de sodio 0,9 % (9 mg/mL).

No contiene preservantes.



Mecanismo de acción

El artesunato es un antimalárico indicado para el tratamiento inicial de la malaria severa en adultos y en pacientes pediátricos. Es un derivado de artemisinina, encontrada en *Artemisia annua*, una hierba que ha sido tradicionalmente utilizada en China para el tratamiento de la malaria.

El tratamiento con artesunato siempre es seguido por un curso completo de un antimalárico oral apropiado.

La limitación que presenta el artesunato es que no trata las formas en el estadio del hipnozoíto hepático de *Plasmodium* y, por lo tanto, podría no prevenir las recaídas de malaria debida al *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*.

El artesunato es rápidamente metabolizado a un metabolito activo (dihidroartemisinina -DHA-), por la acción de las esterasas y el CYP2A6. El artesunato y el DHA contienen un puente de endoperóxido que es activado por el hierro del hem, conllevando a estrés oxidativo, inhibición de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, cambios ultraestructurales y disminución en el crecimiento y la supervivencia del parásito.

Tanto el artesunato como el DHA son activos contra las formas asexuales del *Plasmodium* y elimina la parasitemia entre 48 y 72 horas.

Embarazo: categoría X.

Con base en estudios en animales, el artesunato podría causar daño fetal. No obstante, la administración de este fármaco para el tratamiento de la malaria severa podría salvar la vida de la mujer embarazada y del feto. El tratamiento no debe retrasarse debido a la condición de embarazo de la paciente.

Lactancia materna

El DHA, que es un metabolito del artesunato, está presente en la leche materna. Por esa razón, se debe revalorar el beneficio de la alimentación materna en madres amamantando, y los potenciales efectos adversos sobre el infante que está siendo amamantado.

Farmacocinética

Parámetros farmacocinéticos	Artesunato	Dihidroartemisinina (DHA) (metabolito)
$C_{máx}$ (µg/mL)	3,3 (1,0-164)	3,1 (1,7-9,5)
AUC (µg-h/mL)	0,7 (0,3-111,3)	3,5 (2,2-6,3)
Distribución		
Volumen de distribución (L)	68,5 (0,2-818)	59,7 (26-117)
Unión a proteína	~93 %	~93 %
Eliminación		
Vida media (h)	0,3 (0,1-1,8)	1,3 (0,9-2,9)
Depuración (L/h)	180 (1-652)	32,3 (16-55)

Metabolismo *in vitro*		
Vía primaria	Esterasas sanguíneas	Glucuronidación
Metabolito	Dihidroartemisinina (DHA)	α-DHA-β -glucurónido
Excreción		
Orina	Desconocido	Desconocido

Administración

El artesunato se administra vía intravenosa en bolo lento, a pasar en uno a dos minutos (NO ADMINISTRAR EL ARTESUNATO VÍA INFUSIÓN INTRAVENOSA).

Además, se administra vía intramuscular, preferiblemente en el muslo anterior. Se recomienda dividir el volumen e inyectar en ambos muslos.

Preparación para la administración intramuscular

Reconstitución: agregar el solvente (solución de bicarbonato de sodio 5 %) al frasco ampolla que contiene el polvo cristalino; agitar por dos a tres minutos y esperar hasta que se disuelva por completo. La solución debe ser totalmente clara.

Dilución: insertar la aguja en el frasco ampolla, para extraer el gas, y agregar 2 mL del diluente (solución de cloruro de sodio 0,9 %) a la solución reconstituida, conllevando a una solución final de 20 mg de artesunato por mililitro (volumen total de 3 mL (60 mg) en el frasco ampolla).

Extraer del frasco ampolla el volumen correspondiente a la dosis e inyectar vía intramuscular lenta.

Descartar cualquier sobrante o si la solución no es utilizada dentro del lapso máximo de una hora a partir de su preparación.

Debido a la inestabilidad de las soluciones acuosas de la solución reconstituida, esta última debe utilizarse en un lapso máximo de una hora a partir de su preparación.

NO USAR AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN PARA LA RECONSTITUCIÓN O PARA LA DILUCIÓN.

Preparación para la administración intravenosa

Reconstitución: agregar el solvente (solución de bicarbonato de sodio 5 %) al frasco ampolla que contiene el polvo cristalino; agitar por dos a tres minutos y esperar hasta que se disuelva por completo. La solución debe ser totalmente clara.

Dilución: insertar la aguja en el frasco ampolla, para extraer el gas, y agregar 5 mL del diluente (solución de cloruro de sodio 0,9 %) a la solución reconstituida, conllevando a una solución final de 10 mg de artesunato por mililitro (volumen total de 6 mL (60 mg) en el frasco ampolla).

Extraer del frasco ampolla el volumen correspondiente a la dosis e inyectar vía intravenosa en bolo lento, a una velocidad de 3 a 4 mL por minuto (uno a dos minutos).

Descartar cualquier sobrante o si la solución no es utilizada dentro del lapso máximo de una hora a partir de su preparación.

Debido a la inestabilidad de las soluciones acuosas de la solución reconstituida, esta última debe utilizarse en un lapso máximo de una hora a partir de su preparación.

NO USAR AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN PARA LA RECONSTITUCIÓN O PARA LA DILUCIÓN.

Indicaciones y dosis en pediatría

El artesunato se usa en el tratamiento contra el *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, en especial contra los parásitos resistentes a la cloroquina.

También se utiliza en el tratamiento inicial de la malaria severa, en cuyo caso debe ser seguido por un curso completo de tratamiento con un régimen antimalárico oral.

Niños con peso <20 kg: 3 mg/kg por dosis de artesunato a las 0, 12, 24* y 48* horas

Niños y adolescentes con peso ≥20 kg: 2,4 mg/kg por dosis de artesunato a las 0, 12, 24 y 48 horas

* después de la dosis inicial.

Peso del paciente	Dosis de artesunato (2,4 mg/kg por dosis) Día 1		Dosis de artesunato (2,4 mg/kg por dosis) Día 2	Dosis de artesunato (2,4 mg/kg por dosis) Día 3
	0 horas	12 horas (después de la dosis inicial)	24 horas (después de la dosis inicial)	48 horas (después de la dosis inicial)
≤10 kg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
10-25 kg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
26-50 kg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
51-75 kg	180 mg	180 mg	180 mg	180 mg
76-100 kg	240 mg	240 mg	240 mg	240 mg

Artesunato vía intravenosa

Concentración en el frasco ampolla con la solución diluida: 10 mg/mL.

Ejemplo: peso de infante: 8 kg.

Dosis: 3,0 mg/kg = 3,0 mg x 8,0 kg = 24 mg de artesunato.

24 mg de artesunato es equivalente a un volumen de 2,4 mL; este se redondea a 3 mL.

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≤20 kg)	
6 a 7 kg	20 mg	2 mL
8 a 10 kg	30 mg	3 mL
11 a 13 kg	40 mg	4 mL
14 a 16 kg	50 mg	5 mL
17 a 20 kg	60 mg	6 mL

Concentración en el frasco ampolla con la solución diluida: 10 mg/mL.

Ejemplo: peso de niño: 26 kg.

Dosis: 2,4 mg/kg = 2,4 mg x 26 kg = 62,4 mg de artesunato.

62,4 mg de artesunato es equivalente a un volumen de 6,24 mL; este se redondea a 7 mL.

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≥20 kg)	
20 a 25 kg	60 mg	6 mL
26 a 29 kg	70 mg	7 mL
30 a 33 kg	80 mg	8 mL
34 a 37 kg	90 mg	9 mL
38 a 41 kg	100 mg	10 mL
42 a 45 kg	110 mg	11 mL
46 a 50 kg	120 mg	12 mL
51 a 54 kg	130 mg	13 mL
55 a 58 kg	140 mg	14 mL
59 a 62 kg	150 mg	15 mL
63 a 66 kg	160 mg	16 mL
67 a 70 kg	170 mg	17 mL
71 a 75 kg	180 mg	18 mL
76 a 79 kg	190 mg	19 mL
80 a 83 kg	200 mg	20 mL

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≥20 kg)	
84 a 87 kg	210 mg	21 mL
88 a 91 kg	220 mg	22 mL
92 a 95 kg	230 mg	23 mL
96 a 100 kg	240 mg	24 mL

Artesunato vía intramuscular

Concentración en el frasco ampolla con la solución diluida: 20 mg/mL.

Ejemplo: peso de infante: 8 kg.

Dosis: 3,0 mg/kg = 3,0 mg x 8,0 kg = 24 mg de artesunato.

24 mg de artesunato es equivalente a un volumen de 1,2 mL; este se redondea a 2 mL.

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≤20 kg)	
6 a 7 kg	20 mg	1 mL
8 a 10 kg	30 mg	2 mL
11 a 13 kg	40 mg	2 mL
14 a 16 kg	50 mg	3 mL
17 a 20 kg	60 mg	3 mL

Concentración en el frasco ampolla con la solución diluida: 20 mg/mL.

Ejemplo: peso de niño: 26 kg.

Dosis: 2,4 mg/kg = 2,4 mg x 26 kg = 62,4 mg de artesunato.

62,4 mg de artesunato es equivalente a un volumen de 3,12 mL, el mismo se redondea a 4 mL.

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≥20 kg)	
20 a 25 kg	60 mg	3 mL
26 a 29 kg	70 mg	4 mL
30 a 33 kg	80 mg	4 mL
34 a 37 kg	90 mg	5 mL

Peso	Dosis de artesunato (en niños con peso ≥20 kg)	
38 a 41 kg	100 mg	5 mL
42 a 45 kg	110 mg	6 mL
46 a 50 kg	120 mg	6 mL
51 a 54 kg	130 mg	7 mL
55 a 58 kg	140 mg	7 mL
59 a 62 kg	150 mg	8 mL
63 a 66 kg	160 mg	8 mL
67 a 70 kg	170 mg	9 mL
71 a 75 kg	180 mg	9 mL
76 a 79 kg	190 mg	10 mL
80 a 83 kg	200 mg	10 mL
84 a 87 kg	210 mg	11 mL
88 a 91 kg	220 mg	11 mL
92 a 95 kg	230 mg	12 mL
96 a 100 kg	240 mg	12 mL

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Las reacciones adversas más comunes son: insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, hemoglobinuria e ictericia.

Tener precaución en aquellos pacientes que además están en tratamiento con inductores fuertes del UGT (UDP-glucuronosiltransferasa), como carbamazepina y fenitoína.

Se debe observar al paciente por una reacción severa de hipersensibilidad al artesunato, como una anafilaxis.

Se han reportado casos de hemólisis severa postratamiento, requiriendo el paciente de transfusiones. Monitorear a los pacientes por cuatro semanas después del tratamiento, por evidencia de anemia hemolítica.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Peso del paciente	Dosis de artesunato Vía IV lento e IM lento (2,4 mg/kg por dosis) Día 1		Dosis de artesunato Vía IV lento e IM lento (2,4 mg/kg por dosis) Día 2	Dosis de artesunato Vía IV lento e IM lento (2,4 mg/kg por dosis) Día 3
	0 horas	12 horas (después de la dosis inicial)	24 horas (después de la dosis inicial)	48 horas (después de la dosis inicial)
26-50 kg	120 mg	120 mg	120 mg	120 mg
51-75 kg	180 mg	180 mg	180 mg	180 mg
76-100 kg	240 mg	240 mg	240 mg	240 mg

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Las reacciones adversas más comunes son: insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, hemoglobinuria e ictericia.

Tener precaución en aquellos pacientes que además están en tratamiento con inductores fuertes del UGT (UDP-glucuronosiltransferasa), como carbamazepina y fenitoína.

Se debe observar al paciente por una reacción severa de hipersensibilidad al artesunato, como una anafilaxis.

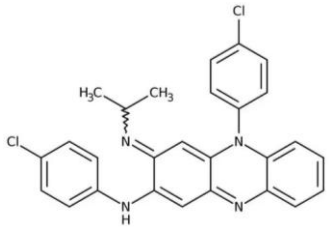
Se han reportado casos de hemólisis severa postratamiento, requiriendo el paciente de transfusiones. Monitorear a los pacientes por cuatro semanas después del tratamiento, por evidencia de anemia hemolítica.

Clofazimina

Clofazimina 50 mg. Tableta recubierta.

Clofazimina 50 mg. Cápsula.

La clofazimina no debe usarse sola para el tratamiento de la lepra, debido a la resistencia.



Mecanismo de acción

La clofazimina es un fármaco antimicobacteriano, con acción bactericida lenta frente al *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen). Se une principalmente al ADN micobacterial e inhibe el crecimiento. Además, ejerce propiedades antiinflamatorias en el tratamiento de reacciones del eritema nodoso leproso.

La actividad antimicobacteriana de la clofazimina se postuló a través de su actividad dirigida a la membrana, incluyendo la cadena respiratoria bacteriana y transportadores de iones. El ciclo redox intracelular que involucra oxidación de la clofazimina reducida, conlleva a la generación de especies oxígeno reactivas antimicrobianas (ROS) y peróxido de hidrógeno-superóxido (H_2O_2). Por otro lado, la interacción de la clofazimina con los fosfolípidos de membrana resulta en la generación de lisofosfolípidos antimicrobianos, lo cual promueve la disfunción de la membrana, resultando en interferencia con la captación de potasio. Ambos mecanismos resultan en interferencia con el metabolismo de energía celular, por una disrupción de la producción de ATP.

La actividad antiinflamatoria, por otra parte, se da a través de la inhibición de la activación del linfocito T y la proliferación de células T, que se produce tras promover la liberación de ROS y prostaglandinas de las series E, en especial la PGE2 de neutrófilos y monocitos.

Mecanismo de resistencia

La clofazimina no muestra resistencia cruzada con dapsona o rifampicina.

Embarazo: categoría C.

Lactancia materna

La clofazimina se excreta en la leche materna y puede ocasionar decoloración reversible de la piel de los lactantes.

Farmacocinética

Absorción: la absorción es variable (de 45 a 62 %) en pacientes leprosos tras su administración oral. El tiempo para alcanzar la concentración pico plasmática (Tmáx promedio) disminuye de 12 horas a ocho horas en condiciones de alimentación respecto al estado en ayunas.

Distribución: esta depende del tamaño de partícula; desaparece rápidamente en el flujo sanguíneo y comienza a depositarse en los tejidos del cuerpo donde se libera o distribuye de manera lenta. Es muy lipófila; se deposita principalmente en el tejido adiposo y en las células del sistema reticuloendotelial, siendo absorbida por los macrófagos en todo el cuerpo. También se distribuye en las glándulas adrenales, los ganglios linfáticos mesentéricos, la grasa subcutánea, el hígado, la bilis, la vesícula biliar, el bazo, el intestino delgado, los músculos, el hueso y la piel.

La clofazimina se une a las lipoproteínas alfa y primariamente a las lipoproteínas beta en la sangre; esta unión ha sido saturable a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 10 µg/mL. No se une a la gammaglobulina ni a la albúmina.

Eliminación: la vida media de eliminación de la clofazimina es de alrededor de 25 días (rango: de 6,5 a 160 días) después de dosis repetidas de 50 o 100 mg de clofazimina en pacientes leprosos.

En general, alcanza una concentración sérica media de 0,7 a 1 µg/mL tras dosis diarias de 100 y 300 mg, respectivamente.

Metabolismo: la información sobre el metabolismo es limitada. Tres metabolitos de clofazimina fueron encontrados en la orina siguiente a dosis orales repetidas de clofazimina.

Excreción: la eliminación puede ser renal; después de una dosis única de 300 mg se excretan en la orina cantidades insignificantes (de 0,01 a 0,41 %) de clofazimina inalterada y metabolitos en un plazo de 24 h. También puede ser eliminada por vía fecal/biliar; después de una dosis única, aproximadamente entre 11 y 60 % se excreta en las heces en un plazo de tres días y a través del esputo, sebo y sudor en pequeñas cantidades. Además, puede ser excretada en la leche materna.

Administración

La clofazimina se administra por vía oral.

La administración del fármaco con alimentos incrementa su absorción.

Como es un esquema de tratamiento triasociado con rifampicina y dapsona, los tres medicamentos deben darse juntos.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosificación debe hacerse con cuidado, valorando cada caso en forma individual.

Consultar el protocolo establecido.

Dosis vía oral

- **Lepra:** para el tratamiento de la lepra multibacilar (en combinación con dapsona y rifampicina):
  - **Niños <10 años:**

Tratamiento de lepra multibacilar

Una vez al mes (28 días): día 1

– 1 cápsula de rifampicina (300 mg) por mes

– 2 cápsulas o 2 tabletas recubiertas de clofazimina (50 mg x 2) por mes

y

– 1 cápsula o tableta recubierta de clofazimina (50 mg) dos veces por semana

– 25 mg por día de dapsona

Total curso: 12 meses

  - **Niños de 10 años a 14 años:**

Tratamiento de lepra multibacilar

Una vez al mes (28 días): día 1

– 450 mg de rifampicina por mes

– 3 cápsulas o 3 tabletas recubiertas de clofazimina (50 mg x 3) por mes

y

– 1 cápsula o tableta recubierta de clofazimina (50 mg) día de por medio

– 1 cápsula o 1 tableta recubierta de 50 mg de dapsona por día

Total curso: 12 meses

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosificación en el adulto mayor debe hacerse con cuidado, valorando cada caso en forma individual.

Dosis vía oral:

- **Lepra:** para el tratamiento de la lepra multibacilar, la OMS recomienda en adultos (50-70 kg) la rifampicina 600 mg y la clofazimina 300 mg; ambos medicamentos dados una vez al mes junto con clofazimina 50 mg y dapsona 100 mg, ambos dados una vez al día. El tratamiento es continuado por 12 meses.

Tratamiento de lepra multibacilar (adultos con 50 a 70 kg):

Una vez al mes (28 días): día 1

– 2 cápsulas de rifampicina (300 mg x 2)

– 6 cápsulas o tabletas recubiertas de clofazimina (50 mg x 6)

-

Una vez al día: días 1-28

– 1 cápsula o tableta recubierta de clofazimina (50 mg)

– 1 tableta de dapsona (100 mg)

Total curso: 12 meses

En general, la OMS recomienda la administración supervisada de algunas dosis de drogas incluidas en el régimen (por ejemplo, dosis una vez al mes).

El régimen de 12 meses es adecuado para la mayoría de los pacientes con lepra multibacilar. En aquellos pacientes con esta enfermedad y con un alto índice bacteriológico que no muestren mejoría de la lepra (con evidencia de empeoramiento) tras completar el tratamiento inicial de 12 meses, la OMS recomienda una terapia adicional por otros 12 meses.

Si un paciente con lepra multibacilar experimenta severos efectos adversos relacionados con la dapsona, podría descontinuarse la droga del régimen y continuar la terapia con rifampicina y clofazimina, en las dosis usualmente recomendadas.

Se debe valorar si se da seguimiento por hasta cinco años.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Tener precaución en pacientes con daño hepático.

La clofazimina raramente se ha asociado con hepatitis.

Precauciones

La clofazimina debe usarse con extrema precaución en pacientes con historia de problemas GI, debido a que puede causar infarto esplénico, obstrucción GI o de íleo, sangrado GI, dolor abdominal, enteritis, diarrea y, en caso severos, muerte. La clofazimina puede además causar heces oscuras, negras o alquitranadas, que podrían ser malinterpretadas como hemorragia GI.

La clofazimina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática. En raras ocasiones, este medicamento ha causado hepatitis e ictericia.

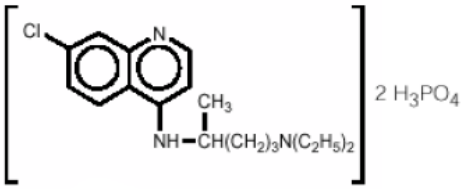
La clofazimina tiene propiedades colorantes, por lo que la mayoría de las secreciones corporales (saliva, lágrimas, orina, heces, esputo), e incluso la piel y el borde de las pestañas, podrían cambiar su color a rosa, rojo, amarillo o marrón negruzco durante la terapia; este color debe desaparecer después de suspender el tratamiento, aunque puede tomar un largo tiempo. Se le debe explicar previamente al paciente esta situación, para que cumpla con la adherencia al tratamiento en forma estricta. Tener cuidado en los pacientes que usan lentes de contacto.

La clofazimina es fotosensible, por lo que se debe evitar asolearse; en caso de hacerlo, se debe emplear bloqueador solar.

Se puede presentar depresión o ideas suicidas.

Cloroquina

Cloroquina base 150 mg (equivalente a aproximadamente 250 mg de fosfato de cloroquina). Tableta.



Mecanismo de acción (34,35)

La cloroquina es un agente antimalárico, que puede inhibir ciertas enzimas. Su efecto, al menos en parte, es debido a su interacción con el ADN. Sin embargo, el mecanismo de la acción plasmocida de la cloroquina no se conoce aún en su totalidad.

Después de la digestión de la hemoglobina (Hb), el grupo hemo es liberado como ferriprotoporfirina, la cual induce la hemólisis de los eritrocitos. La ferriprotoporfirina es detoxificada por el parásito a través de la conversión de esta a hemozoína, un producto no tóxico para el parásito. La cloroquina se une a la ferriprotoporfirina IX, para formar el complejo ferriprotoporfirina-cloroquina, el cual resulta tóxico para la célula parasitaria, y por demora en el secuestro de ferriprotoporfirina, la cloroquina puede permitirle tanto a la ferriprotoporfirina como al complejo formado entre ellas ejercer efectos tóxicos. El complejo ferriprotoporfirina-cloroquina promueve fuertemente la peroxidación de los fosfolípidos anclados a la membrana, que puede sugerir una ruta alterna para provocar la destrucción del parásito.

Se ha documentado que el tratamiento con cloroquina reduce la actividad de la enzima hemo-polimerasa de *P. falciparum* en un 80 %, siendo responsable de la transformación de los productos de degradación de la Hb, evitando, en consecuencia, su transformación a hemozoína. Si no ocurre polimerización, no hay hemozoína y el hemo se acumula, aumentando la toxicidad para el parásito, lo que le produce finalmente su muerte.

Por otra parte, la cloroquina es una base débil que se acumula en los compartimentos lisosómicos del parásito, provocando un aumento del pH de la vacuola alimentaria e inhibiendo las proteasas que intervienen en la degradación de la Hb.

En general, la cloroquina es activa contra las formas eritrocíticas de *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y cepas de *Plasmodium falciparum* sensibles. Ejerce actividad contra gametocitos de las especies de *Plasmodium vivax*, *P. ovale* y *P. malariae,* pero no contra los gametocitos de *P. falciparum*. Es inactiva contra las formas tisulares latentes de *Plasmodium vivax* o *P. ovale*, no eliminando las infecciones por dichas especies. Por el contrario, es altamente eficaz en la profilaxis y en la cura de la infección por *P. malariae* y cepas sensibles de *P. falciparum* que aún subsisten en Suramérica y en el Medio Oriente. No es efectiva contra las formas exoeritrocíticas del parasito.

Mecanismo de resistencia

La resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina es amplia. También se ha reportado resistencia de *P. vivax*.

Embarazo: categoría C.

La cloroquina y sus metabolitos cruzan la placenta y pueden ser detectados en la sangre, en el cordón y en la orina del neonato.

La infección de malaria en la mujer embarazada podría ser más severa que en la mujer no embarazada y tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por tanto, a las mujeres embarazadas y a las mujeres en etapa fértil se les debe aconsejar que eviten viajar a las áreas endémicas de malaria.

La cloroquina se recomienda para el tratamiento de la mujer embarazada por malaria no complicada en regiones sensibles a la cloroquina por *P. vivax* y *P. ovale*.

Lactancia materna

La cloroquina y su metabolito pueden ser detectados en la leche materna.

Farmacocinética

Absorción: tras su administración por vía oral, la cloroquina se absorbe rápida y completamente, y se distribuye en los tejidos a distintas concentraciones. En sangre, las concentraciones máximas se alcanzan al cabo de tres horas.

Distribución: su volumen de distribución es amplio. En sangre total, la mayor parte de la cloroquina está ligada a los elementos celulares. La fracción plasmática se encuentra ligada a las proteínas en 50-60 %. A

lo largo del tratamiento, la cloroquina se va acumulando en los órganos. Las concentraciones en corazón, pulmón, riñón e hígado son del orden de más de 10 veces la concentración plasmática, mientras que la concentración en las células parenquimatosas y pigmentadas son de 100 a 500 veces, e incluso hasta 1.000 veces, la concentración plasmática, respectivamente.

Para la profilaxis del paludismo, las concentraciones plasmáticas de la cloroquina deben ser superiores a 9,6 g/L (<30 nmol/L), es decir, de aproximadamente 12,8-32 g/L.

El tratamiento del paludismo requiere concentraciones de 96-192 g/L.

Metabolismo: la metabolización de la cloroquina se produce en el hígado, siendo el principal metabolito la monodesetilcloroquina, la cual se excreta por la bilis y por los riñones. La monodesetilcloroquina tiene todavía cierta actividad antipalúdica.

Excreción: la excreción del fármaco de los compartimentos profundos es lenta. La semivida estimada en un sistema multicompartimental es de 30 a 60 días.

La vida media es de tres a cinco días.

Un 40 a 70 % de la cloroquina se elimina inalterada por vía renal.

Administración

El fosfato de cloroquina se administra por vía oral.

Los efectos adversos gastrointestinales (GI) de la cloroquina podrían ser minimizados si el medicamento se ingiere junto con comida.

El uso de antiácidos y ampicilina podría disminuir la absorción de la cloroquina (permitir un intervalo de cuatro horas entre estas drogas y la cloroquina).

La cimetidina podría aumentar los efectos tóxicos de la cloroquina.

Podría elevar los niveles séricos de la ciclosporina.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de fosfato de cloroquina se expresa en términos de cloroquina. Cada 100 mg de fosfato de cloroquina es equivalente a 60 mg de cloroquina.

La dosis de cloroquina en pediatría debe basarse en el peso corporal.

Tratamiento de la malaria

Prevención de malaria en áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina

Para la supresión o quimioprofilaxis de la malaria en viajeros a áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, la profilaxis con la cloroquina se inicia, en general, una a dos semanas previo a entrar al área de malaria y se debe continuar de cuatro a ocho semanas después de dejar el área. La cloroquina se da una vez a la semana y debe administrarse el mismo día de la semana (por ejemplo, si se toma el martes, debe continuarse tomando una vez a la semana el martes). La dosis usual de cloroquina en pediatría es de 5 mg/kg una vez a la semana. La dosis no debe exceder de 300 mg por día, independiente del peso. Si la profilaxis con cloroquina no se inicia en las dos semanas previas a la entrada al área de malaria, se recomienda que los niños reciban una dosis de carga de 10 mg/kg de cloroquina, dividida en dos dosis

iguales, con un intervalo de seis horas entre cada dosis. Continuar luego a la semana siguiente con el régimen usual.

Debido a que la cloroquina no puede prevenir los ataques primarios retardados o recaída de malaria por *Plasmodium vivax o Plasmodium ovale*, la primaquina está indicada en conjunto con la cloroquina, para obtener una cura radical de la malaria causada por estas especies.

Malaria no complicada producida por *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium knowlesi*

Dosis recomendada de los siguientes medicamentos antimaláricos en infantes ≥6 meses, niños y adolescentes (la dosis nunca debe exceder la dosis de adultos):

1. **Fosfato de cloroquina más fosfato de primaquina, vía oral:**

   a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 kg a 60 kg) en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 kg a 60 kg) al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg (300 mg para paciente que pesa >50 kg a 60 kg) al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

   b. **Fosfato de primaquina:** 0,25 mg de primaquina base/kg (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día, por 14 días.

      En pacientes >6 meses de edad, niños y adolescentes con deficiencia de leve a moderada de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa): usar una dosis de 0,75 mg base/kg una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 30 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 14
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	---
Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día

En situaciones excepcionales, donde no se cumpla el tratamiento supervisado y se requiera mantener una adherencia estricta al tratamiento, se da un esquema de tratamiento de siete días.

En caso de vómito en la primera hora de haber tomado la dosis, se debe repetir el tratamiento con el fosfato de cloroquina y el fosfato de primaquina.

El fosfato de primaquina está contraindicado en pacientes con deficiencia severa de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa).

Los pacientes que reciben el fosfato de primaquina deben ser instruidos sobre el beneficio de recibir este medicamento, y mantener en ellos un monitoreo sobre antecedentes de hemólisis (dolor de espalda, orina oscura, ictericia, fiebre, mareos, falta de aliento).

El fosfato de primaquina está contraindicado en el embarazo, en menores de seis meses de edad y durante los seis meses de lactancia posteriores al parto.

2. Fosfato de cloroquina más fosfato de primaquina, vía oral:

a. Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg (300 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

b. Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral cada día, por siete días (dosis total de 3,5 mg de primaquina base/kg).

En pacientes con deficiencia de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) de leve a moderada: usar una dosis de 0,75 mg base/kg una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 30 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 7
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	---
Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral

Dosis recomendada de las siguientes drogas antimaláricas en <u>infantes <6 meses,</u> en malaria no complicada por *Plasmodium vivax* (la dosis nunca debe exceder la dosis de adultos):

1. Fosfato de cloroquina, vía oral:

a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Tratamiento supresor una vez a la semana, hasta los seis meses
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral

En caso de vómito en la primera hora de haber tomado la dosis, se debe repetir el tratamiento con el fosfato de cloroquina y el fosfato de primaquina.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis de fosfato de cloroquina se expresa en términos de cloroquina. Cada 100 mg de fosfato de cloroquina es equivalente a 60 mg de cloroquina.

Tratamiento de la malaria

Prevención de malaria en áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina

Para la supresión o quimioprofilaxis de malaria en viajeros a áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, la profilaxis con la cloroquina se inicia, en general, una a dos semanas previo a entrar al área de malaria y se debe continuar de cuatro a ocho semanas después de dejar el área. La cloroquina se da una vez a la semana y debe administrarse el mismo día de la semana (por ejemplo, si se toma el martes, debe continuarse tomando una vez a la semana el martes). La dosis usual de cloroquina base en adultos es de 300 mg una vez a la semana. La dosis de cloroquina no debe exceder de 300 mg por día. Si la profilaxis con cloroquina no se inicia en las dos semanas previas a la entrada al área de malaria, se recomienda que los adultos reciban una dosis de carga de 600 mg de cloroquina, dividida en dos dosis iguales, con un intervalo de seis horas entre cada dosis. Continuar luego a la semana siguiente con el régimen usual.

Debido a que la cloroquina no puede prevenir los ataques primarios retardados o recaída de malaria por *Plasmodium vivax o Plasmodium ovale*, la primaquina está indicada en conjunto con la cloroquina, para obtener una cura radical de la malaria causada por estas especies.

1. Fosfato de cloroquina más fosfato de primaquina, vía oral:

a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) vía oral al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg (300 mg para paciente que pesa >50 a 60 kg) al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

b. Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día, por 14 días.

En pacientes con deficiencia de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) de leve a moderada: usar una dosis de 0,75 mg base/kg una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 30 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 14
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	---
Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día	Fosfato de primaquina: 0,25 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día

En pacientes que pesan ≥70 kg, a una dosis total de 3,5 mg de primaquina base/kg.

En situaciones excepcionales, donde no se cumpla el tratamiento supervisado y se requiera mantener una adherencia estricta al tratamiento, se da un esquema de tratamiento de siete días.

En caso de vómito en la primera hora de haber tomado la dosis, se debe repetir el tratamiento con el fosfato de cloroquina y el fosfato de primaquina.

El fosfato de primaquina está contraindicado en pacientes con deficiencia severa de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa).

Los pacientes que reciben el fosfato de primaquina deben ser instruidos sobre el beneficio de recibir este medicamento, y mantener en ellos un monitoreo sobre antecedentes de hemólisis (dolor de espalda, orina oscura, ictericia, fiebre, mareos, falta de aliento).

El fosfato de primaquina está contraindicado en el embarazo, en menores de seis meses de edad y durante los seis meses de lactancia posteriores al parto.

2. Fosfato de cloroquina más fosfato de primaquina, vía oral:

a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa 60 kg) en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg (600 mg para paciente que pesa 60 kg) al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg (300 mg para paciente que pesa 60 kg) al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

b. **Fosfato de primaquina:** 0,5 mg de primaquina base/kg cada día, por siete días (total 3,5 mg de primaquina base/kg).

En pacientes con deficiencia de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) de leve a moderada: usar una dosis de 0,75 mg base/kg una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 30 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 7
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	---
Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral	Fosfato de primaquina: 0,5 mg de primaquina base/kg vía oral

Dosis recomendada de las siguientes drogas antimaláricas en <u>mujeres embarazadas o en lactancia</u>, en malaria no complicada por *Plasmodium vivax*:

1. Fosfato de cloroquina, vía oral:

a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg en forma inmediata, seguida de 10 mg de cloroquina base/kg al segundo día y 5 mg de cloroquina base/kg al tercer día. Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Tratamiento supresor una vez a la semana (Posterior al tratamiento inicial hasta el parto y seis meses de lactancia)
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base/kg vía oral en forma inmediata	10 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral

En caso de recaídas en malaria por el *Plasmodium vivax* o por *Plasmodium falciparum,* consultar los protocolos establecidos.

Ajuste de la dosis en daño renal

- Depuración de creatinina <10 mL/minuto: administrar el 50 % de la dosis.

Es removido en forma mínima por hemodiálisis.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Precauciones

Reportar cualquier disturbio visual, debilidad muscular o dificultad en la audición.

El medicamento podría causar reacciones de fotosensibilidad (la exposición a la luz solar podría producir severas quemaduras de sol, brotes en la piel, rojez o picazón).

Usar con precaución en enfermedad hepática preexistente, daño auditivo, convulsiones, deficiencia de la G6PD, psoriasis o porfiria o con el uso de drogas hepatotóxicas concomitantes.

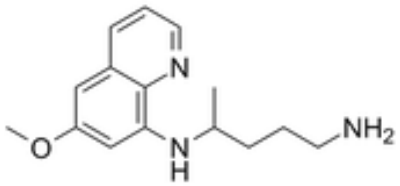
Podría causar náuseas y vómitos, alteraciones en el ECG, intervalo QT prolongado, cambios en la retina y en la córnea (opacidad de la córnea reversible), visión borrosa, cefaleas, confusión, debilidad del músculo esquelético, aumento de las enzimas hepáticas, despigmentación del cabello, síndrome de Steven-Johnson y reacciones anafilácticas.

La cloroquina podría precipitar un ataque severo de la psoriasis en pacientes con psoriasis. Además, podría exacerbar la porfiria en pacientes con porfiria.

Primaquina

Primaquina base 5 mg (equivalente a aproximadamente 8,76 mg de fosfato de primaquina). Tableta.

Primaquina base 15 mg (equivalente a aproximadamente 26,3 mg de fosfato de primaquina). Tableta.



Mecanismo de acción

La primaquina es un esquizonticida tisular para todas las especies de *Plasmodium* (tiene un efecto mínimo en formas sanguíneas). Es un agente activo contra los estadios exoeritrocíticos de *P. ovale* y *P. vivax*; además, es activo contra los estadios primarios exoeritrocíticos de *P. falciparum* y los gametocitos de *Plasmodium*.

Interrumpe la acción en las mitocondrias y se une al ADN.

La primaquina puede transformarse en una especie electrófila, que actúa como mediador de óxido-reducción (REDOX) y que interfiere con la función antioxidante de la ubiquinona y la ubiquinona reducida en el transporte de electrones en el parásito, inhibiendo así la síntesis de poliaminas, lo que genera un ambiente oxidativo, que altera el potencial de membrana, inhibiendo el intercambio iónico y produciendo la muerte del parásito.

La primaquina debe administrarse con un esquizonticida eritrocítico, como la cloroquina, para evitar la resistencia al fármaco.

Embarazo: categoría C.

La primaquina está contraindicada en las mujeres embarazadas.

Las mujeres sexualmente activas deben tener una prueba de embarazo previo al uso de la primaquina.

Las mujeres en etapa reproductiva deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con la primaquina y hasta las próximas menstruaciones siguientes a la suspensión de la primaquina.

Los hombres y las mujeres con potencial reproductivo deben usar condones durante el tratamiento con primaquina y por tres meses después de que el tratamiento es suspendido.

La infección de malaria en la mujer embarazada podría ser más severa que en la mujer no embarazada y tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por tanto, a las mujeres embarazadas y a las mujeres en etapa fértil se les debe aconsejar que eviten viajar a las áreas endémicas de malaria.

Se debe revisar el uso de otros antimaláricos.

Lactancia materna

Se desconoce si la primaquina se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el infante en etapa de lactancia materna, se recomienda suspender la lactancia materna o valorar suspender el uso de la primaquina, tomando en cuenta la importancia de que la madre reciba el tratamiento con primaquina. Si el tratamiento con primaquina es necesario, la madre y el infante deben ser analizados por deficiencia de la G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa); en este caso, podría utilizarse en la madre y el infante con lactancia materna con niveles y concentraciones normales de G6PD.

Farmacocinética

La primaquina se absorbe fácilmente en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan una a tres horas después de la toma de la dosis y a partir de ese momento se disminuyen rápidamente, con una vida media de eliminación de 3,7 a 9,6 horas. Se distribuye ampliamente por los tejidos del organismo. Se metaboliza de manera rápida en el hígado (su principal metabolito es la carboxiprimaquina) y una pequeña cantidad de fármaco inalterado se excreta por la orina. La carboxiprimaquina se acumula en el plasma tras sucesivas administraciones.

Administración

El fosfato de primaquina se administra vía oral, una vez al día, como una dosis única, a la misma hora cada día.

Se recomienda administrar la droga con alimentos, para disminuir las náuseas y el dolor abdominal.

La dosis de primaquina no debe exceder la dosis usual del adulto.

Es importante considerar la prueba de laboratorio por deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa previo a comenzar el tratamiento con la primaquina.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis de fosfato de cloroquina se expresa en términos de cloroquina. Cada 100 mg de fosfato de cloroquina es equivalente a 60 mg de cloroquina.

Tratamiento de la malaria

Prevención de malaria en áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina

Para la supresión o quimioprofilaxis de malaria en viajeros a áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, la profilaxis con la cloroquina se inicia, en general, una a dos semanas previo a entrar al área de malaria y se debe continuar de cuatro a ocho semanas después de dejar el área. La cloroquina se da una vez a la semana y debe administrarse el mismo día de la semana (por ejemplo, si se toma el martes, debe continuarse tomando una vez a la semana el martes). La dosis usual de cloroquina base en adultos es de 300 mg una vez a la semana. La dosis de cloroquina no debe exceder de 300 mg por día. Si la profilaxis con cloroquina no se inicia en las dos semanas previas a la entrada al área de malaria, se recomienda que los adultos reciban una dosis de carga de 600 mg de cloroquina, dividida en dos dosis iguales, con un intervalo de seis horas entre cada dosis. Continuar luego a la semana siguiente con el régimen usual.

Debido a que la cloroquina no puede prevenir los ataques primarios retardados o recaída de malaria por *Plasmodium vivax o Plasmodium ovale*, la primaquina está indicada en conjunto con la cloroquina, para obtener una cura radical de la malaria causada por estas especies.

Malaria no complicada producida por *Plasmodium vivax o Plasmodium ovale*

1. **Fosfato de cloroquina y fosfato de primaquina, vía oral:**

    a. **Fosfato de cloroquina:** 600 mg de cloroquina base en forma inmediata, seguida de 300 mg de cloroquina base a las seis horas, 24 horas (segundo día) y 48 horas (tercer día). Dosis total de tratamiento: 1.500 mg de cloroquina base.

    b. **Fosfato de primaquina:** 15 mg de primaquina base cada día, por 14 días. En pacientes con deficiencia de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) usar una dosis de 45 mg base (no exceder de 45 mg de primaquina base) una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 45 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 14
Fosfato de cloroquina: 600 mg de cloroquina base vía oral en forma inmediata, seguida de 300 mg de cloroquina base vía oral a las seis horas.	300 mg de cloroquina base vía oral	300 mg de cloroquina base vía oral	---

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 14
Fosfato de primaquina: 15 mg de primaquina base vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	15 mg de primaquina base vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	15 mg de primaquina base vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	15 mg de primaquina base vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.

Indicaciones y dosis en pediatría

Tratamiento de la malaria

Malaria no complicada producida por *Plasmodium vivax o Plasmodium ovale*

Dosis recomendada en pediatría de las siguientes drogas antimaláricas (nunca debe exceder la dosis de adultos):

1. **Fosfato de cloroquina más fosfato de primaquina, vía oral:**

   a. **Fosfato de cloroquina:** 10 mg de cloroquina base/kg en forma inmediata, seguida de 5 mg de cloroquina base/kg a las 6 horas, 24 horas (segundo día) y 48 horas (tercer día). Dosis total de tratamiento: 25 mg/kg.

   b. **Fosfato de primaquina:** 0,3 mg de primaquina base/kg cada día (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día), por 14 días. En pacientes con deficiencia de la G6PD (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) usar una dosis de 0,9 mg base/kg una vez a la semana, por ocho semanas. No exceder de 45 mg de primaquina base por semana.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Del día 4 al día 14
Fosfato de cloroquina: 10 mg de cloroquina base vía oral en forma inmediata, seguida de 5 mg de cloroquina base/kg vía oral a las seis horas.	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	5 mg de cloroquina base/kg vía oral	---
Fosfato de primaquina: 0,3 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	Fosfato de primaquina: 0,3 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	Fosfato de primaquina: 0,3 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.	Fosfato de primaquina: 0,3 mg de primaquina base/kg vía oral (dosis máxima de 15 mg de primaquina base por día) cada día.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar el 50 % de la dosis.

Es removido en forma mínima por hemodiálisis.

Dosis en daño hepático

No se requiere de un ajuste en la dosis.

Precauciones

Podría causar cefalea, disturbios visuales, náuseas, vómitos y calambres abdominales.

Reportar cualquier disturbio visual, debilidad muscular o dificultad en la audición.

El medicamento podría causar reacciones de fotosensibilidad (la exposición a la luz solar podría producir severas quemaduras de sol, brotes en la piel, rojez o picazón).

La primaquina está contraindicada en granulocitopenia y supresión de la médula ósea.

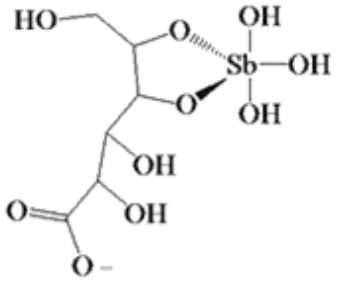
Evitar su uso con quinacrina y otras drogas que tienen un potencial de causar hemólisis o una supresión de la médula ósea.

Usar con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD o de NADH-metahemoglobina reductasa, por aumento del riesgo de anemia hemolítica y leucopenia, respectivamente.

Podría causar prolongación del intervalo QT; monitorear el ECG en pacientes con enfermedad cardíaca, síndrome de QT largo, una historia de arritmia ventricular, hipocalemia no corregida y/o hipomagnesemia o bradicardia (<50 latidos por minuto) y durante la administración concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT.

Estibogluconato

Estibogluconato sódico 300 mg/mL (equivalente a 100 mg de antimonio pentavalente (Sb+5) /mL)). Solución inyectable. Contiene preservante. Ampolla con 5 mL.



Mecanismo de acción

El estibogluconato de sodio presenta una actividad leishmanicida.

El mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes no está totalmente establecido.

Parece que los antimoniales pentavalentes no tienen actividad *in vitro per se*. Se transforman a antimonio trivalente, que sería el responsable de la actividad protozoaria, al inhibir diferentes enzimas del protozoo. De tal manera, los antimoniales pentavalentes solo son activos después de su reducción a la forma trivalente (Sb+3). Esta forma inhibe a la reductasa de tripanotión, una enzima fundamental implicada en el manejo del estrés oxidativo de las especies de *Leishmania*; el hecho de que estas especies utilicen tripanotión en vez de glutatión (que es utilizado por las células humanas) puede explicar la actividad específica en contra del parásito por los antimoniales. La droga actúa sobre los amastigotes de *Leishmania*, inhibiendo la actividad glicolítica y la oxidación de los ácidos grasos a nivel de los glicosomas, acompañándose esto de una reducción neta en la generación de adenosina trifosfato y de guanidina trifosfato. Un aspecto importante de su eficacia procede de la capacidad de los macrófagos para acumular, concentrar y retener los antimoniales intracelularmente durante al menos tres días, a pesar de su acelerada eliminación renal.

Microbiología

	Leishmaniasis cutánea	**Leishmaniasis mucocutánea**	**Leishmaniasis visceral**
Formas clínicas principales	*L. major*[a] *L. tropica*[a] *L. killicki* *L. aethiopica*[a] (forma diseminada. África del Este) *L. mexicana* (forma diseminada. América del Sur) *L. amazonensis* (forma diseminada. América del Sur) *L. braziliensis* *L. peruviana* *L. guyanensis* *L. infantum* *L. shawi* *L. naiffi* *L. lainsoni* *L. donovani*	*L. braziliensis*[a] *L. panamensis* *L. amazonensis* *L. guyanensis*	*L. donovani* *L.infantum/chagasi*[a] *L. tropica*
Inmunodeprimido (principalmente VIH positivos)	Mismas especies que en no inmunodeprimidos	*L. donovani* *L. infantum* *L. major* *L. guyanensis* *L. amazonensis*	*L. infantum* *L. braziliensis* *L. mexicana* *L. amazonensis*

Algunas especies son características de un país en concreto.
[a] Se han descrito cepas resistentes.

El antimonio inhibiría a las enzimas glucolíticas y la oxidación de los ácidos grasos, con el consiguiente descenso de la fosforilación de ADP a ATP, lo cual reduciría la formación de energía y, eventualmente, podría conducir a la muerte del protozoo.

La reducción en la síntesis del ATP y GTP contribuye a una síntesis macromolecular disminuida.

El estibogluconato de sodio inhibe directamente a la topoisomerasa I del ADN, conllevando a la inhibición de la replicación del ADN y la transcripción.

Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia a los antimoniales no está aún establecido.

Embarazo: categoría C.

No hay datos respecto al uso en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción.

A pesar de lo anterior, en el caso de las mujeres embarazadas con leishmaniasis visceral, es obligatorio que la madre reciba tratamiento específico, ya que el peligro para la madre y el feto es grande. En las madres la enfermedad es más grave, incluso mortal, y el feto puede ser abortado, mortinato o tener transmisión vertical de la enfermedad, la cual suele expresarse en su primer año de vida.

En el caso de la leishmaniasis cutánea, al igual que otras enfermedades infecciosas, esta puede ser más notoria en el embarazo, debido a que este disminuye la inmunidad celular de la madre (respuesta Th1); por lo cual pueden presentarse lesiones más protuberantes y ricas en amastigotes. Ante esta situación, pueden presentarse varias formas de respuesta inmunitaria, las cuales atacan tanto a la infección como al feto, o lo protegen, pero promueven la enfermedad. Sin embargo, estas pacientes con leishmaniasis cutánea no suelen presentar lesiones diseminadas ni lesiones mucosas metastásicas. En ellas se ha informado una mayor frecuencia de mortinatos y de parto prematuro. En general, en estas mujeres el feto no tiene riesgo de sufrir la transmisión vertical de la enfermedad. Por esa razón, se ha sugerido que la mujer embarazada con leishmaniasis cutánea no debe recibir tratamiento, porque la enfermedad no entraña riesgo para ella ni para el feto, y porque en el posparto la inmunidad celular materna se recupera de manera espontánea, debido al aumento de la producción de sintetasa de óxido nítrico y de IFN-γ, esenciales para destruir el parásito. Además de que el estibogluconato de sodio se ha asociado con aborto, prematuridad y malformaciones congénitas espinales.

De tal forma, las mujeres embarazadas no deben recibir el tratamiento convencional con estibogluconato de sodio para la leishmaniasis cutánea, porque este medicamento puede ser teratógeno y abortivo. Lo que se aconseja es mantener su vigilancia y no administrar tratamiento durante el embarazo; y aunque pueden recibirlo después del parto, no es raro que al recuperar su inmunidad celular la leishmaniasis cutánea se cure espontáneamente (30).

En resumen, el estibogluconato de sodio no se recomienda durante el embarazo para la leishmaniasis cutánea, salvo que el médico considere que el beneficio supera al riesgo potencial; sin embargo, en el caso de la leishmaniasis visceral, por la mortalidad que conlleva, esta debe tratarse siempre sin demora.

Lactancia materna

Se desconoce si el estibogluconato de sodio se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos. Por lo tanto, se debe evitar la administración a mujeres en periodo de lactancia.

Farmacocinética

Los antimoniales pentavalentes se eliminan por la orina en dos fases: la primera dura aproximadamente de 2 a 24 horas y en esta se elimina más del 80 % de la dosis administrada; mientras que la segunda tiene una vida media de 76 horas. De tal forma, la administración diaria hace que se alcance un nivel máximo de meseta en los tejidos después de por lo menos siete días.

Absorción: los antimoniales pentavalentes se absorben bien por vía intramuscular.

Se registran concentraciones máximas de antimonio de 10 mg/L entre una y dos horas después de una inyección intramuscular de 10 mg/kg de Sb^{+5}, y de 100 mg/L inmediatamente después de la misma dosis administrada por vía intravenosa.

Distribución: el Sb^{+5} se distribuye en el líquido extracelular y es excretado rápidamente en la orina, en forma de antimoniato pentavalente, disminuyendo las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se produce en el organismo una ligera acumulación de Sb, que se refleja en un aumento de la concentración sanguínea, unas 24 horas después de la inyección, en comparación con la concentración anterior a la inyección. Esta acumulación no tiende a incrementarse con la duración de la terapia, alcanzándose concentraciones de 0,1 a 0,3 mg/mL después de 10 días.

Biotransformación: pequeñas cantidades de antimonio pentavalente se reducen a antimonio trivalente en el hígado. Una pequeña fracción de antimoniales trivalente permanecen en el cuerpo por un lapso medio de tres días. Existe la posibilidad de que queden concentraciones residuales.

Eliminación: tras la inyección de estibogluconato sódico se excreta Sb+5 en la orina, descendiendo la concentración de antimonio en la sangre unas horas después de la inyección a menos del 10 % de los valores máximos.

El medicamento se elimina en forma rápida, pero incompleta, por vía renal. Más de un 80 % se excreta de manera inalterada en la orina, durante las seis horas siguientes a la administración.

Administración

El estibogluconato sódico inyectable se administra vía IM. Las dosis intramusculares se expresan en función de la cantidad equivalente de antimonio pentavalente (Sb^{5+}).

También se ha utilizado como tratamiento local de la inyección (intralesional), de 1 a 3 mL en la base de la lesión, repetida una o dos veces, a intervalos de uno o dos días si no hay respuesta patente. La OMS recomienda una inyección intralesional de 1 a 5 mL por sesión.

El estibogluconato sódico se presenta como una solución clara. En ciertas ocasiones se pueden observar partículas pequeñas en la solución; en este caso, se debe agitar bien la solución antes de aplicarse. Si la presencia de partículas persiste después de haberse agitado, se debe descartar el producto y no utilizarlo, o bien, valorar el uso de un filtro de 5 micrones o menos.

La inyección IM debe aplicarse profunda en el músculo; si el volumen de la inyección excede el volumen adecuado para administrar en el paciente, la dosis se debe dividir en dos aplicaciones, una dosis en cada región glútea o muslo.

Indicaciones y dosis

Todas las dosis ponderadas en relación con el peso son aplicables tanto en adultos como en niños.

- **Leishmaniasis visceral (kala-azar causada por *Leishmania donovani, L. infantum* y *L. chagasi*):** la dosis del estibogluconato sódico es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día (hasta un máximo de 850 mg de Sb^{+5}), por 28 días. Según la OMS, por 28 días en infección producida por *L. infantum* y por 30 días en infecciones por *L. donovani*. Hay que proseguir el tratamiento hasta que no se descubran parásitos en dos exámenes de pulpa esplénica aspirada, realizados con 14 días de intervalo. A los pacientes que sufran recaídas tras el primer ciclo de tratamiento, se les debe volver a tratar inmediatamente, utilizando las mismas dosis diarias.

- **Leishmaniasis dérmica post-kala-azar:** la dosis del estibogluconato sódico es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día, por 30 a 60 días.

- **Leishmaniasis cutánea:** esta comprende dos grupos; la variedad del Viejo Mundo, causada por las especies *L. major, L. infantum, L. aethiopica* y *L. tropica,* y la variedad del Nuevo Mundo, causada por las especies *L. amazonensis, L. mexicana, L. peruviana, L. guyanensis, L. panamensis* y *L. braziliensis*. En las lesiones nodulares precoces son eficaces las inyecciones intralesionales. La infiltración debe ser completa y producir un blanqueamiento total de la base de la lesión. Se debe recurrir al tratamiento sistémico cuando las lesiones están inflamadas, ulceradas o situadas en zonas donde su cicatrización pueda originar invalidez o desfiguración, particularmente cuando hay obstrucción linfática o afectación del cartílago.

    - **Tratamiento local (intralesional):** inyección de 1 a 3 mL en la base de la lesión, repetida una o dos veces a intervalos de uno o dos días, si no hay respuesta patente. La OMS recomienda una inyección intralesional de 1 a 5 mL por sesión, cada tres a siete días (una a cinco infiltraciones) o por 10 a 20 días.

    - **Tratamiento sistémico:** el tratamiento sistémico vía IM se puede usar si el paciente presenta numerosas lesiones (por ejemplo, >4); en caso de desfiguración de la cara o lesiones complicadas; si el tamaño o localización de la lesión hace imposible la terapia local o si la terapia local ha sido probada y no se ha tenido una respuesta terapéutica. La dosis del estibogluconato sódico es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día (hasta un máximo de 850 mg de Sb^{+5} considerando el peso), por 10 a 20 días.

- **Leishmaniasis cutánea (*L. braziliensis*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que se cure la lesión, y durante por lo menos cuatro semanas. Las recaídas suelen producirse cuando la dosificación es insuficiente o se interrumpe el tratamiento.

- **Leishmaniasis cutánea difusa (*L. amazonensis, L. aethiopica, L. mexicana*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, durante varios meses, después de haberse producido la mejoría clínica. Mientras no se establezca la inmunidad pueden producirse recaídas.

- **Leishmaniasis mucocutánea:** la dosis del estibogluconato sódico es de 20 mg Sb^{+5}/kg al día, por 30 días.

    - **Contraindicaciones de la terapia local:** lesión en la cara cerca de los ojos; tres lesiones o más; lesiones grandes de más de 3 cm de diámetro; formas esporotricoides; lesión de la articulación; lesiones superinfectadas o lesiones producidas por *L. tropica, L. guyanensis y L. braziliensis.*

    - **Tratamiento sistémico:** inyección IM de 10 a 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que hayan pasado algunos días tras la curación clínica y los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos. Las recaídas son raras.

    - **Leishmaniasis mucocutánea (*L. braziliensis, L. panamensis*):** inyección IM de 20 mg de Sb^{+5}/kg al día, hasta que los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos y durante por lo menos cuatro semanas. En caso de respuesta insuficiente, administrar de 10 a 15 mg de Sb^{+5}/kg cada 12 horas, durante el mismo tiempo. En los pacientes con recaídas se deberá hacer un nuevo tratamiento de por lo menos el doble de duración. Un tratamiento exitoso de la leishmaniasis mucocutánea podría inducir a inflamación severa alrededor de las lesiones (podría amenazar la vida si hay compromiso faríngeo y de la tráquea); podría requerir de corticosteroides sistémicos.

Dosis en daño renal

En daño renal moderado se podrían incrementar los efectos adversos.

En daño renal severo está contraindicado.

Dosis en daño hepático

Usar con precaución en daño hepático de leve a moderado; hay gran riesgo de daño hepático y falla hepática.

Contraindicaciones

Trastornos renales, cardíacos o hepáticos graves, morbilidades hematológicas o de páncreas.

Precauciones

Durante todo el tratamiento debe haber una alimentación rica en proteínas.

De ser posible, corregir previamente cualquier deficiencia específica, en particular la carencia de hierro.

Siempre que se pueda, se deberá vigilar durante todo el tratamiento el electrocardiograma y las funciones renal y hepática. En caso de observarse alteraciones, se deberá reducir la dosificación.

Valorar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Valorar la dosis en insuficiencia hepática, debido a que se metaboliza en el hígado.

En los primeros 10 días se han presentado cefaleas, fatiga, lipasa/amilasa elevada y pancreatitis clínica. Después de 10 días se ha observado elevación en las transaminasas y en la fosfatasa alcalina.

Otros efectos adversos reportados son: anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, malestar general, mialgia, rubor, sangrado de nariz o encías, vértigo, fiebre, sudoración, brotes, anafilaxis, dolor y trombosis al administrar vía IV, dolor en el sitio de aplicación IM, daño renal, neuropatía periférica, dolor subesternal y tos.

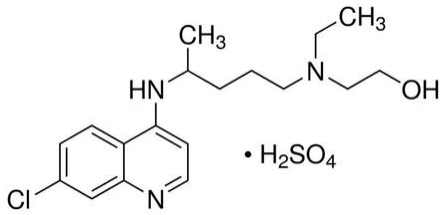
Con su uso se han observado cambios reversibles en la onda T en un 30 a 60 % de los casos. Se reporta riesgo de prolongación del QTc.

Los cambios en el electrocardiógrafo son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento; los cambios más comunes son la inversión de la onda T, el intervalo QT prolongado y arritmias. La cardiotoxicidad y muerte repentina son efectos laterales poco comunes. La prolongación del intervalo QT corregido (mayor a 0,5 segundos) señala el probable inicio de arritmias cardíacas serias y potencialmente fatales o muerte.

Hidroxicloroquina

Hidroxicloroquina base 310 mg (equivalente a 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina). Tableta recubierta.

Hidroxicloroquina base 155 mg (equivalente a 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina).



Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual la hidroxicloroquina presenta una actividad contra el *Plasmodium* no es bien conocido.

La hidroxicloroquina, como la cloroquina, es una base débil y podría ejercer su efecto al concentrarse en las vesículas ácidas del parásito y por la inhibición de la polimerización del hemo. Esto puede además inhibir ciertas enzimas, por su interacción con el ADN.

La hidroxicloroquina es activa contra las formas eritrocíticas de cepas sensibles a la cloroquina de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax*, y no es activa contra las formas de gametocitos y exoeritrocíticas, incluyendo el estadio hipnozoito (*P. vivax* y *P. ovale*) de los parásitos *Plasmodium*.

El mecanismo de la hidroxicloroquina sobre los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores es aún desconocido.

Embarazo: categoría C.

La hidroxicloroquina atraviesa la placenta. Sin embargo, para uso profiláctico de la malaria (a las dosis recomendadas) no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal (36).

En ratas embarazadas que recibieron dosis grandes de cloroquina se reportan muertes embrionarias y malformaciones de anoftalmia y microftalmia en la descendencia.

Lactancia materna

Se debe tener precaución en mujeres que están amamantando y tomando la hidroxicloroquina, ya que esta se excreta en la leche materna, y es conocido que los infantes son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

Farmacocinética

Absorción: el factor de biodisponibilidad promedio es de aproximadamente 74 %.

Las concentraciones séricas pico promedio de una dosis de 200 mg de hidroxicloroquina en hombres sanos es de 129,6 ng/mL, las cuales se alcanzan en 3,26 horas.

Tras la administración oral crónica de la hidroxicloroquina, se ha reportado una vida media de absorción de tres a cuatro horas y una vida media de eliminación de 40 a 50 días. La vida media larga puede ser atribuida a una captación tisular extensiva, más que a una excreción disminuida.

Metabolismo y excreción: la hidroxicloroquina se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por vía renal.

La dosis de 200 mg de hidroxicloroquina tiene una vida media de 537 horas (22,4 días).

Siguiente a la administración oral crónica de la hidroxicloroquina, se han reportado niveles significativos de tres metabolitos: desetilhidroxicloroquina, desetilcloroquina y bidesetilhidroxicloroquina, siendo el principal metabolito el desetilhidroxicloroquina

Los niveles urinarios de hidroxicloroquina se han detectado después de tres meses, con alrededor del 10 % de la dosis excretada como la droga original.

Administración

Se recomienda administrar la hidroxicloroquina con alimentos o leche, con el fin de disminuir el malestar GI.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis del sulfato de hidroxicloroquina se expresa en términos de hidroxicloroquina.

En el caso del tratamiento de la malaria, la dosis de hidroxicloroquina se calcula en términos de la base, es decir, 310 mg.

En el caso del tratamiento de la artritis reumatoide juvenil o del lupus eritematoso, la dosis de la hidroxicloroquina se calcula en términos del sulfato; es decir, 400 mg.

Nota:

Es importante revisar siempre si la dosis se expresa en términos de la base o de la sal.

Dosis vía oral:

- **Prevención de la malaria en áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, en infantes, niños y adolescentes:** si la hidroxicloroquina se utiliza como una alternativa a la cloroquina para la prevención de la malaria en los viajeros a áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, la profilaxis con la hidroxicloroquina debe iniciarse una a dos semanas previo a entrar al área con malaria, y debe continuarse por cuatro a ocho semanas después de dejar el área. La droga se da una vez a la semana y debe administrarse el mismo día de la semana (por ejemplo, si se inicia un jueves, debe seguirse tomando cada jueves de la semana). Para la prevención de la malaria, la dosis usual en pediatría es de 5 mg/kg una vez a la semana. La dosis pediátrica de hidroxicloroquina no debe exceder de 310 mg por día, sin importar el peso del niño. Si la terapia con hidroxicloroquina no se inicia previo a la entrada en la zona de malaria, se recomienda que los niños reciban una dosis de carga de 10 mg/kg, dada en dos dosis igualmente divididas, con un intervalo entre cada dosis de seis horas y continuar con la dosis usual establecida en las semanas siguientes. Debido a que la hidroxicloroquina no puede prevenir ataques primarios retardados o recaída de malaria por *P. ovale* o por *P. vivax,* la profilaxis terminal con el fosfato de primaquina debe iniciarse inmediatamente o durante las dos últimas semanas de terminada la profilaxis con hidroxicloroquina, si la exposición ocurrió en áreas donde el *P. ovale* o el *P. vivax* son endémicos.

- **Tratamiento de la malaria susceptible a cloroquina no complicada, en infantes, niños y adolescentes:** en el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. malariae, P. ovale*, *P. vivax* susceptible a cloroquina o *P. falciparum* susceptible a cloroquina, el esquema de dosificación de hidroxicloroquina en niños consiste en una dosis inicial de 10 mg/kg, seguida por dosis de 5 mg/kg a las seis, 24 y 48 horas después de la dosis inicial. Debido a que la cloroquina no puede prevenir la recaída de la malaria por *P. ovale* o por *P. vivax*, se recomienda tomar la primaquina junto con la hidroxicloroquina, para obtener una cura radical de la malaria causada por estas especies.

Limitaciones en el uso de la hidroxicloroquina en la malaria
• No está recomendada para el tratamiento de la malaria complicada. • No es efectivo contra las cepas resistentes de especies de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina o a la hidroxicloroquina. • No se recomienda para uso profiláctico de la malaria en áreas geográficas donde hay resistencia a la cloroquina.

Limitaciones en el uso de la hidroxicloroquina en la malaria
• No previene las recaídas de *P. vivax* o de *P. ovale,* debido a que no es activo contra las formas de hipnozoíto de estos parásitos. Para la cura radical de *P. vivax* o de *P. ovale* se requiere una terapia concomitante con un compuesto 8-aminoquinolina.

- **Tratamiento de la artritis reumatoide juvenil y del lupus eritematoso:** se recomienda la dosis de 3 a 5 mg/kg por día (se calcula en términos del sulfato), una vez al día o dividida cada 12 horas, a un máximo de 400 mg por día (como sulfato), no excediendo la dosis de 7 mg/kg por día (calculada como sulfato).

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis del sulfato de hidroxicloroquina se expresa en términos de hidroxicloroquina base.

En el caso del tratamiento de la malaria, la dosis de hidroxicloroquina se calcula en términos de la base; es decir, 310 mg.

En el caso del tratamiento de la artritis reumatoide o del lupus eritematoso, la dosis de hidroxicloroquina se calcula en términos del sulfato; es decir, 400 mg.

Nota:

Es importante revisar siempre si la dosis se expresa en términos de la base o de la sal.

Dosis vía oral:

- **Prevención de la malaria en áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina:** si se utiliza la hidroxicloroquina como una alternativa a la cloroquina para la prevención de la malaria en los viajeros a áreas sin *Plasmodium* resistente a la cloroquina, la profilaxis con la hidroxicloroquina debe iniciarse una a dos semanas previo a entrar al área con malaria, y debe continuarse por cuatro a ocho semanas después de dejar el área. La droga se da una vez a la semana y debe administrarse el mismo día de la semana (por ejemplo, si se inicia un jueves, debe seguirse tomando cada jueves de la semana). Para la prevención de la malaria, la dosis usual de hidroxicloroquina base en adultos es de 310 mg una vez a la semana. Si la terapia con hidroxicloroquina no se inicia previo a la entrada en la zona de malaria, se recomienda que los adultos reciban una dosis de carga de 620 mg, dada en dos dosis igualmente divididas, con un intervalo entre cada dosis de seis horas, y continuar con la dosis usual establecida por ocho semanas. Debido a que la hidroxicloroquina no puede prevenir ataques primarios retardados o recaída de malaria por *P. ovale* o por *P. vivax,* la profilaxis terminal con el fosfato de primaquina debe iniciarse inmediatamente o durante las dos últimas semanas de terminada la profilaxis con hidroxicloroquina, si la exposición ocurrió en áreas donde el *P. ovale* o el *P. vivax* son endémicos.

- **Tratamiento de la malaria susceptible a cloroquina no complicada:** en el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* susceptible a cloroquina o *P. falciparum* susceptible a cloroquina, el esquema de dosificación de hidroxicloroquina base en adultos consiste en una dosis inicial de 620 mg, seguida por dosis de 310 mg a las seis, 24 y 48 horas después de la dosis inicial. Debido a que la cloroquina no puede prevenir la recaída de malaria por *P. ovale* o por *P. vivax*, se recomienda tomar la primaquina junto con la hidroxicloroquina, para obtener una cura radical de la malaria causada por estas especies.

- **Tratamiento de la artritis reumatoide:** dosis inicial de 400 a 600 mg por día (se calcula en términos del sulfato), tomada con leche o con alimentos. Aumentar la dosis en forma gradual hasta alcanzar un nivel de respuesta óptima. Usualmente, después de cuatro a 12 semanas la dosis debe reducirse a la mitad, para mantener una dosis de 200 a 400 mg por día, una vez al día o dividida dos veces al día.

- **Tratamiento del lupus eritematoso:** 400 mg (se calcula en términos del sulfato) cada día o dos veces al día, por varias semanas o meses, dependiendo de la respuesta. Para una terapia prolongada de mantenimiento, se utiliza una dosis de 200 a 400 mg por día, una vez al día o dividida dos veces al día.

- **Porfiria cutánea tardía:** 100 mg dos veces a la semana. Continuar hasta que los niveles de porfirina sean normales por al menos un mes.

- **Fiebre Q crónica (dosis se calcula en términos del sulfato):**

    - **Endocarditis o infección vascular:** 200 mg cada ocho horas en combinación con doxiciclina, por ≥18 meses.

    - **Enfermedad orgánica no cardíaca:** 200 mg cada ocho horas en combinación con doxiciclina (la duración se calcula con base en la respuesta serológica; valorar con el especialista en infectología).

    - **En el postparto, con evidencia serológica presente >12 meses después del parto:** 200 mg cada ocho horas en combinación con doxiciclina, por 12 meses.

Dosis en daño renal

En disfunción severa podría ser necesario un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

Dosis en daño hepático

Podría requerirse un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

Precauciones

Los niños son especialmente sensibles a los derivados de 4-amino-quinolina.

El uso de hidroxicloroquina a largo plazo está contraindicado.

Una dosis diaria mayor a 6-6,5 mg/kg por día (calculada como la base) en pacientes con función hepática o renal alterada podría asociarse con un riesgo aumentado de toxicidad de la retina.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, así como en pacientes con terapia concurrente con drogas hepatotóxicas, psoriasis y porfiria.

La hidroxicloroquina podría causar efectos adversos oftálmicos (factores de riesgo incluyen dosis diarias superiores a 6,5 mg/kg por día -calculada como la base-) o neuropatía; por lo tanto, se deben realizar exámenes oftalmológicos basales y periódicos (cada tres meses), además de pruebas periódicas por debilidad muscular.

Las aminoquinolinas se han asociado con raras reacciones hematológicas, que incluyen agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia; por lo que se recomienda un monitoreo sanguíneo completo en terapia prolongada.

Una rara cardiomiopatía ha sido asociada con el uso a largo plazo de la hidroxicloroquina.

La hidroxicloroquina no es efectiva en el tratamiento de la malaria causada por el *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.

La hidroxicloroquina podría causar reacciones de fotosensibilidad (por ejemplo, cuando se exponen a la luz solar); por esa razón, se aconseja protegerse de la luz solar con ropa adecuada y utilizar anteojos protectores del sol y bloqueadores solares.

Cepas resistentes de malaria: la hidroxicloroquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina.

Ocular: un daño renal irreversible ha sido observado en algunos pacientes que han recibido sulfato de hidroxicloroquina. Factores de riesgo significativos por daño de la retina incluyen dosis diarias de sulfato de hidroxicloroquina mayores a 6,5 mg (5 mg/kg de base) del peso corporal actual, duraciones de uso superiores a los cinco años, filtración glomerular subnormal, utilización de algunos productos concomitantes (como citrato de tamoxifeno) y enfermedad macular concurrente. Por tanto, se recomienda un examen ocular basal dentro de los cinco años de iniciada la hidroxicloroquina. Los pacientes con factores de riesgo significativos deben incluir un examen anual.

En caso de sospecha de toxicidad ocular, se debe suspender el tratamiento con la hidroxicloroquina y observar de cerca al paciente, dado que cambios en la retina (y alteraciones visuales) podrían progresar igualmente después del cese del tratamiento.

Efectos cardíacos, incluyendo cardiomiopatía y prolongación QT: los pacientes podrían presentar bloqueo atrioventricular, hipertensión pulmonar, síndrome del seno enfermo o complicaciones cardíacas. Los hallazgos del ECG podrían incluir el bloqueo de la rama derecha o izquierda, atrioventricular. Signos o síntomas del compromiso cardíaco han aparecido durante el tratamiento agudo y crónico. Se recomienda el monitoreo clínico por signos y síntomas de cardiomiopatía, incluyendo el uso apropiado de instrumentos de diagnóstico, como el ECG para monitorear a los pacientes por cardiomiopatía durante la terapia con la hidroxicloroquina. La toxicidad crónica debe considerarse cuando los desórdenes de conducción (bloque cardíaco atrio-ventricular/ bloqueo de rama) o hipertrofia biventricular son diagnosticados. Ante la sospecha de cardiotoxicidad, la suspensión inmediata de la hidroxicloroquina podría prevenir las complicaciones que amenacen la vida del paciente.

La hidroxicloroquina prolonga el intervalo QT. Las arritmias ventriculares y torsades de pointes se han reportado en pacientes tomando hidroxicloroquina. Por lo tanto, la hidroxicloroquina no debe tomarse junto con otras drogas que tienen el potencial de prolongar el intervalo QT.

Empeoramiento de psoriasis y porfiria: el uso de hidroxicloroquina en pacientes con psoriasis podría precipitar un ataque severo de porfiria. Además, cuando se utiliza en pacientes con porfiria, la condición podría ser exacerbada. Por ende, la preparación no debe ser usada en estas condiciones, a menos que se valore el riesgo-beneficio.

Miopatía proximal y neuropatía: con el uso de la hidroxicloroquina se ha reportado miopatía del músculo esquelético o neuropatía, conllevando a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales, así como depresión de los reflejos del tendón y conducción nerviosa anormal. Por lo que se recomienda evaluar de manera periódica la fuerza muscular y los reflejos del tendón profundo en pacientes con terapia a largo plazo con hidroxicloroquina.

Eventos neuropsiquiátricos, incluyendo el suicidio: el comportamiento suicida ha sido reportado raramente en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

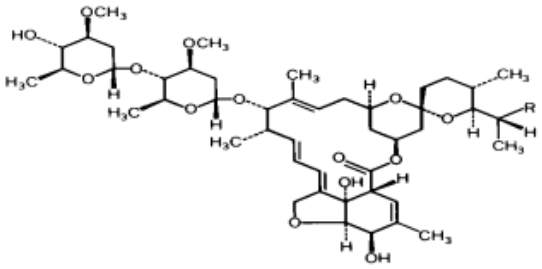
Hipoglicemia: la hidroxicloroquina causa hipoglicemia, con pérdida de la consciencia, que pudiera amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin drogas antidiabéticas. Por tanto, los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y los signos y síntomas clínicos asociados, y deben llevar un monitoreo de la glucosa sanguínea.

Ivermectina

Ivermectina 6 mg. Tableta.

La ivermectina es un agente antihelmíntico semisintético. Es derivado de las avermectinas, una clase de agentes antiparásitos de amplio espectro, altamente activos, aislados de los productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*.

La ivermectina es una mezcla que contiene al menos el 90 % de 5-O-demetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} y menos del 10 % de 5-O-demetil-25-de (1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil) avermectina A_{1a}, referida por lo general como 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y B_{1b}, o H_2B_{1a} y H_2B_{1b}, respectivamente.



Componente B_{1a}, R = C_2H_5 Componente B1b, R = CH3

Mecanismo de acción

La ivermectina se une en forma selectiva y con fuerte afinidad a los canales del ión cloruro-glutamato, lo cual ocurre en el nervio y en las células musculares de los invertebrados. Esto conlleva a una aumentada permeabilidad de las membranas celulares a los iones cloruro, con hiperpolarización del nervio y la célula muscular, causando la muerte del parásito.

Embarazo: categoría C.

La ivermectina no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia materna

La ivermectina es excretada en la leche materna a bajas concentraciones.

Farmacocinética

Absorción: la ivermectina se absorbe rápidamente. Se alcanzan concentraciones séricas en un tiempo pico aproximado de cuatro horas.

Distribución: el medicamento tiene un volumen de distribución de 3,1 a 3,5 L/kg (hombres sanos); se alcanzan concentraciones altas en hígado y en tejido adiposo. No atraviesa la barrera hematoencefálica. El 93 % se une a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: se metaboliza vía hepática, principalmente por el CYP3A4 y en menor grado el CYP2D6 y el CYP2E1.

Eliminación: la ivermectina y sus metabolitos se excretan principalmente por heces y menos del 1 % por orina. En general, su vida media de eliminación es de 18 horas.

Administración

La ivermectina se administra vía oral.

Las tabletas de ivermectina deben tomarse con agua, con el estómago vacío. El jugo de naranja reduce modestamente la absorción de la ivermectina.

Indicaciones y dosis en pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de la ivermectina en niños con peso menor a 15 kg.

Dosis vía oral en niños con peso ≥15 kg:

- **Filariasis:**
  - **Oncocercosis (*Onchocerca volvulus*):** en niños que pesan de 15 kg en adelante, la ivermectina se da a la dosis única de 150 microgramos/kg; podría repetirse en tres a 12 meses, hasta que se encuentre asintomático. Este tratamiento no mata a la forma adulta del parásito, así que podría requerirse de un tratamiento adicional. Para pacientes en forma individual, el retratamiento podría considerarse a intervalos cortos de tres meses. A continuación, se da el esquema de dosis única de ivermectina, considerando el peso del paciente.

Peso del paciente	Dosis oral única de ivermectina (150 microgramos/kg) aproximada
15-25 kg	3 mg
26-44 kg	6 mg
45-64 kg	9 mg
65-84 kg	12 mg
≥85 kg	150 microgramos/kg

- **Infecciones por *Mansonella streptocerca*:** la dosis usual de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis única de 150 microgramos/kg.
- **Infecciones por *Mansonella ozzardi*:** la dosis usual de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis única de 200 microgramos/kg.
- **Infecciones por *Wuchereria bancrofti* (filariasis linfática):** la dosis usual de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis única de 200 microgramos/kg, en conjunto con una dosis única de albendazol. La dosis de ivermectina se podría repetir al año, si fuera necesario.

- **Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis)*:**

  - **No complicada:** en niños que pesan de 15 kg en adelante, la ivermectina se da como una dosis única de 200 microgramos/kg, por dos días. En general, no son necesarias dosis adicionales. Siguiente al examen de heces que debe hacerse para verificar la erradicación de la infección, está indicado el retratamiento si se observa una recrudescencia de larvas. Alternativamente, algunos clínicos y la OMS recomiendan la ivermectina a la dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, por dos días. La OMS recomienda además tomarla con alimentos grasos. Es importante revisar las heces, con el fin de valorar si el tratamiento fue efectivo.

  - **Infección diseminada o complicada o en pacientes comprometidos:** la OMS recomienda la ivermectina a la dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, los días 1, 2, 15 y 16. En pacientes inmunocomprometidos o en pacientes con enfermedad diseminada podría ser necesario repetir la terapia a intervalos de dos semanas.

  A continuación, se da el esquema de dosis única de ivermectina, considerando el peso del paciente:

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

- **Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*):** la dosis recomendada de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis única de 150-200 microgramos/kg.

- **Gnatostomosis por nematodo (*Gnathostoma spinigerum*):** la dosis recomendada de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, por dos días.

- **Infecciones por larva migrans cutánea (erupción serpiginosa), uncinarias del perro y gato:** la dosis recomendada de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, por uno a dos días. En la infección complicada o diseminada, se debe consultar a un especialista. El tratamiento no siempre es exitoso, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, y podría requerirse repetir la dosis a intervalos mensuales o un curso de tratamiento por más tiempo.

- **Trichuriasis (*Trichuris trichiura*) (tricocéfalos):** la dosis recomendada de ivermectina en pacientes pediátricos es de 200 microgramos/kg una vez al día, por tres días.

- **Pediculosis (piojos):** para el tratamiento de la pediculosis capitis en pediatría, la ivermectina se da en un régimen de tres dosis de 200 microgramos/kg (una dosis de 400 microgramos/kg en niños ≥15 kg) una vez al día, en los días 1, 2 y 10.

  Otro esquema de tratamiento es: 400 microgramos/kg por dosis, como una dosis única, en los días 1 y 8; o de 200 microgramos/kg por dosis cada siete días, por tres dosis; o 200 microgramos/kg por dosis repetida después de 10 días.

Para el tratamiento de la pediculosis pubis, la dosis de ivermectina en pediatría es una dosis única de 200 microgramos/kg; la dosis podría repetirse en 10 a 14 días. La CDC recomienda un régimen de dos dosis para el tratamiento de la pediculosis pubis, usando 250 microgramos/kg en dos dosis, con un intervalo de dos semanas entre cada dosis.

- **Sarna (escabiosis):** la dosis recomendada de ivermectina en pacientes pediátricos es una dosis única de 200 microgramos/kg; la dosis podría repetirse en siete a 14 días. La CDC recomienda un régimen de dos dosis, usando una dosis de ivermectina de 200 microgramos/kg en dos dosis, con un intervalo de dos semanas entre cada dosis. El prurito podría permanecer por dos a cuatro semanas después del tratamiento, mientras que los ácaros muertos en las capas externas de la piel son eliminados con la exfoliación normal de la piel. El empeoramiento de la erupción en la piel (aumento en el conteo de lesiones e inflamación) puede presentarse en los sitios de infestaciones de la sarna en los primeros días después del inicio de la terapia oral con ivermectina. Para el tratamiento de la sarna severa o costrosa, se recomienda un régimen de dosis múltiples de ivermectina, que consiste en dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, en los días 1, 15 y 20. La ivermectina se ha dado con o sin el uso concomitante de un escabicida tópico.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Filariasis:**

  - **Oncocercosis (*Onchocerca volvulus*):** en adultos la ivermectina se da a la dosis única de 150 microgramos/kg. Este tratamiento no mata a la forma adulta, por lo que podría requerirse un tratamiento adicional. Algunos clínicos recomiendan dar dosis adicionales de ivermectina de 150 microgramos/kg una vez cada seis a 12 meses, hasta que el paciente esté asintomático. Para pacientes en forma individual, podría considerarse el retratamiento a intervalos cortos de tres meses.

    A continuación, se da el esquema de dosis única de ivermectina, según el peso del paciente:

Peso del paciente	Dosis oral única de ivermectina
15-25 kg	3 mg
26-44 kg	6 mg
45-64 kg	9 mg
65-84 kg	12 mg
>85 kg	150 microgramos/kg

  - **Infecciones por *Mansonella streptocerca*:** la dosis usual de ivermectina es una dosis única de 150 microgramos/kg.

  - **Infecciones por *Mansonella ozzardi*:** la dosis usual de ivermectina es una dosis única de 200 microgramos/kg.

  - **Infecciones por *Wuchereria bancrofti*:** la dosis usual de ivermectina es una dosis única de 150 a 400 microgramos/kg, en conjunto con una dosis única de albendazol.

- **Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis)*:**

  - **No complicada:** la ivermectina se da a la dosis de 200 microgramos/kg por día, por dos días. La OMS recomienda tomarla con alimentos grasos. En general, siguiente al examen de heces que debe hacerse para verificar la erradicación de la infección, no son necesarias dosis adicionales; el retratamiento está indicado si se observa una recrudescencia de larvas. Es importante revisar las heces, con el fin de valorar si el tratamiento fue efectivo.

  - **Infección diseminada o complicada o en pacientes comprometidos:** la OMS recomienda la ivermectina a la dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, los días 1, 2, 15 y 16.

  A continuación, se da el esquema de dosis única de ivermectina, considerando el peso del paciente:

Peso del paciente	Dosis oral única de ivermectina
15-24 kg	3 mg
25-35 kg	6 mg
36-50 kg	9 mg
51-65 kg	12 mg
66-79 kg	15 mg
>80 kg	200 microgramos/kg

- **Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*):** la dosis recomendada de ivermectina es una dosis única de 150-200 microgramos/kg.

- **Gnatostomosis por nematodo (*Gnathostoma spinigerum*):** la dosis recomendada de ivermectina es de 200 microgramos/kg una vez al día, por dos días.

- **Infecciones por larva migrans cutánea (erupción serpiginosa), uncinarias del perro y gato:** la dosis recomendada de ivermectina es de 200 microgramos/kg una vez al día, por uno a dos días. En la infección complicada o diseminada se debe consultar a un especialista. El tratamiento no siempre es exitoso, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, y podría requerirse repetición de la dosis a intervalos mensuales o un curso de tratamiento más prolongado.

- **Trichuriasis (*Trichuris trichiura*) (tricocéfalos):** la dosis de ivermectina es de 200 microgramos/kg una vez al día, por tres días.

- **Pediculosis (piojos) (*Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*):** para el tratamiento de la pediculosis capitis, la dosis de ivermectina es de un régimen de tres dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, en los días 1, 2 y 10. Para el tratamiento de la pediculosis pubis, la dosis de ivermectina es de una dosis única de 200 microgramos/kg; la dosis podría repetirse en 10 a 14 días. La CDC recomienda un régimen de dos dosis para el tratamiento de la pediculosis pubis, usando 250 microgramos/kg en dos dosis, con un intervalo de dos semanas entre cada dosis.

  - ***Pediculus humanus capitis*:** 400 microgramos/kg por dosis cada siete días, por dos dosis.
  - ***Pediculus humanus corporis:*** 200 microgramos/kg por dosis cada siete días, por tres dosis.
  - ***Phthirus pubis:*** 250 microgramos/kg por dosis cada siete días, por dos dosis.

- **Sarna (escabiosis) (*Sarcoptes scabiei*):** se recomienda una dosis única de 200 microgramos/kg de ivermectina; la dosis podría repetirse en 10 a 14 días. La CDC recomienda un régimen de dos dosis, usando una dosis de ivermectina de 200 microgramos/kg en dos dosis, con un intervalo de dos semanas entre cada dosis. El prurito podría permanecer por 2-4 semanas después del tratamiento, mientras que los ácaros muertos en las capas externas de la piel son eliminados con la exfoliación normal de la piel. El empeoramiento de la erupción en la piel (aumento en el conteo de lesiones e inflamación) puede presentarse en los sitios de infestaciones de la sarna en los primeros días después del inicio de la terapia oral con ivermectina. Para el tratamiento de la sarna severa o costrosa, se recomienda un régimen de dosis múltiples de ivermectina, el cual consiste en dosis de 200 microgramos/kg una vez al día, en los días 1, 15 y 20. La ivermectina se ha dado con o sin el uso concomitante de un escabicida tópico.

Dosis en daño renal

No se requiere una reducción de la dosis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	20 horas	200 µg/kg por día vía oral, cada 1 o 2 días
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	200 µg/kg por día vía oral, cada 1 o 2 días
Dep cr 10 a 50	---	200 µg/kg por día vía oral, cada 1 o 2 días
Dep cr <10	---	200 µg/kg por día vía oral, cada 1 o 2 días
Hemodiálisis	---	No hay datos
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No es necesaria una reducción de la dosis.

Efectos adversos

En la oncocercosis los efectos adversos son más frecuentes y más severos, debido a una respuesta alérgica o inflamatoria a la muerte del parásito (reacción de Mazzotti: se presenta dentro de los tres días de tratamiento, como resultado de la muerte de la microfilaria, y consiste en fiebre, cefalea, tos, dolor de garganta, brotes, conjuntivitis, artralgia, mialgia, linfadenopatía, linfadenitis, edema, debilidad, taquicardia, náuseas y vómitos y diarrea).

En la estrongiloidiasis se puede presentar diarrea, náuseas, mareos, somnolencia, dolor abdominal, fatiga, constipación, vómitos, temblores, brotes y picazón.

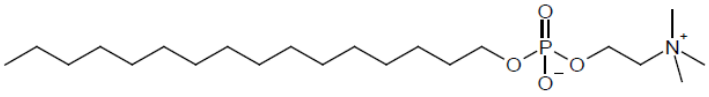
Otros efectos adversos son: urticaria, aumento de las transaminasas, leucopenia, eosinofilia, aumento en la hemoglobina, prurito, irritación ocular, hipotensión postural, anemia, síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica.

Miltefosina

Miltefosina 10 mg. Cápsula.

Miltefosina 50 mg. Cápsula

Fórmula química: $C_{21}H_{46}NO_4P$



Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo específico de acción de la miltefosina contra las especies de *Leishmania*. Probablemente, este mecanismo involucra la interacción con lípidos (fosfolípidos y esteroles), incluyendo los lípidos en la membrana, la inhibición de la citocromo c oxidasa (función mitocondrial) y la muerte celular parecida a la apoptosis.

Embarazo: categoría D.

Contraindicado su uso en mujeres embarazadas.

Durante el embarazo, la leishmaniasis visceral podría poner en peligro la vida de la madre y podría conllevar a resultados adversos a nivel fetal, incluyendo el aborto espontáneo, enfermedad congénita debida a la transmisión vertical, pequeño para la edad gestacional neonatal y anemia severa.

Durante el embarazo, la leishmaniasis cutánea podría manifestarse con lesiones mucho mayores y apariciones atípicas, y podría asociarse con un gran riesgo por resultados adversos fetales, incluyendo el nacimiento a pretérmino y muerte fetal.

Lactancia materna

Evitar la lactancia materna durante el tratamiento con miltefosina y por cinco meses después de concluido el tratamiento.

Farmacocinética

La miltefosina tiene una vida media larga mayor a los seis días. Las concentraciones plasmáticas en el valle no parecen alcanzar un estado estacionario al concluir el tratamiento de 28 días.

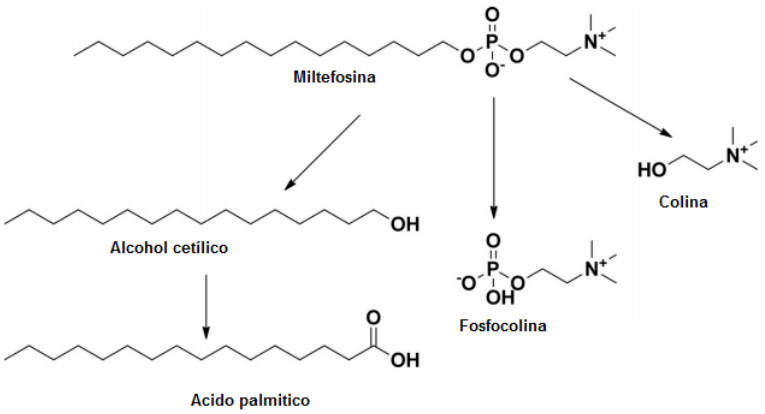
Biodisponibilidad absoluta: en la miltefosina no se ha determinado la biodisponibilidad absoluta; sin embargo, la absorción de esta podría presentarse a través del intervalo de dosificación.

Distribución: la distribución de la miltefosina no se ha estudiado todavía en seres humanos. La unión a proteínas plasmáticas humanas de miltefosina se evaluó por el método de ultracentrifugación, dando un valor de 98 %.

Metabolismo y excreción: el fragmento que contiene alcohol graso puede entrar al metabolismo de ácidos grasos después de ser oxidado a ácido palmítico. Esta oxidación es bloqueada en pacientes con el

síndrome de Sjögren-Larsson, el cual es causado por un defecto genético en la actividad de la aldehído deshidrogenasa grasa. La miltefosina está contraindicada en pacientes con este síndrome. En pacientes con leishmaniasis visceral, menos del 0,2 % de la dosis administrada fue excretada en la orina.

Metabolito de la miltefosina



Administración

La miltefosina se administra vía oral.

Tomar la miltefosina con alimentos (desayuno, almuerzo, cena), para aminorar las reacciones adversas gastrointestinales.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Leishmaniasis visceral debida a *Leishmania donovani*.**

Peso del paciente	**Dosis en niños con edad ≥3 años: 1,5 a 2,5 mg/kg por día (cápsulas de 10 mg)**
9 a 11 kg	20 mg al día (con el desayuno o con el almuerzo) o 10 mg dos veces al día (con el almuerzo y la cena), por 28 días consecutivos.
12 a 16 kg	10 mg tres veces al día (con desayuno, almuerzo y cena), por 28 días consecutivos.
17 a 20 kg	40 mg al día, divididos en la siguiente forma: 10 mg con el desayuno, 20 mg con el almuerzo y 10 mg con la cena, por 28 días consecutivos.
21 a 25 kg	50 mg al día, divididos en la siguiente forma: 20 mg con el desayuno, 20 mg con el almuerzo y 10 mg con la cena, por 28 días consecutivos.

Peso del paciente	Dosis en niños con edad ≥3 años: 1,5 a 2,5 mg/kg por día (cápsulas de 10 mg)
26 a 31 kg	60 mg al día, divididos en la siguiente forma: 20 mg con el desayuno, 20 mg con el almuerzo y 20 mg con la cena, por 28 días consecutivos
32 a 39 kg	80 mg al día, divididos en la siguiente forma: 20 mg con el desayuno, 30 mg con el almuerzo y 30 mg con la cena, por 28 días consecutivos

- **Leishmaniasis cutánea debida a *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania mexicana***.

Peso del paciente	Dosis en edades ≥12 años y pesando ≥ 30 kg en el tratamiento (cápsulas de 50 mg)
<30 kg	Considerar el esquema de dosis para leishmaniasis visceral.
30 a 44 kg	50 mg dos veces al día (almuerzo y cena), por 28 días consecutivos.
≥45 kg	50 mg tres veces al día (desayuno, almuerzo y cena), por 28 días consecutivos.

Indicaciones y dosis en el adulto y en edades ≥12 años y pesando ≥30 kg

Dosis vía oral

- **Leishmaniasis visceral debida a *Leishmania donovani*.**
- **Leishmaniasis cutánea debida a *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania mexicana***.

Peso del paciente	Dosis (cápsulas de 50 mg)
30 a 44 kg	50 mg dos veces al día (almuerzo y cena) por 28 días consecutivos.
≥45 kg	50 mg tres veces al día (desayuno, almuerzo y cena) por 28 días consecutivos.

- **Infección por *Naegleria fowleri*:** los datos disponibles son muy limitados y los resultados de eficacia son variables. Debido al pobre pronóstico de la infección y a la falta de opciones de un tratamiento

exitoso, los expertos recomiendan agregar a la miltefosina como un componente del régimen de tratamiento (37).

- **Niños y adolescentes:**
  - <45 kg: 50 mg dos veces al día, por 28 días.
  - ≥45 kg: 50 mg tres veces al día, por 28 días.
- **Adultos** (37)**:**
  - <45 kg: 50 mg dos veces al día, por 28 días; no exceder de 2,5 mg/kg por dosis; un niño de 8 años recibió 50 mg tres veces al día.
  - ≥45 kg: 50 mg tres veces al día, por 28 días; no exceder de 2,5 mg/kg por dosis.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Monitorear semanalmente la función renal en pacientes en tratamiento con miltefosina y por cuatro semanas después de concluido el tratamiento.

	Vida media	**Dosis convencional**
Función renal normal	7 a 31 días	50 mg vía oral cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	No hay datos
Dep cr 10 a 50	---	No hay datos
Dep cr <10	---	No hay datos
Hemodiálisis	---	No hay datos
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Monitorear las transaminasas hepáticas y la bilirrubina durante el tratamiento con miltefosina.

Reacciones adversas

Se presentan en ≥2 % de los pacientes: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, falta de apetito, mareos, dolor abdominal, prurito, somnolencia, transaminasas y creatinina elevadas.

Precauciones

La miltefosina podría causar daño fetal, muerte fetal y teratogenicidad. No administrar la miltefosina a las mujeres embarazadas.

Obtener una prueba de embarazo en mujeres con potencial de reproducción previo a recibir la miltefosina.

Aconsejar a las mujeres el uso de un método anticonceptivo durante el tratamiento y después de cinco meses de haber suspendido el tratamiento con miltefosina.

Se presentan efectos renales; monitorear la creatinina sérica durante el tratamiento y por cuatro semanas después de haber concluido el tratamiento.

A nivel hepático, monitorear las transaminasas y la bilirrubina durante el tratamiento con la miltefosina.

Tomar suficientes líquidos por los efectos gastrointestinales.

En el caso de la trombocitopenia, monitorear el conteo de plaquetas durante la leishmaniasis visceral.

Se deben utilizar métodos alternos de anticoncepción si se presentan vómitos y/o diarrea durante el tratamiento con anticonceptivos orales.

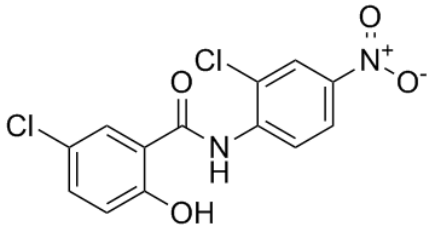
Suspender el tratamiento con miltefosina si se presenta el síndrome de Stevens-Johnson.

Contraindicaciones

Embarazo, síndrome de Sjögren-Larsson e hipersensibilidad a la miltefosina.

Niclosamida

Niclosamida 500 mg. Tableta masticable. Proteger de la luz.



Mecanismo de acción

La niclosamida bloquea la captación de glucosa en el helminto intestinal.

La niclosamida es un antihelmíntico derivado del ácido salicílico, que actúa localmente por contacto directo con el escólex de la tenia, inhibiendo la fosforilación oxidativa en las mitocondrias del parásito. De esta forma destruye el escólex y los anillos, eliminándose la tenia entera o a trozos a través de las heces.

La niclosamida solo actúa sobre los cestodos adultos (tenias o solitarias adultas) de localización intestinal, por lo que no es eficaz para huevos ni formas larvarias. Con base en lo anterior, no resulta útil en el tratamiento de la cisticercosis (infección de localización tisular del estado larvario de *Taenia solium*) ni en el de la equinococosis.

Los cisticercoides que maduran en la pared intestinal generalmente son resistentes a niclosamida, por lo que el tratamiento debe mantenerse los siete días, para cubrir adecuadamente los estadios de maduración hasta la forma adulta. En caso necesario, puede repetirse el tratamiento frente a *H. nana* pasados siete o 14 días.

Embarazo: categoría B sobre teratogenicidad.

La niclosamida no ha mostrado ser mutagénica, teratogénica o embriotóxica.

La mujer embarazada debe ser tratada sin demora, debido al riesgo de cisticercosis por la *T. solium* intestinal.

Lactancia materna

No se conoce si la niclosamida se excreta en la leche materna, por lo que el tratamiento durante la lactancia no está recomendado.

Farmacocinética

Absorción: tras la administración vía oral, la niclosamida se absorbe muy poco del tracto gastrointestinal.

Excreción: la niclosamida se excreta en las heces.

Administración

La niclosamida se administra vía oral.

Las tabletas deben ser masticadas (o trituradas) completamente, antes de ser tragadas con agua en la boca. En los niños pequeños la tableta se puede triturar y mezclar con una pequeña cantidad de agua, para formar una pasta.

A los pacientes con estreñimiento crónico se les debe administrar un laxante a la víspera.

No debe provocarse el vómito en los casos de posible infección por *Taenia solium,* para evitar el riesgo de cisticercosis consecutiva al paso retrogrado de los huevos.

La dosis diaria se debe tomar en una dosis única (preferentemente en ayunas o después del desayuno), bien masticado el comprimido hasta formar una pasta o disuelto primero en agua.

Para favorecer la eliminación del abundante moco intestinal resultante de la infección por las tenias, se recomienda la ingesta de zumos de frutas ácidas.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Infecciones por cestodos:**
    - **Infección por *Taenia solium* (no es activa contra la forma larvaria (cisticerco)):**
        - **Dosis en niños mayores de seis años:** dosis única de niclosamida de 2 g, después de un desayuno ligero, masticando muy bien las tabletas, seguido después de dos horas por un laxante, para expulsar así las proglótides y minimizar la posibilidad de migración de los huevos hacia el estómago.

- **Dosis en niños de dos a seis años:** una dosis única de 1 g de niclosamida después de un desayuno ligero, masticando muy bien las tabletas, seguido después de dos horas por un laxante.

- **Dosis en niños menores de dos años:** una dosis única de niclosamida de 500 mg después de un desayuno ligero, masticando muy bien las tabletas, seguido después de dos horas por un laxante.

- **Infección por *Taenia saginata* y *Diphyllobothrium latum*:**

  - **Dosis en niños mayores de seis años:** dosis única de niclosamida de 1 g, después de un desayuno ligero, seguido de la segunda dosis de 1 g una hora más tarde, seguido después de dos horas por un laxante. Podría requerirse un segundo ciclo de niclosamida transcurridos siete días, ya que las proglótides podrían persistir después del tratamiento inicial.

  - **Dosis en niños de dos a seis años:** dosis única de niclosamida de 500 mg, después de un desayuno ligero, seguido de la segunda dosis de 500 mg una hora más tarde, seguido después de dos horas por un laxante. Podría requerirse un segundo ciclo de niclosamida transcurridos siete días, ya que las proglótides podrían persistir después del tratamiento inicial.

  - **Dosis en niños menores de dos años:** dosis única de niclosamida de 250 mg, después de un desayuno ligero, seguido de la segunda dosis de 250 mg una hora más tarde, seguido después de dos horas por un laxante. Podría requerirse un segundo ciclo de niclosamida transcurridos siete días, ya que las proglótides podrían persistir después del tratamiento inicial.

- **Infección por *Hymenolepis nana*:** en el caso de la *H. nana*, es necesario no interrumpir el tratamiento, debido a la posibilidad de que los huevos liberados por las proglótides produzcan una autoinfestación interna, formándose cisticercoides en las vellosidades intestinales, que al abrirse a la luz del intestino repetirían el ciclo vital del parásito.

  - **Dosis de niclosamida en niños mayores de seis años:** 2 g como una dosis única el primer día y luego 1 g por día, por seis días, o 2 g por día, por siete días. Valorar si se repite un ciclo a la semana.

  - **Dosis en niños de dos a seis años:** 1 g de niclosamida el primer día y luego 500 mg por día, por seis días.

  - **Dosis en niños menores de dos años:** 500 mg de niclosamida el primer día y luego 250 mg por día, por seis días.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Infecciones por cestodos:**

  - **Infección por *Taenia solium* (no es activa contra la forma larvaria (cisticerco)):** dosis única de niclosamida de 2 g, después de un desayuno ligero, seguido después de dos horas por un laxante.

  - **Infección por *Taenia saginata* y *Diphyllobothrium latum*:** dosis única de niclosamida de 1 g, después de un desayuno ligero, seguido de la segunda dosis de 1 g una hora más tarde, seguido después de dos horas por un laxante.

  - **Infección por *Hymenolepis nana*:** 2 g como una dosis única el primer día y luego 1 g por día, por seis días.

Dosis en daño renal

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal.

Dosis en daño hepático

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática.

Efectos adversos

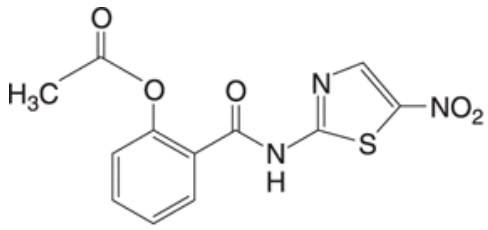
Náuseas, picazón, dolor abdominal, mareos.

Nitazoxanida

Nitazoxanida 500 mg. Tableta recubierta.

Nitazoxanida 200 mg. Tableta dispersable.

Nitazoxanida 100 mg/5 mL. Polvo para suspensión oral. Envase.



Mecanismo de acción

La nitazoxanida es un 5-nitrotiazol con actividad antiparasitaria y antibacteriana, con espectro de acción marcadamente amplio y que presenta un metabolito que también es activo, la desacetilnitazoxanida o tizoxanida.

En cuanto a su mecanismo de acción antiparasitario, se observó en estudios bioquímicos y de resonancia de spin electrónico que en parásitos como *Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica,* la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR) y en menor grado la hidrogenasa, reducen la ferredoxina, que a su vez puede ser oxidada por el grupo nitro de la posición 5 en los compuestos nitroheterocíclicos, como la nitazoxanida. En estos organismos, la nitazoxanida es reducida a un radical tóxico en una organela especial del metabolismo de los carbohidratos, el hidrogenosoma, que contiene hidrogenasa, PFOR y ferredoxina.

En helmintos el mecanismo de acción de la nitazoxanida consiste en inhibir la polimerización de la tubulina, una enzima indispensable para la vida del parásito, lo que le produce su muerte.

Embarazo: categoría B (no iniciar la administración en el último mes de embarazo).

Estudios de reproducción en ratas y en conejos a dosis 200 veces la dosis usual en los seres humanos, no mostraron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad ni fetotoxicidad. Sin embargo, actualmente no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el empleo de la nitazoxanida durante el embarazo deberá ser decidido por el médico, en función de los posibles beneficios y riesgos potenciales.

Lactancia materna

No existen datos acerca de la excreción de la nitazoxanida en la leche humana. El médico deberá decidir sobre la conveniencia de suspender la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con nitazoxanida para la madre.

Farmacocinética

La nitazoxanida es incompletamente absorbida; de allí se desprende su acción antiparasitaria intraluminal y que su principal vía de eliminación sean las heces. Sin embargo, la fracción de nitazoxanida que se absorbe es rápidamente metabolizada y su metabolito activo, la desacetilnitazoxanida o tizoxanida, que también aparece como glucuro-conjugado, presenta actividad para las formas clínicas extraintestinales de las parasitosis. La droga madre no es detectable en el plasma y la concentración plasmática máxima de los metabolitos activos se alcanza aproximadamente a las tres o cuatro horas de la administración. Los alimentos favorecen su absorción. Se excreta en las heces, la bilis y la orina.

Administración

La nitazoxanida se administra vía oral. De preferencia, esta se debe tomar con alimentos, para evitar la irritación gástrica.

Agitar muy bien la suspensión, previo a su administración.

Indicaciones y dosis

Dosis vía oral

- **En el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium parvum, Giardia lamblia*:**
  - **Niños de 1 a 3 años:** 100 mg cada 12 horas, por tres días. Valorar la extensión hasta 14 días en pacientes infectados o expuestos al VIH.
  - **Niños de 4 a 11 años:** 200 mg cada 12 horas, por tres días. Valorar la extensión hasta 14 días en pacientes infectados o expuestos al VIH.
  - **Niños de 12 años, adolescentes y adultos:** 500 mg cada 12 horas, por tres días. Valorar la extensión hasta 14 días en pacientes infectados o expuestos al VIH.
- **Fasciola hepática (duela del hígado, platelminto trematodo):**
  - **Niños de 1 a 3 años:** 100 mg cada 12 horas, por siete días.
  - **Niños de 4 a 11 años:** 200 mg cada 12 horas, por siete días.
  - **Niños de 12 años, adolescentes y adultos:** 500 mg cada 12 horas, por siete días.
- ***Hymenolepis nana* (Cestodo, tenia enana):**
  - **Niños de 1 a 3 años:** 100 mg cada 12 horas, por tres días.
  - **Niños de 4 a 11 años:** 200 mg cada 12 horas, por tres días.
  - **Niños de 12 años, adolescentes y adultos:** 500 mg cada 12 horas, por tres días.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Tizoxanida 1,3 a 1,8 horas	500 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	No hay datos
Dep cr 10 a 50	---	No hay datos
Dep cr <10	---	No hay datos
Hemodiálisis	---	No hay datos
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

Precauciones

El metabolito activo de la nitazoxanida presenta una elevada unión a las proteínas del plasma; por tanto, se recomienda administrar la nitazoxanida con precaución a pacientes en tratamiento con cumarínicos o warfarina, pues puede incrementar los niveles plasmáticos de estos últimos, alargando el tiempo de protrombina.

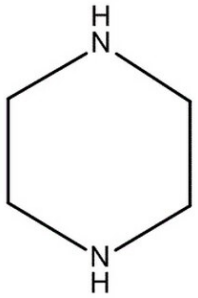
La nitazoxanida no ejerce efectos inhibitorios sobre las enzimas del citocromo P450, por lo cual son improbables las interacciones con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Las reacciones adversas informadas son en general leves y se localizan a nivel gastrointestinal, siendo las más frecuentes: dolor abdominal, diarrea, cefalea, náuseas y vómitos. Más raramente, anorexia, malestar epigástrico, vértigo y debilidad. Excepcionalmente, se ha reportado rash cutáneo y coloración amarillenta asintomática de la orina e, incluso, del eyaculado y las escleróticas, sin valor patológico, que revirtió espontáneamente al finalizar el tratamiento.

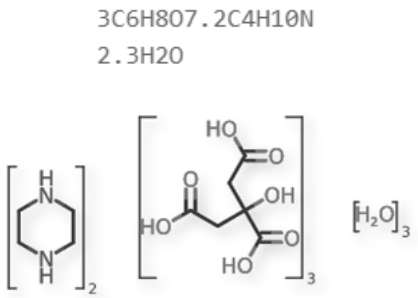
Piperazina

Piperazina hidrato 500 mg (como citrato o adipato). Tableta.

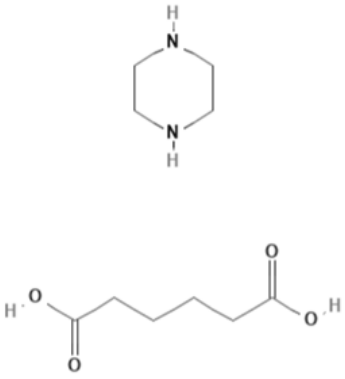
Piperazina hidrato 500 mg/5 mL (como citrato). Elíxir.



Citrato de piperazina hidratada:



Adipato de piperazina:



Mecanismo de acción

El efecto predominante de la piperazina sobre la ascaris es causar parálisis flácida del músculo, que resulta en la expulsión del verme por el peristaltismo. La piperazina actúa como un agonista del ácido γ – aminobutírico (GABA), causado por una apertura de los canales de cloruro, hiperpolarización neural y parálisis flácida de parásitos susceptibles. Los helmintos son expulsados luego de sus sitios, por los movimientos intestinales. En la ausencia de ondas peristálticas, podrían recobrarse de su parálisis y reanudar su estado parasítico. Está acción es mediada por sus efectos agonistas sobre el receptor GABA inhibitorio. Su selectividad para helmintos se debe a que en los vertebrados únicamente se usa GABA en el SNC y en los helmintos el receptor GABA es una isoforma diferente a la de los vertebrados.

Embarazo: categoría B.

De preferencia, la piperazina no debe ser administrada durante el primer trimestre de embarazo.

Lactancia materna

Se excreta en la leche materna.

Farmacocinética

Tras la administración oral en humanos, la piperazina se adsorbe fácilmente del tracto gastrointestinal. Se excreta en forma predominante y rápida en la orina. Durante las primeras 24 horas después de su administración, cerca del 40 % de la dosis ha sido excretada. La forma de la curva para la eliminación de la piperazina en orina indica al menos dos fases en la excreción; para la fase más rápida y dominante, la vida media es de dos horas.

Se ha observado que 30 minutos después de su administración presenta un metabolismo parcial en el jugo gástrico a N-mononitrosopiperazina, el cual no se detecta en la sangre, pero se excreta en la orina principalmente dentro de las primeras seis horas, con la mitad de esta aparición en las tres horas.

La velocidad de excreción varía mucho entre individuos.

Administración

La piperazina se administra vía oral.

La piperazina y el pirantel son antagonistas en su mecanismo de acción y nunca deben administrarse al mismo tiempo.

Se ha señalado que la administración simultánea de clorpromazina aumenta el riesgo de convulsiones.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Ascariasis:**
    - **Niños mayores de 12 años:** 75 mg/kg hasta un máximo de 3,5 g. La dosis suele ser en forma de dosis única entre las comidas, pero se reporta esquema de dosificación en dosis dividida, dividiendo la dosis total en dos días consecutivos.
    - **Niños entre 2 y 12 años:** 75 mg/kg hasta un máximo de 2,5 g. La dosis suele ser en forma de dosis única entre las comidas, pero se reporta esquema de dosificación en dosis dividida, dividiendo la dosis total en dos días consecutivos.
    - **Niños menores de 2 años:** 50 mg/kg en una sola dosis. La dosis suele ser en forma de dosis única entre las comidas, pero se reporta esquema de dosificación en dosis dividida, dividiendo la dosis total en dos días consecutivos.
- **Enterobiasis en niños:** 50 mg/kg por día, durante siete días. Este ciclo se repite tras un intervalo de dos a cuatro semanas. Conviene tratar a todos los miembros de la familia al mismo tiempo.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Ascariasis:** 75 mg/kg hasta un máximo de 3,5 g. Por lo general, suele darse una dosis única entre las comidas; aunque se reporta un esquema de dosificación en dosis dividida, dividiendo la dosis total en dos días consecutivos.

- **Enterobiasis:** 50 mg/kg por día, durante siete días. Este ciclo se repite tras un intervalo de dos a cuatro semanas. Conviene tratar a todos los miembros de la familia al mismo tiempo.

Precauciones

Debe suspenderse el tratamiento si la persona manifiesta hipersensibilidad o intolerancia extrema o si aparecen signos neurológicos.

La piperazina podría producir reacciones neurotóxicas cuando se utiliza en dosis más altas que las recomendadas o en pacientes con afecciones renales o con trastornos del sistema nervioso central; de ahí que en estos casos se deberá valorar la relación riesgo-beneficio.

Se ha señalado que la administración simultánea de clorpromazina aumenta el riesgo de convulsiones.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco; miastenia grave; uso concomitante con piperazina.

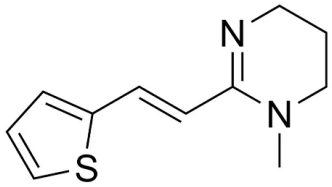
Pirantel

Pirantel 50 mg/mL (como embonato o pamoato). Suspensión. Frasco con 15 mL.

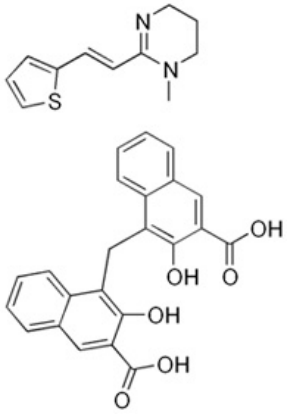
Pirantel 250 mg (como embonato o pamoato). Tableta masticable. Proteger de la luz.

1 mg de pirantel es equivalente a 2,88 mg de pamoato o embonato de pirantel.

Sinónimo de pamoato: embonato.



Pirantel



Pamoato de pirantel

Mecanismo de acción

El pirantel es un antihelmíntico, altamente efectivo contra infestaciones causadas por oxiuros *(Enterobius vermicularis),* áscaris *(Ascaris lumbricoides)*, uncinarias *(Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus)*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis.* Tiene cierta actividad contra los tricocéfalos *(Trichuris trichiura).*

El pirantel ejerce un efecto bloqueador neuromuscular sobre los helmintos sensibles. En virtud de su acción, inmoviliza las ascárides, produciendo su eliminación, sin provocar excitación o estimulación de la migración de los parásitos afectados. Dentro del tracto gastrointestinal, el pirantel es efectivo contra las formas maduras e inmaduras de los helmintos susceptibles. Las etapas migratorias normales de los helmintos no resultan afectadas.

Embarazo: categoría C.

No se ha demostrado que el empleo de pirantel en el embarazo esté exento de riesgos. Aunque debe darse siempre prioridad al tratamiento de las embarazadas, es preferible no administrar pirantel durante el primer trimestre.

A pesar de que los estudios de reproducción en animales no han demostrado efectos teratogénicos, no se ha estudiado el efecto del pirantel en pacientes embarazadas. Por tanto, el pirantel deberá emplearse en mujeres embarazadas únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la paciente o el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si el pirantel se excreta por la leche.

Se deberá suspender la lactancia si el empleo es indispensable para la paciente.

Farmacocinética

El pirantel se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal. Después de una dosis única de pirantel de 11 mg/kg, se alcanzan concentraciones plasmáticas pico de 50 a 130 ng/mL en una a tres horas. Tras su administración oral, más del 50 % se excreta por las heces, sin sufrir ningún cambio. Menos del 7 % se recupera en la orina, tanto inalterado como en forma de metabolitos.

Administración

El pirantel se administra vía oral.

El pirantel y la piperazina son antagonistas en su mecanismo de acción y nunca deben administrarse al mismo tiempo.

Se ha señalado que la administración simultánea de clorpromazina aumenta el riesgo de convulsiones.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Ascariasis, tricostrongiliasis:** dosis única de pirantel de 10 mg/kg.
- **Infecciones por uncinarias (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*):** dosis única de pirantel de 10 mg/kg. En infecciones severas: 10 mg/kg por día, por cuatro días.

- **Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*):** dosis única de pirantel de 10 mg/kg, con una segunda dosis después de dos a cuatro semanas.

- **Triquinosis (*Trichinella spiralis*):** dosis de 10 mg/kg por día, por cinco días.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Ascariasis, tricostrongiliasis:** dosis única de pirantel de 10-11 mg/kg. Dosis máxima: 1 g.

- **Infecciones por uncinarias (*Ancylostoma o Necator americanus*):** dosis única de pirantel de 10-11 mg/kg (dosis máxima: 1 g). En infecciones severas: 10 mg/kg por día, por cuatro días.

- **Enterobiasis:** dosis única de pirantel de 10-11 mg/kg (dosis máxima: 1 g), con una segunda dosis después de dos a cuatro semanas.

- **Triquinosis (*Trichinella spiralis*):** dosis de pirantel de 10-11 mg/kg por día, por cinco días (dosis máxima: 1 g).

- **Infección por *Moniliformis moniliformis:*** dosis única de pirantel de 11 mg/kg; repetir esta dosis dos veces, a intervalos de dos semanas.

Dosis en daño renal

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal.

Dosis en daño hepático

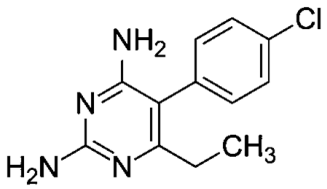
Reducir la dosis en insuficiencia hepática.

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales leves, cefalea, mareos, somnolencia, insomnio, brotes y enzimas hepáticas elevadas, náuseas y vómitos, y diarrea.

Pirimetamina

Pirimetamina 25 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

La pirimetamina interfiere con la síntesis de ácido fólico, mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Específicamente, la pirimetamina se une al DHFR, inhibiendo su actividad en las células de los mamíferos y de los parásitos (su afinidad hacia la enzima protozoaria es mucho mayor que hacia la enzima de los mamíferos). Por lo tanto, la síntesis de ácido fólico, esencial para la supervivencia de los organismos susceptibles, queda bloqueado.

Embarazo: categoría C.

La pirimetamina sola o en combinación con una sulfonamida, se debe utilizar con extrema precaución durante el embarazo.

No se recomienda su uso en las primeras 14 a 16 semanas, por posibles interferencias en el metabolismo del ácido fólico, lo que podría causar defectos de nacimiento.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Por tanto, la pirimetamina debe usarse durante el embarazo solo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto.

Se recomienda insistentemente la administración concurrente de ácido folínico (leucovorina) cuando se usa para el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo.

Lactancia materna

La pirimetamina no debe utilizarse en madres en periodo de lactancia, ya que el medicamento se excreta en la leche materna, pudiendo conllevar a concentraciones sistémicas significativas en el lactante e interferir con el metabolismo del ácido fólico de este.

La pirimetamina en combinación con una sulfonamida no debe ser utilizado por las madres lactantes, debido a la posible ictericia nuclear inducida por estas drogas.

Farmacocinética

La pirimetamina después de la administración oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones séricas máximas en dos a seis horas. La pirimetamina se une a las proteínas plasmáticas en un 80 a 87 %. La distribución es principalmente en los riñones, los pulmones, el hígado y el bazo, con concentraciones elevadas en las células sanguíneas. Se metaboliza en el hígado, produciendo varios metabolitos no identificados.

La vida media de la pirimetamina oscila entre 80 y 123 horas, pero puede ser tan baja como 23 horas en pacientes con SIDA, lo que puede deberse a cambios en la función hepática o alteración del metabolismo del fármaco.

La pirimetamina y sus metabolitos se excretan en la orina. La excreción urinaria puede persistir durante 30 días.

La pirimetamina atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna.

Administración

La pirimetamina se administra vía oral. Se recomienda tomar la droga con alimentos, para minimizar los efectos adversos GI, como anorexia o vómito.

En casos excepcionales en los que el niño no pueda tragarse la tableta, esta se podría triturar, o bien, mezclar las tabletas correspondientes a la dosis en agua con azúcar y dar a tomar en forma completa la preparación.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*):** para el tratamiento de la toxoplasmosis, la pirimetamina se debe dar en conjunto con la sulfadiazina o, alternativamente, con clindamicina. Debido a la marcada

variación en la tolerancia a la pirimetamina a dosis altas, para el tratamiento de la toxoplasmosis, la dosis de este medicamento debe ser ajustada cuidadosamente, para proveer el efecto terapéutico máximo con efectos adversos mínimos. La leucovorina debe administrarse junto con la pirimetamina para prevenir efectos hematológicos. Debido a la larga vida media de la pirimetamina (111 horas), la administración de la leucovorina debe continuarse por una semana después de concluido el tratamiento con la pirimetamina.

- **Toxoplasmosis congénita neonatal (independiente del estado del VIH):**

  - **Dosis inicial:** 2 mg/kg por día, una vez al día, por dos días.

  - **Dosis subsiguiente:** luego, 1 mg/kg una vez al día (junto con sulfadiazina), por los primeros seis meses. Luego de los seis meses: 1 mg/kg por día, tres veces por semana (por ejemplo, los lunes, miércoles y viernes) (junto con sulfadiazina). Duración total del tratamiento: 12 meses.

    La leucovorina oral se debe dar a la dosis de 10 mg tres veces por semana (por ejemplo, los lunes, miércoles y viernes), durante todo el curso del tratamiento, desde el inicio con la pirimetamina, con el fin de prevenir la toxicidad hematológica. Duración total: 12 meses.

    Si no existe una infección evidente, pero el neonato nació de una madre infectada durante el embarazo, tratar por cuatro semanas, seguido de cursos adicionales si se confirma infección, de acuerdo con el esquema arriba indicado.

Sulfadiazina 100 mg/kg por día, vía oral, divididos cada 12 horas, y pirimetamina 2 mg/kg por día, vía oral, por dos días (dosis de carga), luego, 1 mg/kg cada 24 horas, por dos a seis meses, y luego tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes), hasta un año (12 meses). Ácido folínico (leucovorina) 10 mg tres veces por semana. Prednisona o prednisolona 1 mg/kg por día, dividido cada 12 horas, si presenta coriorretinitis activa o proteína en el LCR >1 g/dL. Iniciar el uso de la sulfadiazina después de resuelta la ictericia neonatal. El tratamiento es únicamente efectivo contra los trofozoítos, no con los quistes.

- **Toxoplasmosis congénita en combinación con sulfadiazina y leucovorina en niños de un mes a un año (independiente del estado del VIH):**

  - **Dosis inicial:** 2 mg/kg por día, una vez al día, por dos días.

  - **Dosis subsiguiente:** luego, 1 mg/kg una vez al día (junto con sulfadiazina), por los primeros seis meses. Luego de los seis meses: 1 mg/kg por día, tres veces por semana (por ejemplo, los lunes, miércoles y viernes) (junto con sulfadiazina). Duración total del tratamiento: 12 meses.

    La leucovorina oral se debe dar a la dosis de 10 mg tres veces por semana (por ejemplo, los lunes, miércoles y viernes), durante todo el curso del tratamiento, desde el inicio con la pirimetamina, con el fin de prevenir la toxicidad hematológica. Duración total: 12 meses.

- **En infección adquirida:**

- **Expuesto al VIH/positivo al VIH:** 2 mg/kg (dosis máxima: 50 mg) una vez al día, por tres días, seguida de 1 mg/kg (dosis máxima: 25 mg) una vez al día, en combinación con sulfadiazina o clindamicina y leucovorina vía oral (10 a 25 mg), por día. Continuar durante al menos seis semanas; valorar clínicamente una duración por más tiempo, si la enfermedad clínica o radiológica es extensiva o con una respuesta incompleta. Continuar con terapia supresora crónica.

- **No expuesto al VIH/no positivo al VIH:** 2 mg/kg (dosis máxima: 50 mg) una vez al día, por dos días, seguida de 1 mg/kg (dosis máxima: 25 mg) una vez al día, en combinación con sulfadiazina o clindamicina y leucovorina vía oral (10 a 25 mg), por día. Continuar por tres a seis semanas. Continuar la terapia hasta una a dos semanas después de la resolución de los síntomas.

- **Profilaxis para el primer episodio de toxoplasmosis:**

  - **En paciente expuesto al VIH/positivo al VIH:** iniciar con una dosis de 1 mg/kg por día, una vez al día (dosis máxima por día: 25 mg), dada con dapsona y leucovorina oral (5 mg), cada tres días.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Toxoplasmosis:** para el tratamiento de la toxoplasmosis, la pirimetamina se da en conjunto con la sulfadiazina o, alternativamente, con clindamicina. Debido a la marcada variación en la tolerancia a la pirimetamina a dosis altas, para el tratamiento de la toxoplasmosis la dosis de este medicamento debe ajustarse cuidadosamente, para proveer el efecto terapéutico máximo con efectos adversos mínimos. La leucovorina se debe administrar junto con la pirimetamina, para así prevenir efectos hematológicos. Debido a la larga vida media de la pirimetamina (111 horas), la administración de la leucovorina debe continuarse por una semana después de concluido el tratamiento con la pirimetamina.

  - **Dosis en adultos:** 50 a 75 mg por día, por tres a cuatro semanas, dependiendo de la respuesta, junto con 1 a 4 g de una sulfonamida, más 5 a 10 mg de leucovorina cálcica oral, tres veces por semana, por una a tres semanas, dependiendo de la tolerancia y la respuesta en el paciente. Luego, reducir la dosis en un 50 % y continuar por cuatro a cinco semanas o 25 a 50 mg por día, por tres a cuatro semanas.

- **Profilaxis para el primer episodio de toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*):**

  - **Dosis:** 50 mg una vez por semana en combinación con dapsona y 25 mg de leucovorina cálcica oral, una vez por semana.

- **Profilaxis de recurrencia de toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*):**

  - **Dosis:** 25 a 75 mg una vez al día en combinación con sulfadiazina o clindamicina, más 10 a 25 mg por día.

- **Profilaxis para el primer episodio o recurrencia de *Pneumocystis carinii*:**

  - **Dosis:** 50 a 75 mg una vez a la semana en combinación con dapsona y 25 mg de leucovorina cálcica oral, una vez por semana.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis.

El riñón no es la ruta principal de excreción de la pirimetamina.

La excreción del medicamento no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no hay datos sustanciales sobre el uso de la pirimetamina en pacientes con alteración de la función renal; por tanto, la pirimetamina se debe administrar con precaución.

Cuando la pirimetamina se administre junto con una sulfonamida en pacientes con alteración de la función renal, se debe tener precaución, para evitar la acumulación de la sulfonamida.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

El hígado es la ruta metabólica principal de la pirimetamina.

Existen datos limitados sobre el uso de la pirimetamina en pacientes con insuficiencia hepática; por tanto, la pirimetamina se debe administrar con precaución en estos pacientes.

No hay recomendaciones generales en cuanto a la reducción de la dosis para estados de insuficiencia hepática, pero se debe considerar un ajuste de la dosis en casos individuales.

Precauciones

La pirimetamina debe utilizarse con precaución con otros depresores de la médula ósea o con antagonistas de folato, debido a su potencial para el desarrollo de discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, anemia megaloblástica y trombocitopenia.

La combinación de pirimetamina con sulfonamidas puede ser sinérgica contra organismos susceptibles, pero con la terapia de combinación es más probable que ocurra depresión de la médula ósea. Por tanto, deben monitorizarse de forma rutinaria los recuentos hematológicos en los pacientes tratados con ambos fármacos simultáneamente.

Otros medicamentos que pueden interactuar con la pirimetamina de esta manera son: la carbamazepina, la clozapina, el cloranfenicol, las fenotiazinas, la procainamida, los inhibidores antirretrovirales de la transcriptasa inversa, los agentes antineoplásicos o los agentes antitiroideos. Algunos autores sugieren administrar rutinariamente leucovorina (ácido folínico) durante el tratamiento con pirimetamina, incluso cuando no se utilizan ninguno de los fármacos anteriores.

El ácido fólico, la vitamina B9, puede interferir con la acción de la pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis, por lo que no debe utilizarse concomitantemente con esta.

La combinación de pirimetamina y clindamicina ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica.

Los trastornos hematológicos son las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con pirimetamina, especialmente cuando el medicamento se administra en dosis altas. El agotamiento del ácido fólico puede precipitar agranulocitosis, la cual, a su vez, puede causar fiebre o faringitis, así como trombocitopenia, anemia megaloblástica y glositis, que puede incluir la pérdida del gusto. Estas condiciones suelen ser reversibles con la suspensión del fármaco y la administración de leucovorina.

Puede presentarse anorexia, náuseas/vómitos, dolor abdominal y diarrea durante el tratamiento con la pirimetamina. Estos efectos pueden aliviarse tomando el medicamento con alimentos.

Puede ocurrir urticaria durante el tratamiento con pirimetamina y podría ser el primer signo de una reacción adversa más grave, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o dermatitis exfoliativa. Otras reacciones dermatológicas incluyen fotosensibilidad, prurito y vasculitis. La pirimetamina se debe suspender a la primera señal de erupción.

Se ha reportado una necrosis hepática fatal durante el tratamiento con pirimetamina-sulfadoxina, aunque los autores concluyeron que la sulfadoxina fue probablemente el agente causal.

Los efectos sobre el sistema nervioso central de la pirimetamina incluyen debilidad, ataxia, temblores e insuficiencia respiratoria. También puede causar convulsiones, en especial en pacientes con un trastorno convulsivo preexistente. De tal forma, la pirimetamina debe utilizarse con precaución en pacientes con un trastorno convulsivo, sobre todo cuando se administra para el tratamiento de la toxoplasmosis, ya que las dosis altas de la droga pueden precipitar un ataque.

El uso de la pirimetamina debe evitarse en pacientes con cualquier anemia preexistente, especialmente anemia megaloblástica, porque el antagonismo hacia el ácido fólico puede potenciar la enfermedad. Cualquier paciente con deficiencia de folato debe ser tratado con mucho cuidado, sobre todo en el tratamiento de la toxoplasmosis, para el cual se utilizan dosis más altas. En caso de producirse anemia megaloblástica, el tratamiento con pirimetamina debe interrumpirse. Si la terapia no puede ser interrumpida, debe considerarse una dosis más baja y/o administrar ácido folínico.

Los recuentos sanguíneos se deben controlar regularmente, en especial cuando se prescriben dosis de pirimetamina superiores 25 mg/día. Algunos médicos recetan rutinariamente ácido folínico al administrar altas dosis de pirimetamina.

La pirimetamina se debe utilizar con precaución en pacientes con supresión de la médula ósea, debido a que la mielosupresión puede conducir a leucopenia, agranulocitosis o trombocitopenia.

No se deben administrar inyecciones intramusculares a pacientes tratados con pirimetamina, por cuanto las inyecciones IM pueden causar sangrado, moretones o hematomas, debido a la trombocitopenia secundaria a la supresión de la médula ósea.

La pirimetamina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades dentales, ya que puede causar mielosupresión y puede haber un mayor riesgo de infección. El trabajo dental se debe realizar antes de iniciar la terapia con pirimetamina o se debe aplazar hasta que los recuentos de sangre vuelvan a la normalidad. Los pacientes deben ser instruidos sobre la higiene oral adecuada.

La pirimetamina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo, debido a posibles problemas de absorción.

La pirimetamina, ya sea sola o en combinación con una sulfonamida, se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, debido a que la pirimetamina se metaboliza en el hígado.

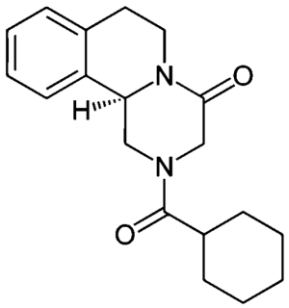
La pirimetamina, ya sea sola o en combinación con una sulfonamida, se debe utilizar con precaución en la enfermedad renal. Debido a que las sulfonamidas pueden inducir cristaluria, se debe mantener una ingesta adecuada de líquido. La creatinina sérica debe ser evaluada antes de prescribir pirimetamina.

La pirimetamina en combinación con una sulfonamida se debe utilizar con precaución en pacientes con asma bronquial, ya que están en riesgo de desarrollar reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas pueden ocurrir durante el tratamiento con pirimetamina. Debe suspenderse el fármaco a la primera señal de erupción o si se observa cualquier cambio en las células de la sangre.

Praziquantel

Praziquantel 600 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

El praziquantel actúa frente a diversos cestodos y trematodos. En algunas infecciones puede actuar sobre formas larvarias localizadas en los músculos y en el sistema nervioso central.

Específicamente, el medicamento penetra en el parásito y actúa de manera rápida en dos direcciones; por un lado, provoca parálisis espástica en el parásito, debido al paso de calcio al interior del verme, que genera una contracción muscular y reduce la capacidad del gusano para contraerse o relajarse; esto hace que muera y sea expulsado del organismo. Por otro lado, inhibe la captación de glucosa del parásito, para forzarlo a consumir sus propias reservas de glucógeno. Después de varios minutos de contacto del praziquantel con los vermes, el tegumento de la región del cuello del helminto adulto desarrolla vesículas que luego se rompen y favorecen la desintegración de esta estructura. Esta acción del praziquantel también se ejerce sobre los huevecillos y las larvas enquistadas de los vermes.

De tal forma, la acción del praziquantel hace que al final el gusano sea destruido en el intestino o sea expulsado con las heces.

Embarazo: categoría B.

El uso del praziquantel durante el embarazo podría ser aceptable. El praziquantel no ha mostrado ser mutagénico, teratogénico o embriotóxico.

Debido al riesgo de cisticercosis, el tratamiento de la infección por *Taenia solium* no debe ser pospuesto.

Lactancia materna

El praziquantel entra en la leche materna. No dar lactancia materna el día que se toma el praziquantel y por 72 horas después.

Farmacocinética

El praziquantel se absorbe rápido después de la administración oral, aproximadamente 80 %, incluso cuando se administra con las comidas, pero solo una pequeña porción no alterada alcanza la circulación sistémica, debido a la primera fase metabólica (metabolismo del primer paso).

Las concentraciones séricas máximas se alcanzan de una a tres horas después de la administración oral. Su unión a proteínas plasmáticas es de 80 %. Se distribuye en el suero y en el líquido cefalorraquídeo; las concentraciones en el LCR son aproximadamente de 15 a 20 % de la cantidad total de praziquantel libre y ligado en suero. Cruza la barrera hematoencefálica.

Se metaboliza completamente en el hígado. En adultos con función hepática y renal normales, la vida media es de 0,8 a 1,5 horas, y la de los metabolitos derivados del praziquantel de cuatro a cinco horas.

Su excreción es renal y rápida (70 a 80 % de una dosis oral se excreta en 24 horas). También se excreta en la leche materna. Menos de 0,1 % de la dosis oral se excreta sin cambios.

Administración

El praziquantel se administra vía oral. Se debe tomar con agua durante las comidas.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Tenias:**
    - **Neurocisticercosis (*Taenia solium* -tenia del cerdo-, estadio tisular -larva-) en niños:** 33,3 mg/kg por dosis, tres veces al día, por un día, seguida por 16,7 mg/kg por dosis, tres veces al día, por 20 días y por 30 días si quistes gigantes o quistes subaracnoideos están presentes. Podría usarse con un anticonvulsivante y/o corticosteroides.
    - **Cisticercosis, cisticercosis dérmica en niños >4 años:** 60 mg/kg por día, divididos en tres dosis, por seis días.
    - ***Hymenolepis nana* (tenia enana) en niños:** 25 mg/kg como una sola dosis. El tratamiento se puede repetir en infección intensa persistente o para eliminar el parásito dentro de un grupo familiar.
    - ***Diphyllobothrium latum* (peces) en niños:** 10 a 25 mg/kg como dosis única.
    - ***Taenia saginata* (vacuno) y *Taenia solium* (cerdo) en niños:** 5 a 10 mg/kg como dosis única.

Dosis vía oral en el adulto y en el adulto mayor

- **Esquistosomiasis por trematodos (género *Schistosoma*):** el praziquantel es efectivo en todas las formas de esquistosomiasis, en el estado agudo y en pacientes con compromiso hepatoesplénico extensivo. Cuando no logra una cura radical, el conteo de huevos en heces u orina es siempre considerablemente reducido por más de un año. Este medicamento tiene un valor particular en la esquistosomiasis intestinal debida a *S. japonicum, S. intercalatum* o *S. mekongi* y en infecciones por *S. mansoni*. Dosis: 20 mg/kg tres veces al día, a intervalos de cuatro a seis horas, por un día.
- **Clonorquiasis/opistorquiasis:** 25 mg/kg tres veces al día, a intervalos de cuatro a seis horas, por uno o dos días.
- **Cisticercosis:** 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por 14 días. Debe administrarse un corticosteroide, como prednisolona, por dos a tres días antes y luego durante el período de tratamiento.
- **Cisticercosis dérmica:** 60 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por seis días.
- **Teniasis intestinal: (Cestodos):** 5 a 10 mg/kg como una dosis única.
- **Himenolepiasis (*Hymenolepis nana*):** 15 a 25 mg/kg como una dosis.
- **Difilobotriasis:** 10 a 25 mg/kg como una dosis única.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh clases B y C):** utilizar con precaución; un metabolismo disminuido podría conllevar a concentraciones séricas superiores y prolongadas.

Precauciones

Debido al riesgo de edema periquístico, los pacientes en los que la infección por esquistosoma o por trematodos se asocia a neurocisticercosis, deben ser tratados siempre en el hospital.

Utilizar con precaución en pacientes con historia de epilepsia y en pacientes con enfermedad hepática moderado-severa (clases B y C de Child-Pugh).

La reducción de su metabolismo puede llevar a concentraciones más altas y mantenidas del fármaco no metabolizado en plasma.

Mínimo aumento de transaminasas en algunos pacientes.

Monitorización en pacientes con trastornos cardíacos.

Contraindicado en cisticercosis ocular y en cisticercosis espinal, debido a que el praziquantel produce destrucción del parásito dentro del ojo o de la médula espinal, lo que resulta en inflamación local y edema. Dentro del cerebro, este edema puede simular una lesión ocupando un espacio agudo.

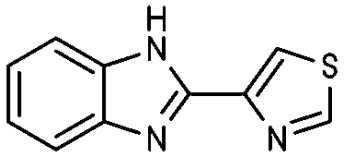
Contraindicado en personas con hipersensibilidad al praziquantel o a cualquiera de sus componentes.

Contraindicada su administración junto con inductores potentes de citocromo P450, ya que pueden no alcanzarse niveles terapéuticos del praziquantel. En pacientes que reciben rifampicina y que necesitan tratamiento inmediato para esquistosomiasis, se deberían considerar fármacos alternativos. Sin embargo, si el tratamiento con praziquantel es necesario, se deberá suspender la rifampicina cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento.

Tiabendazol

Tiabendazol 1 g/5 mL. Suspensión oral con sabor agradable. Envase con 15 mL.

El tiabendazol es un derivado del benzimidazol, con acción vermicida, ovocida y larvicida. Estructuralmente, está relacionado con el mebendazol.



Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso del tiabendazol sobre el parásito es desconocido, pero se cree que podría inhibir la enzima fumarato reductasa específica de los helmintos.

Embarazo: categoría C. No administrar durante el primer trimestre.

Sin embargo, no hay estudios adecuados en humanos. Por sus extensas RAM, su uso deberá someterse a una exhaustiva evaluación de riesgo/beneficio.

Lactancia materna

No se conoce si el tiabendazol se excreta en la leche materna.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes que están siendo amamantados, el médico debe valorar si se suspende la lactancia materna mientras la madre toma el tratamiento, valorando la importancia de que la madre reciba el tratamiento lo más pronto posible.

Farmacocinética

Absorción: se absorbe bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal.

Metabolismo: hepático; se metaboliza rápida y casi completamente a conjugados de 5-hidroxitiabendazol.

Vida media: normal y anéfrica. En el caso del tiabendazol es de 1,2 horas (intervalo: de 0,9 a 2 horas), y en el caso del 5-hidroxitiabendazol es de 1,7 horas (intervalo: de 1 a 2 horas).

Tiempo hasta la concentración máxima del tiabendazol y sus metabolitos: de 1 a 2 horas.

Concentración plasmática máxima de los metabolitos: de 6,5 a 10 µg por mililitro, aproximadamente.

Eliminación: el tiabendazol se excreta por vía renal. Hasta el 90 % o más se excreta en la orina como metabolito inactivo en 48 horas (la mayoría durante las primeras 24 horas); 1 % se excreta inalterado en la orina.

El 5-hidroxitiabendazol se excreta principalmente por la orina, como conjugados glucurónicos o sulfatos.

Aproximadamente el 5 % se excreta en las heces fecales en 48 horas.

Ni el tiabendazol ni sus metabolitos se eliminan en cantidades significativas por hemodiálisis

Administración

El tiabendazol se administra vía oral, preferiblemente después de las comidas. No se necesita una dieta especial, ayuno o purgarse previo a la administración de la droga.

Se debe aconsejar a los pacientes sobre las precauciones higiénicas que deben mantener para minimizar la reinfección.

Dosis

La dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg dos veces al día en pacientes que pesan menos de 70 kg, y de 1,5 g dos veces al día en pacientes que pesan más de 70 kg. La dosis máxima diaria es de 3 g. La dosis usual con base en el peso del paciente, dada dos veces al día, se indica a continuación:

Peso del paciente	Dosis	Dosis (mL de suspensión oral)
≥13,6-22,6 kg	250 mg	1,25
22,7-34,0 kg	500 mg	2,5

Peso del paciente	Dosis	Dosis (mL de suspensión oral)
34,1-45,4 kg	750 mg	3,75
45,5-56,7 kg	1 g	5
56,8-68,1 kg	1,25 g	6,25
≥68,2 kg	1,5 g	7,5

En pacientes que no toleran las dos dosis diarias, se podría dar la dosis de 25 mg/kg después de la comida principal en el día uno y repetir la segunda dosis 24 horas después, a la misma hora, con la comida principal en el día dos. **En niños se limita a aquellos que pesan de 13,6 kg en adelante**.

Indicaciones y dosis en pediatría

Tener precaución en infecciones mixtas con diferentes nemátodos que involucren a la ascariasis, ya que puede provocar que los gusanos migren a otras partes del cuerpo, causando complicaciones serias.

El tiabendazol está contraindicado como tratamiento profiláctico por infestación por oxiuros (por ejemplo, *Enterobius vermicularis*).

En forma ideal, se requiere una terapia de apoyo (adyuvante) para el abordaje en pacientes con anemia, deshidratados o mal nutridos, previo al inicio de la terapia antihelmíntica.

El tiabendazol debe usarse solamente en pacientes susceptibles a la infestación con el helminto que ha sido diagnosticado y no debe usarse en forma profiláctica.

La dosis diaria máxima es de 3 g.

Dosis vía oral

- **Infecciones por nemátodos (gusanos redondos):**
  - **Ascariasis:** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos. Tener precaución en su uso.
  - **Larva migrans cutánea (erupción serpiginosa), uncinarias del perro y del gato:** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos. Si hay lesiones activas dos días después de haberse completado el curso de terapia, debe administrarse un segundo curso de tratamiento.
  - **Infecciones por uncinaria intestinal (*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.
  - **Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces

al día, por dos a tres días consecutivos. En el caso del síndrome diseminado o de hiperinfección de estrongiloidiasis, que se presenta principalmente en individuos inmunocomprometidos, podrían requerirse más de dos días de terapia con tiabendazol (de cinco a siete días, por lo menos).

- **Toxocariasis (larva migrans visceral) causada por nematodo del perro y del gato (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por siete días consecutivos.

- **Triquinosis (*Trichinella spiralis*):** para el tratamiento sintomático de la triquinosis, la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos a cuatro días consecutivos, de acuerdo con la respuesta de los pacientes.

- **Tricostrongiliasis (*Trichostrongylus*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

- **Trichuriasis (*Trichuris trichiura*) (tricocéfalos):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Infecciones por nemátodos (gusanos redondos):**

  - **Ascariasis:** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

  - **Larva migrans cutánea (erupción serpiginosa), uncinarias del perro y del gato:** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos a cinco días consecutivos. Si hay lesiones activas dos días después de haberse completado el curso de terapia, debe administrarse un segundo curso de tratamiento.

  - **Infecciones por uncinaria intestinal (*Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

  - **Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos. En el caso del síndrome diseminado o de hiperinfección de estrongiloidiasis, que se presenta principalmente en individuos inmunocomprometidos, podrían requerirse más de dos días de terapia con tiabendazol (cinco a siete días, por lo menos).

  - **Toxocariasis (larva migrans visceral) causada por nemátodo del perro y del gato (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por cinco a siete días consecutivos.

  - **Triquinosis (*Trichinella spiralis*):** para el tratamiento sintomático de la triquinosis, la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes

que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos a cuatro días consecutivos, de acuerdo con la respuesta de los pacientes.

- **Tricostrongiliasis (*Trichostrongylus*):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

- **Trichuriasis (*Trichuris trichiura*) (tricocéfalos):** la dosis usual de tiabendazol es de 25 mg/kg en pacientes que pesan menos de 70 kg y de 1,5 g en pacientes que pesan más de 70 kg, dos veces al día, por dos días consecutivos.

Efectos adversos

Mareos, náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, somnolencia, fatiga, sequedad de las membranas mucosas, hiperglicemias, disturbios de la visión (incluyendo el color en la visión -xantopsia-) y visión borrosa, leucopenia, tinnitus, botes de piel, prurito, cefalea, alteraciones neuropsiquiátricas, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson), eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, convulsiones, efectos sobre el hígado (incluyendo hepatitis, colestasis y daño del parénquima hepático -en algunos casos severo e irreversible), enuresis, cristaluria, bradicardia e hipotensión, y síndrome de Sicca (síndrome de Sjögren).

La orina en algunos pacientes que están tomando el tiabendazol tiene un olor característico, similar a la ingestión del espárrago, lo cual es atribuido al metabolito del tiabendazol.

Dosis en daño renal

Usar con precaución. El metabolito de sulfato y de conjugado de glucurónido son potencialmente tóxicos y se pueden acumular en pacientes con daño renal. Se debe monitorear de cerca.

Disfunción renal: riesgo de acumulación de metabolitos y neurotoxicidad.

Dosis en daño hepático

Evitar su uso.

Disfunción hepática: es metabolizado en el hígado, riesgo de hepatotoxicidad.

Precauciones

El tiabendazol podría competir con otras drogas, como la teofilina, por sitios de metabolismo en el hígado, con el agravante de elevarse los niveles sanguíneos de tales compuestos a niveles potencialmente tóxicos. Por lo tanto, cuando se utilice de manera concomitante el tiabendazol y un derivado de xantinas en forma anticipada, podría ser necesario un monitoreo de los niveles sanguíneos y/o reducir la dosis de dichos compuestos.

Tratamiento de la tripanosomiasis americana

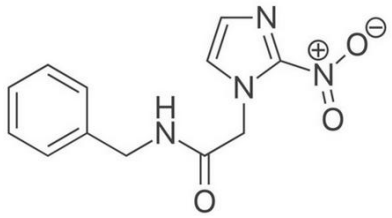
La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *T. cruzi*. Este es transmitido a los seres humanos por vectores insectos encontrados en las Américas (principalmente en las áreas rurales de América Latina).

La enfermedad de Chagas tiene una fase aguda y una crónica; si la enfermedad no es tratada, la infección es de larga vida. La enfermedad aguda (que ocurre de manera inmediata después de la inoculación y perdura por semanas a meses) podría ser leve o asintomática. Los síntomas incluyen fiebre o inflamación en el sitio de la inoculación.

Después de la fase aguda, muchas personas entran en la fase crónica, durante la cual la mayoría son asintomáticos. Alrededor del 30 % podría desarrollar complicaciones serias, incluyendo manifestaciones cardíacas y gastrointestinales de la enfermedad. La enfermedad de Chagas puede reactivarse y en forma potencial causar una cuadro severo. **Se tienen dos fármacos: el benznidazol y el nifurtimox.**

Benznidazol

Benznidazol 100 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

El benznidazol inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas en el parásito de *Trypanosoma cruzi*. También acelera la degradación de esas macromoléculas.

Los estudios sugieren que el benznidazol es reducido por una enzima Tipo I nitrorreductasa (NTR) de *T. cruzi,* produciendo una serie de intermediarios de vida corta, que podrían promover el daño a ciertas macromoléculas, incluyendo el ADN. En las células de mamíferos, sin embargo, el benznidazol es metabolizado por reducción del grupo nitro a un grupo amino, por un tipo de enzima II NTR.

El benznidazol es activo contra los tres estadios del *T. cruzi*: tripomastigote, amastigote y epimastigote. Sin embargo, la sensibilidad de las cepas de *Trypanosoma cruzi* de las diferentes regiones geográficas al benznidazol podría variar.

Embarazo: categoría X.

Contraindicado su uso durante el primer trimestre del embarazo.

Como no se ha demostrado que el empleo en el embarazo esté exento de peligros, el tratamiento debe aplazarse hasta después del primer trimestre. A partir de entonces se debe aplicar inmediatamente, a fin de evitar el riesgo de transmisión congénita.

Lactancia materna

Se reporta la presencia del benznidazol en la leche materna, por lo que se recomienda suspender la lactancia mientras la madre está recibiendo el tratamiento, considerando además que el parásito podría transmitirse por la leche materna.

Farmacocinética

Parámetros farmacocinéticos	Dosis oral única de 100 mg de benznidazol en ayunas en voluntarios sanos Promedio (DE)
Cmáx (mg/L)	2,4 (0,5)

Parámetros farmacocinéticos	Dosis oral única de 100 mg de benznidazol en ayunas en voluntarios sanos Promedio (DE)
Tmáx (h)	2 (1-4) Como mediana (rango)
AUC (mg*h/L)	43,5 (9,0)

El Cmáx y el AUC no se ven afectados con una comida alta en calorías, alta en grasa, comparada en condiciones de ayuno en voluntarios adultos sanos.

Se une a las proteínas en un 44 a 60 %.

Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas en voluntarios sanos con una sola dosis.

Su metabolismo es desconocido.

El benznidazol y sus metabolitos desconocidos son excretados en orina y heces.

Administración

Se administra vía oral, con o sin alimentos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Tratamiento de la fase aguda congénita o de la fase crónica temprana de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**
  - **Neonatos a término:**
    - **Dosis inicial:** 5 mg/kg por día; aumentar después de tres días a 10 mg/kg por día, si no se presenta leucopenia o trombocitopenia. La dosis debe ser dividida en dos o tres dosis por día, por 60 días.
- **Tratamiento de la fase aguda o de la fase crónica temprana de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**
  - **Niños >1 mes de edad a 12 años (<40 kg de peso):**
    - **Dosis inicial:** 7,5 a 10 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en dos o tres dosis por día, por 60 días.
  - **Niños ≥40 kg de peso:** 5 a 10 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en dos o tres dosis por día, por 60 días.

  Nota: La meningoencefalitis aguda podría requerir una dosis de hasta 25 mg/kg por día.
- **Tratamiento de la fase crónica de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**

- **Niños >1 mes de edad a 12 años:** 5 a 10 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en dos o tres dosis por día, por 60 días.

Indicaciones y dosis en adultos

- **Tratamiento de la tripanosomiasis americana aguda (enfermedad de Chagas):** 5 a 7 mg/kg por día, en dos dosis divididas, por 60 días. Dosis máxima diaria: 400 mg.

Dosis en daño renal

Evitar su uso en insuficiencia renal.

Dosis en daño hepático

Evitar su uso en insuficiencia hepática.

Efectos adversos

Brotes (suspender el tratamiento si este es severo y viene acompañado de fiebre y púrpura), náuseas, vómitos, dolor abdominal, neuropatía periférica, parestesias, neuritis periférica, leucopenia, artralgias, mialgias, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, cefalea, mareos y fatiga.

Reacciones cutáneas: relacionada con fotosensibilidad; se suele dar en el curso de la primera o segunda semana de tratamiento.

Los eventos adversos del tratamiento tripanocida son variables; generalmente, se presentan entre los 15 y 30 días de iniciado el tratamiento, y son más frecuentes y de mayor gravedad a mayor edad del paciente.

- Erupción cutánea de diverso tipo, que por lo general es benigna. Si es grave y se acompaña de fiebre y púrpura, el tratamiento deberá suspenderse de forma definitiva.
- Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia y distensión abdominal).
- Síntomas generales: fiebre, artralgias, mialgias, fatiga, adenopatías.
- Fenómenos neurotóxicos periféricos y/o del sistema nervioso central (cefalea, anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, mareos, trastornos del estado de ánimo, pérdida del equilibrio y la memoria, convulsiones, síntomas de neuropatía periférica -como hipo o hiperestesias-, parestesias o dolor neuropático).
- Elevación de transaminasas mayor a tres veces los valores máximos normales, con o sin síntomas de hepatitis.
- Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, como pérdida del apetito.
- Eosinofilia.
- Los efectos adversos menos frecuentes son: plaquetopenia, leucopenia por debajo de 2.500/mm^3 (a expensas de neutropenia) y síndrome de Stevens-Johnson.

Precauciones

Daño hepático, daño renal, alteraciones hematológicas, historia de manifestaciones clínicas neurológicas y condición alérgica a los imidazoles.

Se debe llevar un monitoreo sanguíneo, en especial de los leucocitos, a través de todo el tratamiento.

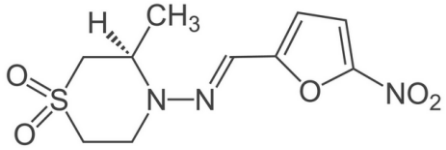
El uso concomitante de alcohol puede dar reacciones de tipo disulfiram.

Nifurtimox

Nifurtimox 30 mg. Tableta.

Nifurtimox 120 mg. Tableta.

Nifurtimox 250 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

La actividad antitripanosómica del nifurtimox no ha sido dilucidada por completo, pero se ha demostrado que la nitrorreductasa tripanosómica tipo I cataliza la reducción del nifurtimox a un derivado nitrílico de cadena abierta, no saturado, sin demanda de oxígeno. Este nitrilo posee propiedades significativas de inhibición del crecimiento, que actúan contra el parásito. Además, se demostró que los extractos de tripanosoma tratado con nifurtimox generaron aniones superóxido y radicales nitros aniónicos.

Esto es mediado por nitrorreductasas tipo II en demanda de oxígeno y es la base de la acción que mata a los parásitos, pues el estrés oxidante inducido por la nitrorreductasa ataca selectivamente al parásito, debido a que el sistema de defensa antioxidante de este es menos evolucionado. En resumen, nifurtimox posee dos sustratos enzimáticos, las nitrorreductasas tipo I y tipo II, que actúan en forma independiente o dependiente del oxígeno, y ambas son responsables de la actividad antitripanosómica de nifurtimox.

Embarazo: categoría X.

Contraindicado su uso durante el primer trimestre del embarazo.

Como no se ha demostrado que el empleo en el embarazo esté exento de peligros, el tratamiento debe aplazarse hasta después del primer trimestre. A partir de entonces, se debe aplicar inmediatamente, a fin de evitar el riesgo de transmisión congénita.

Lactancia

Nifurtimox se excreta en la leche humana en cantidades desconocidas; sobre la base de las estimaciones de farmacocinética de poblaciones, la exposición diaria media de los niños pequeños equivale a menos de 0,2 % de la dosis materna, ajustada por peso, en una relación de leche/plasma de 1.

No se recomienda la lactancia mientras la madre está recibiendo el tratamiento, considerando además que el parásito podría transmitirse por la leche materna.

Farmacocinética

Absorción: el nifurtimox se absorbe casi por completo tras su administración oral. Las concentraciones máximas se alcanzan de una a tres horas después de tomar el medicamento.

Distribución: según las investigaciones en animales, las concentraciones en riñones, hígado, pulmones, paredes de la aorta, glándulas suprarrenales, tiroides y glándula de Cowper son ligeramente mayores en comparación con las del plasma.

El nifurtimox atraviesa la barrera placentaria y también la barrera sanguino-cerebral. Aproximadamente, 39 % de nifurtimox se une a proteínas del plasma humano. Según las estimaciones de farmacocinética de poblaciones, la excreción hacia la leche materna es baja (0,2 % de la dosis maternal ajustada por peso) y muy inferior a las exposiciones que se alcanzan en los lactantes tratados para la enfermedad de Chagas.

Metabolismo: el nifurtimox se metaboliza casi por completo. Se ha detectado en orina la presencia de metabolitos básicos, ácidos y neutros, pero estos no han sido identificados estructuralmente. La enzima nitrorreductasa presente en E. coli en los intestinos humanos forma el radical nitro aniónico (R-NO2-). Este radical también ha sido confirmado dentro de células intactas de *T. cruzi* expuestas a nifurtimox. Se estimuló la formación de superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que contribuye sustancialmente a la actividad antiparasitaria de nifurtimox.

Eliminación: las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente, con una vida media de dos a cinco horas, y dejan de ser detectables 24 horas después de tomar el medicamento. Hasta 1 % de la dosis se excreta con la orina, en forma de medicamento intacto.

Administración

El nifurtimox se administra vía oral. Se recomienda tomarlo con las comidas o después de estas, con el fin de minimizar la irritación gastrointestinal.

Las tabletas deben tomarse tres veces al día, preferiblemente en la mañana, al mediodía y en la noche, con o después de las comidas.

Los infantes (de un mes a un año) podrían tomar las tabletas trituradas y mezcladas con una pequeña cantidad de alimento. En este caso, es conveniente dar la medicación antes de la comida principal.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

- **Tratamiento de la fase aguda congénita o de la fase crónica temprana de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**
    - **Neonatos a término:** 15 a 20 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en tres dosis por día (cada ocho horas después de las comidas), por 60 días.
- **Tratamiento de la fase aguda o de la fase crónica temprana de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**
    - **Niños >1 mes de edad a 12 años (<40 kg de peso):** 15 a 20 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en tres dosis por día (cada ocho horas después de las comidas), por 60 días.
    - **Niños ≥40 kg de peso:** 12,5 a 15 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en tres dosis por día (cada ocho horas después de las comidas), por 60 días.

- **Tratamiento de la fase crónica de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):**
    - **Niños >1 mes de edad a 12 años:** 8 a 10 mg/kg por día. La dosis debe dividirse en tres dosis por día (cada ocho horas después de las comidas), por 60 días.

Indicaciones y dosis en adultos

Dosis vía oral

- **Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana):** 8 a 10 mg/kg por día, dividida cada ocho horas con o después de las comidas, por 90 días.

Dosis en daños renal

Podría requerirse un ajuste de la dosis en daño renal de leve a moderado, debido a un aumento en los niveles séricos y toxicidad del nifurtimox.

En caso de daño severo o insuficiencia severa renal evitar su uso.

Dosis en daño hepático

Un daño en la función hepática podría incrementar las concentraciones sanguíneas del medicamento, aumentando el riesgo de efectos laterales.

Efectos adversos

Brotes, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor gástrico, cefalea, vértigo, alteraciones en el sueño, pérdida de la memoria, excitabilidad, mialgia, artralgia, temblores, debilidad, parestesias, toxicidad del SNC (que puede obligar a la suspensión del tratamiento) incluyendo confusión, ataxia, nistagmos, irritabilidad, psicosis, ideas suicidas, convulsión, fiebre, infiltración pulmonar, rash cutáneo, neuropatía periférica, eosinofilia, leucopenia e impotencia.

Precauciones

Se requiere una cercana supervisión médica en pacientes con historia de daño cerebral o predisposición a convulsiones, psicosis o alteraciones serias del comportamiento.

Valorar si se toma junto con el hidróxido de aluminio, para reducir la irritación GI.

En caso de que algún medicamento que se tome de manera concomitante contenga en su formulación alcohol, valorar el riesgo/beneficio, para reducir la incidencia y la severidad de los efectos adversos.

Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, enrojecimiento y picazón de la piel); por lo que los pacientes deben evitar la exposición al sol o usar pantalla protectora mientras se encuentren bajo este tratamiento.

ANTITUBERCULOSOS

- La tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo.
- En el año 2017, 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,6 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,3 millones de personas con VIH).

- La tuberculosis constituye una de las principales causas de muerte entre las personas con VIH.
- Se estima que en el 2017 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 230.000 murieron por esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH).
- La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) sigue siendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS, hubo 558.000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), de los cuales el 82 % padecía TB-MDR.
- A nivel mundial, la incidencia de la tuberculosis está disminuyéndose a un ritmo del 2 % anual, aproximadamente. Esta cifra debe aumentar al 4-5 %, con el fin de alcanzar las metas para 2020 de la Estrategia Fin a la TB.
- Se estima que entre el 2000 y el 2017 se salvaron 54 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis.
- Una de las metas relacionadas con la salud, incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, es el acabar para el año 2030 con la epidemia de tuberculosis.

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) es la causada por una cepa que no responde al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más eficaces en la actualidad. La forma multirresistente se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea. Sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento), con fármacos que además de caros son tóxicos.

En ciertos casos se pueden alcanzar grados aún más preocupantes de farmacorresistencia. La tuberculosis ultrarresistente (TB-XDR) es una forma más grave de tuberculosis farmacorresistente; es causada por bacterias que no responden a los medicamentos antituberculosos de segunda línea más eficaces, dejando a muchos pacientes sin otras opciones de tratamiento.

La OMS recomienda mantener vigilancia, con el fin de monitorear la efectividad del programa de tratamiento y para el diseño de regímenes estándar.

Fuente:

https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353398/9789240048140-eng.pdf

Las tres principales propiedades de los medicamentos antituberculosos son:

- *Su efecto bactericida*, con capacidad de erradicar los bacilos en multiplicación activa, provocar una rápida reducción de la población bacilar y llevar a la mejoría clínica.
- *Su efecto esterilizante*, con capacidad de matar a las bacterias persistentes y lograr la curación de la enfermedad.
- *Su capacidad de prevenir la aparición de resistencia*.

Los cinco medicamentos antituberculosos esenciales poseen estas propiedades con cierta diferencia:

- Isoniazida y rifampicina: tienen el efecto bactericida más potente y son capaces de erradicar a todas las poblaciones de bacilos tuberculosos.
- Pirazinamida y estreptomicina: son bactericidas contra ciertas poblaciones de bacilos. La pirazinamida en pH ácido es activa contra los bacilos del interior de los macrófagos; la estreptomicina es activa contra los bacilos extracelulares en multiplicación rápida.
- El etambutol es un bacteriostático (que solo reduce la velocidad de crecimiento de las micobacterias), que se utiliza en asociación con drogas más potentes, para evitar la aparición de bacilos resistentes.

Drogas de primera línea:

- Isoniazida (H) (bactericida).
- Rifampicina (R) (bactericida).
- Pirazinamida (Z) (bactericida).
- Estreptomicina (bactericida).
- Etambutol (E) (bacteriostático).

Drogas de segunda línea:

- Ácido paraaminosalicílico (PAS).
- Amikacina. (Ver en antibióticos)
- Capreomicina.
- Cicloserina.
- Etionamida.
- Levofloxacino (ver en antibióticos).

Consultar los lineamientos establecidos en el país, incluidos los esquemas de retratamiento.

Regímenes recomendados de tratamiento de seis meses para tuberculosis, con drogas de primera línea en pediatría

Droga	Fase inicial**** (dos meses)	Fase de continuación***** (cuatro meses)	Dosis máxima diaria
Isoniazida**	10-15 mg/kg por día	10-15 mg/kg por día	300 mg
+			
Rifampicina	10-20 mg/kg por día	10-20 mg/kg por día	600 mg
+			
Pirazinamida junto con	30-40 mg/kg por día		2 g
Estreptomicina*	20-40 mg/kg por día		1g
o			
Etambutol***	15-25 mg/kg por día		2,5

* La estreptomicina siempre reemplaza al etambutol en la tuberculosis meníngea. Para el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes pediátricos de 15 años en adelante o con peso mayor a 40 kg, la dosis usual IM de estreptomicina para uso en conjunto con otros agentes antituberculosos es de 15 mg/kg por día (hasta 1 g), dado como dosis diaria única (usualmente 750 mg a 1 g por día), cinco a siete veces por semana, por los primeros dos a cuatro meses o hasta la conversión del cultivo.

** La dosis máxima de la isoniazida puede extenderse hasta 500 mg cuando se presenta tuberculosis meníngea.

*** Por lo general, el etambutol no se recomienda en niños cuando la agudeza visual no puede ser monitoreada. Se recomienda no usar en niños menores de seis años, por la dificultad en el monitoreo.

****Fase inicial: dosis diaria en una sola toma, dos horas antes o dos después del desayuno.

*****Fase de continuación: dar en una sola toma, dos horas antes o dos horas después del desayuno.

En el régimen 2HRZ(E)/4HR en niños con edades de 0 a 3 meses, y de 3 meses a 10 años, el etambutol debe ser agregado en escenarios con una alta prevalencia de antecedentes de resistencia a la isoniazida o infección VIH o en niños viviendo con el VIH.

En el régimen 2HRZ(E)/4HR en niños con edades de 10 a 12 años, de 12 a 16 años y >16 años, el etambutol debe ser agregado independiente de la severidad de la enfermedad o del estado del VIH.

La escogencia del régimen podría además estar influenciado por factores clínicos (como por ejemplo, severidad de la enfermedad, insuficiencia renal o hepática, diabetes no controlada y estado del VIH).

En pacientes con tuberculosis pulmonar reciente que han completado los seis meses de tratamiento con rifampicina y presentan un frotis de esputo positivo, no se recomienda extender la fase intensiva.

Este esquema de tratamiento también aplica a la tuberculosis extrapulmonar, excepto en la tuberculosis del sistema nervioso central, hueso o articulación, por lo que se debe valorar por grupo de expertos.

Regímenes recomendados de tratamiento de seis meses para tuberculosis, con drogas de primera línea en adultos

Droga	Fase inicial* (dos meses)	Fase de continuación** (cuatro meses)	Dosis máxima diaria
Isoniazida	5 mg/kg/día	5 mg/kg/día	300 mg
+			
Rifampicina	10 mg/kg/día	10 mg/kg/día	600 mg
+			
Pirazinamida junto con	25 mg/kg/día		2 g
Estreptomicina	15 mg/kg/día (tercera edad: 10 mg/kg/día)		1 g (tercera edad: 750 mg)
o			
Etambutol	15-25 mg/kg/día		1,6 g

*Fase inicial: dosis diaria en una sola toma, dos horas antes o dos después del desayuno.

**Fase de continuación: dar en una sola toma, dos horas antes o dos horas después del desayuno. En pacientes con tuberculosis pulmonar reciente que han completado los seis meses de tratamiento con rifampicina y presentan un frotis de esputo positivo, no se recomienda extender la fase intensiva.

Además, se cuenta con las siguientes presentaciones en combinaciones fijas, para uso en pacientes sensibles al tratamiento con drogas antituberculosas:

ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN CON LAS NUEVAS PRESENTACIONES DE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOS COMBINADOS A DOSIS FIJAS, SEGÚN LA OMS

- **Tratamiento en pacientes adultos y adolescentes con peso ≥30 kg**

Se usa la siguiente presentación: rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol hidrocloruro 275 mg. Tableta recubierta.

TABLA 1

Fase intensiva de dos meses de duración	
Rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol hidrocloruro 275 mg. Tableta recubierta.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
30 - <35 kg	3
35 - <50 kg	4
50 - <65 kg	4
≥65 kg	5

TABLA 2

Fase de continuación de cuatro meses de duración	
Rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg. Tableta recubierta.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
30 - <35 kg	3
35 - <50 kg	4
50 - <65 kg	4
≥65 kg	5

- **Tratamiento en niños**

Las siguientes son las dosis de drogas antituberculosas recomendadas para uso diario en el tratamiento de la tuberculosis **en niños con peso menor a 25 kg**.

TABLA 3

Dosis recomendadas para uso diario en niños		
Droga antituberculosa	**Rango de dosis diaria***	**Dosis máxima diaria**
Isoniazida (H)	10-15 mg/kg	300 mg
Rifampicina (R)	10-20 mg/kg	600 mg
Pirazinamida (Z)	30-40 mg/kg	2 g
Etambutol (E)	15-25 mg/kg	2,5 g

*Ajustar la dosis en daño renal.

Se utilizan también los siguientes esquemas de tratamiento, con las nuevas presentaciones disponibles:

TABLA 4

Fase intensiva de dos meses de duración	
Rifampicina 75 mg, isoniazida 50 mg, pirazinamida 150 mg. Tableta dispersable. Contiene aspartame en la formulación como excipiente. El aspartame se metaboliza en fenilalanina, por lo que se debe tener precaución en pacientes con fenilcetonuria.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
4-7 kg	1
8-11 kg	2
12-15 kg	3
16-24 kg	4

TABLA 5

Fase de continuación de cuatro meses de duración	
Rifampicina 75 mg, isoniazida 50 mg. Tableta dispersable. Contiene aspartame en la formulación como excipiente. El aspartame se metaboliza en fenilalanina, por lo que se debe tener precaución en pacientes con fenilcetonuria.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
4-7 kg	1
8-11 kg	2
12-15 kg	3
16-24 kg	4

Tratamiento para niños con peso de 25 a <30 kg

TABLA 6

Fase intensiva de dos meses de duración	
Rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol hidrocloruro 275 mg. Tableta recubierta.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
25-29 kg	2

TABLA 7

Fase de continuación de cuatro meses de duración	
Rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg. Tableta recubierta.	
Rango de peso	**Número de tabletas en una sola toma diaria, en ayunas y al menos una hora antes de comer o dos horas después del desayuno**
25-29 kg	2

* Se debe agregar etambutol en la fase intensiva para niños con enfermedad extensa o que viven en entornos donde la prevalencia de la resistencia a la isoniacida es alta.

- **Tratamiento en la mujer embarazada**

Estas pacientes deben ser valoradas inicialmente en un II o III nivel de atención. Se les deberá explicar que el tratamiento de la TB es imprescindible para llevar su embarazo a un término exitoso.

Todos los medicamentos antituberculosos se pueden usar con seguridad durante el embarazo, a excepción de la estreptomicina (por su ototoxicidad y nefrotoxicidad para el feto). El esquema indicado será el acortado, durante seis meses.

Se destaca que la rifampicina disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que las pacientes con tratamiento para TB deben utilizar un método de anticoncepción de barrera (preservativos) o DIU (dispositivo intrauterino). Tener en cuenta que en algunas mujeres con TB los anticonceptivos orales pueden ocasionar vómitos directamente después de su toma; por lo que pueden tener riesgo de menor absorción y, por lo tanto, una reducción de la eficacia de las drogas antituberculosas.

Todas las pacientes en edad fértil deben ser examinadas durante la evaluación inicial, para saber si están embarazadas.

Las mujeres embarazadas que presentan una tuberculosis activa deben iniciar y continuar el tratamiento antituberculoso. Las embarazadas recibirán el mismo tratamiento utilizado en el esquema de TB sensible.

La isoniacida, la rifampicina, la pirazinamida y el etambutol pasan la barrera placentaria y no se han demostrado efectos teratogénicos, a excepción de la estreptomicina, que tiene riesgo de lesionar el nervio auditivo del feto. Asociar piridoxina con la isoniacida.

En el caso de las drogas antituberculosas de segunda línea:

- **Lactancia materna**

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas, por ello su utilización no está contraindicada durante la lactancia. Asimismo, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante. El médico especialista decidirá la utilización de la estreptomicina en las mujeres lactantes.

- **Embarazo**

La amikacina, la estreptomicina y la etionamida son usualmente contraindicadas durante el embarazo.

Regímenes multidrogorresistentes-TB en segunda línea en pacientes mayores a 14 años

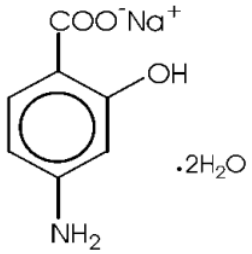
Droga	Dosis diaria	Presentación	30 a 35 kg de peso	36 a 45 kg de peso	46 a 55 kg de peso	56 a 70 kg de peso	>70 kg de peso	Dosis diaria superior
Levofloxacino	---	250 mg Tableta recubierta	3	3	4	4	4	1,5 g
	---	500 mg Tableta recubierta	3 de 250 mg	3 de 250 mg	2	2	2	
	---	750 mg Tableta recubierta	1	1	5 de 250 mg	5 de 250 mg	5 de 250 mg	
Cicloserina	10 a 15 mg/kg	250 mg Cápsula o tableta	2	2	3	3	3	1 g
Etambutol	15 a 25 mg/kg	400 mg Tableta	2	2	3	3	3	
Pirazinamida	20 a 30 mg/kg	500 mg Tableta	2	3	3	3	4	
Amikacina	15 a 20 mg/kg	500 mg/2 mL	625 mg (2,5 mL)	750 mg (3 mL)	750 a 1 g (3 a 4 mL)	1 g (4 mL)	1 g (4 mL)	1 g
Estreptomicina	12 a 18 mg/kg	1 g	***	***	***	***	***	1 g
Etionamida**	15 a 20 mg/kg	250 mg Tableta	2	2	3	3	4	1 g
PAS	8 a 12 g/día dividido en dos a tres dosis	500 mg Tableta recubierta 4 g Sobre con gránulos	8 g	8 g	8 g	8 g	8 a 12 g	12 g
Capreomicina	15 a 20 mg/kg	1 g	625 mg	750 mL	750 mL a 1 g	1 g	1 g	Valorar esquema tres veces por semana

**Dosis una vez al día, pero puede iniciar dividida con dos dosis hasta que la tolerancia mejore.
***De acuerdo con la dilución.

Ácido para-aminosalicílico (PAS)

Ácido para-aminosalicílico (PAS) base 500 mg (como sal sódica). Tableta recubierta.

Ácido para-aminosalicílico (PAS) base 4 g (como sal sódica). Sobre (con gránulos con cubierta entérica).



Mecanismo de acción

Es un agente bacteriostático.

El mecanismo de acción del ácido para-aminosalicílico es semejante al de las sulfonamidas, ya que compite con el ácido para-aminobenzoico (PABA) por la sintetasa del dihidropteroato (DHP), una enzima clave en la biosíntesis de los folatos.

Embarazo: categoría C.

No hay datos (o estos son limitados) sobre el uso del ácido para-aminosalicílico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para el embrión.

Los datos publicados sobre el ácido para-aminosalicílico en mujeres embarazadas se refieren siempre a una administración concomitante con otros medicamentos.

Debido a que no se dispone de estudios adecuados y controlados correctamente del PAS en humanos, se debe revisar el protocolo de uso en las pacientes embarazadas.

Lactancia materna

El ácido para-aminosalicílico se excreta en la leche materna; por tanto, se debe valorar su administración en madres dando lactancia.

Farmacocinética

El PAS y sus sales son absorbidas en un 60 % a 65 % del tracto GI.

El ácido aminosalicílico es distribuido a través del agua corporal total y alcanza concentraciones altas en el líquido pleural y en el tejido caseoso.

El Vd es de aproximadamente 16 L (~24 % del peso corporal). La vida media de distribución es de una hora. Los niveles más altos de ácido aminosalicílico se obtienen en el riñón, las glándulas adrenales y el bazo. Las concentraciones en el pulmón y en el hígado son también altas. La difusión a través de la barrera hematoencefálica es pobre, debida a la polaridad de la droga y debido a su transporte activo de eflujo.

En casos de inflamación meníngea pudieran alcanzarse niveles en el LCR tan altos como el 50 % de la concentración plasmática; sin embargo, con las meninges no inflamadas la distribución es de 10 a 15 %.

La droga es unida en un 50 a 73 % a las proteínas plasmáticas.

El ácido aminosalicílico se metaboliza de manera rápida, iniciando en el tracto GI y luego en el hígado. La principal vía de biotransformación es la N-acetilación a N-acetil-PAS, la cual carece de actividad bacteriostática contra el *M. tuberculosis*. Adicionalmente, se forma un conjugado de glicina de ácido aminosalicílico (ácido aminosalicilúrico), que no es activo contra la micobacteria. Aproximadamente, el 67 a 80 % de la dosis no es cambiada; 16 a 22 % es metabolizada a acetil-PAS; y el 4 a 11 % a glicil-PAS. Se tienen además metabolitos inactivos en menor escala, identificados en la orina.

Alrededor del 10 % de la dosis es descarboxilasa m-aminofenol, conocido hepatotóxico.

Siguiente a una dosis oral, el ácido aminosalicílico tiene una vida media aproximada de una hora, y sus concentraciones en plasma suelen ser insignificantes cuatro a cinco horas después de una dosis única convencional. Dentro de las 24 horas más del 80 % de la dosis es excretada.

El ácido para-aminosalicílico y sus metabolitos se excretan por filtración glomerular y secreción tubular. La excreción acumulada de para-aminosalicílico después de 24 horas es del 84 % de una dosis oral de 4 g: un 21 % como ácido para-aminosalicílico y un 63 % como la forma acetilada. El proceso de acetilación no está determinado genéticamente, como en el caso de la isoniazida.

En pacientes con disfunción renal la excreción del ácido aminosalicílico tiende a ser bastante retardada, por lo que no se recomienda el uso de la droga en estos pacientes.

Cuando se dan dosis mayores a los 12 g por día, es probable que se presente cristaluria.

Cantidades menores de una dosis ingerida son eliminadas vía heces y bilis.

El ácido aminosalicílico atraviesa la barrera placentaria y es excretado en la leche materna.

El PAS no penetra bien el SNC y no debe ser considerado como agente efectivo en la meningitis TB multidrogas-resistente.

Administración

El ácido para-aminosalicílico (PAS) se administra vía oral.

Los gránulos de PAS tienen una cubierta entérica resistente a los ácidos, y se disuelven rápidamente (dentro un minuto) a pH neutro, como los encontrados en el intestino delgado o en alimentos neutros. Por lo tanto, los gránulos deben ser administrados en un alimento ácido o con bebidas que tengan un pH menor de 5, como salsa de manzana, yogurt o jugo de naranja, manzana, tomate, toronja, uva, arándano o ponche de frutas sin licor. Cuando se administra en jugo de frutas, los gránulos tienden a depositarse en el fondo del vaso, pero se resuspenden de nuevo al moverlo con una cuchara. Los gránulos podrían durar al menos dos horas en estos alimentos ácidos o bebidas.

Se recomienda almacenar los gránulos en refrigeración o congelación.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en edad ≥28 días: 200 a 300 mg/kg por día, dividido cada 6 o cada 12 horas.

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, no debe darse el PAS solo. La droga se considera como un agente de segunda línea, para uso en regímenes diarios de drogas múltiples para el tratamiento de la tuberculosis activa. La duración mínima de tratamiento actualmente recomendada para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas); los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determina más exactamente por el número total de dosis y no se basa solo en la duración de la terapia.

- **Niños de un mes de edad en delante:** 200 a 300 mg/kg cada 24 horas, dividida en dos o tres o cuatro dosis por día. Dosis máxima: 10 g por día.

Indicaciones y dosis en el adulto

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, no debe darse el PAS solo. La droga se considera como un agente de segunda línea, para uso en regímenes diarios de drogas múltiples para el tratamiento de la tuberculosis activa. La duración mínima de tratamiento actualmente recomendada para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas); los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determina más exactamente por el número total de dosis y no se basa solo en la duración de la terapia.

- **Dosis diaria oral en el adulto y en el adulto mayor:** 150 mg/kg/día, divididos dos o tres veces al día.

Dosis en daño renal

No se recomienda el PAS en pacientes con daño renal severo. El PAS puede exacerbar la acidosis asociada con la insuficiencia renal; además, produce cristaluria.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	0,75 a 1,0 horas	4 g vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	23 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	4 g vía oral cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	2 a 3 g vía oral cada 12 horas
Dep cr <10	---	2 g vía oral cada 12 horas
Hemodiálisis	---	2 g cada 12 horas (dar dosis después de la diálisis el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

Usar con precaución en insuficiencia hepática (no es bien tolerado). Mantener un monitoreo clínico y de laboratorio. No se considera necesario reducir la dosis.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes con enfermedad de úlcera péptica.

La cristaluria podría prevenirse manteniendo un pH neutro o alcalino en la orina.

Podría reducir el metabolismo de la isoniazida y disminuir los niveles de la digoxina, la rifampicina y la vitamina B_{12}.

El ácido para-aminosalicílico podría reducir la absorción de la vitamina B_{12} y, consecuentemente, podrían producirse anomalías eritrocíticas de importancia clínica; por lo que se debe considerar la administración de vitamina B12 a los pacientes que reciban tratamiento durante más de un mes, para mantener los niveles.

La etionamida posiblemente aumenta la toxicidad hepática; monitorear las enzimas hepáticas.

Utilizar con cuidado en insuficiencia hepática. Puede inducir hepatitis dentro de los tres meses de iniciado el tratamiento con presencia de hepatomegalia, leucocitosis, linfadenopatía y /o eosinofilia.

Úlcera gástrica: puede producir hemorragia.

Anemia hemolítica: en pacientes con deficiencia de la G6PDH.

El ácido para-aminosalicílico incrementa el riesgo de hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH. Por tanto, se debe vigilar la función tiroidea en pacientes coinfectados por el VIH antes de comenzar el

tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, en particular cuando se administre conjuntamente ácido para-aminosalicílico con etionamida/protionamida.

Se debe advertir a los pacientes que es posible que vean los esqueletos de los gránulos en las heces.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son malestar GI e hipersensibilidad general en piel u de otro tipo, incluyendo disfunción hepática, brotes con fiebre, trombocitopenia y hepatoxicidad. También se podría presentar hipocalemia.

El ácido para-aminosalicílico puede causar hepatitis. Por lo general, los primeros síntomas aparecen en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento; la reacción adversa más frecuente es erupción cutánea seguida de fiebre y, con mucha menor frecuencia, trastornos gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Estos efectos adversos podrían ser disminuidos administrando el PAS después de las comidas o tomar con leche.

Síndrome de malabsorción.

Con el uso concomitante con etionamida se incrementa el riesgo de hipotiroidismo. Podría presentarse engrandecimiento de la tiroides.

La administración prolongada en grandes dosis podría producir hipotiroidismo y gota, ya que el PAS tiene efectos antitiroideos. Esto podría revertirse cuando la droga es suspendida.

Se debe evitar el uso del PAS en insuficiencia renal, ya que podría exacerbar la acidosis.

Cuando hay indicación de ingesta de sodio restringida, no se debe dar la sal sódica.

Las tabletas que tienen bentonita como excipiente afectan la absorción de la rifampicina.

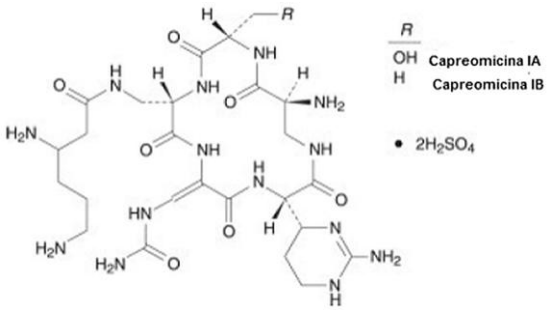
Amikacina. Ver en antibióticos.

Capreomicina

Capreomicina base 1 g (como sulfato de capreomicina). Polvo estéril para inyección. Frasco ampolla de 10 mL.

La capreomicina es suplido como un disulfato.

El sulfato de capreomicina es un antibiótico polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus,* perteneciente a la familia de las tuberactinomicinas, particularmente activos frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Es un complejo de cuatro componentes activos microbiológicamente, los cuales han sido caracterizados en parte; sin embargo, la determinación estructural completa de todos los componentes no se ha establecido aún.



Mecanismo de acción

La capreomicina es un agente bactericida. Su efecto bactericida podría ser de valor en pacientes con bacilos resistentes a estreptomicina, kanamicina y amikacina.

La capreomicina se fija a la interfaz del ribosoma bacteriano, afectando a las porciones 23S rRNA hélix (H69) y 16S rRNA hélix 44 (h44). Los polipéptidos parecen inhibir la translocación de la peptidil-t-ARN y la iniciación en la síntesis de proteínas.

Al fijarse la capreomicina h44 humano, se solapan con los puntos de unión de los aminoglucósidos, compartiendo con estos la pérdida irreversible del oído.

Embarazo: categoría C.

El sulfato de capreomicina solamente debe ser usado durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el potencial riesgo al feto. Sin embargo, se contraindica su uso.

Lactancia materna

Se desconoce si la capreomicina es excretada en la lecha materna. Sin embargo, no se recomienda dar lactancia materna mientras la madre está en tratamiento con capreomicina.

Farmacocinética

La capreomicina no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal, y debe ser administrada vía parenteral.

En dos estudios de 10 pacientes cada uno, se alcanzaron concentraciones séricas pico entre una y dos horas después de la administración vía intramuscular de 1 g de capreomicina, y los niveles pico promedio alcanzados fueron de 28 y 32 µg/mL, respectivamente (rango: 20 a 47 µg/mL) (38). A las 24 horas las concentraciones séricas eran bajas. Sin embargo, 1 g diario de capreomicina por 30 días o más no produjo acumulación significativa en pacientes con función renal normal. Cuando una dosis de 1 g de capreomicina fue dada vía IM a voluntarios sanos, el 52 % fue excretada en la orina en un periodo de 12 horas.

La vida media de la capreomicina es de cuatro a seis horas en pacientes con función renal normal.

Penetra solamente las meninges inflamadas.

La capreomicina es excretada en la orina por filtración glomerular (50 a 60 %), esencialmente en forma inalterada. Las concentraciones promedio en orina fueron de 1,68 mg/mL (volumen promedio de orina, 228 mL) durante las seis horas siguientes a 1 g de dosis. Pequeñas cantidades por excreción biliar.

Se elimina por hemodiálisis.

Administración

El sulfato de capreomicina se administra vía intramuscular profundo, en una masa muscular grande o vía infusión IV (a pasar en 60 minutos).

Deben evitarse las inyecciones superficiales, ya que esto podría asociarse con un dolor aumentado y el desarrollo de abscesos estériles.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de capreomicina se expresa en términos de capreomicina.

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, la capreomicina no debe darse sola. La droga se considera un agente de segunda línea, para uso en regímenes de drogas múltiples para el tratamiento de la tuberculosis activa. La duración mínima de tratamiento actualmente recomendado para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas); los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determina más exactamente por el número total de dosis y no se basa solo en la duración de la terapia.

Dosis en edad ≥28 días: 15 a 30 mg/kg por día, divididos cada 12 horas o cada 24 horas.

Dosis diaria máxima: 1 g.

- **Dosis en niños >1 mes de edad, vía IM, IV:** 15 a 30 mg/kg una vez al día. Dosis máxima: 1 g de capreomicina por día.

Indicaciones y dosis en el adulto

La dosis de capreomicina se expresa en términos de capreomicina.

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, la capreomicina no debe darse sola. La droga se considera un agente de segunda línea, para uso en regímenes de drogas múltiples para el tratamiento de la tuberculosis activa.

La duración mínima de tratamiento actualmente recomendado para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas); los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determina más exactamente por el número total de dosis y no se basa únicamente en la duración de la terapia.

- **Dosis vía IM o IV en la tuberculosis:**
  - **Adultos >59 años:** se recomienda empezar en el nivel más bajo del rango de dosis: 10 mg/kg (dosis máxima: 750 mg) por cinco a siete días por semana, por dos a cuatro meses, seguido por 10 mg/kg (dosis máxima: 750 mg) tres veces por semana.
  - **Adultos <59 años:** 15 a 20 mg/kg/día (dosis máxima: 20 mg/kg/día o 1 g), por 60 a 120 días, seguido por 1 g tres veces por semana o 15 mg/kg/día (dosis máxima: 1 g), por dos a cuatro meses; seguido por 15 mg/kg/día (dosis máxima: 1 g) tres veces por semana.
- **Ajuste de dosis en daño renal en adultos:**
  - **Según la FDA:**
    - **Depuración de creatinina 110 mL/minuto:** 13,9 mg/kg cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina 100 mL/minuto:** 12,7 mg/kg cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina 80 mL/minuto:** 10,4 mg/kg cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina 60 mL/minuto:** 8,2 mg/kg cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina 50 mL/minuto:** 7 mg/kg cada 24 horas o 14 mg/kg cada 48 horas.
    - **Depuración de creatinina 40 mL/minuto:** 5,9 mg/kg cada 24 horas o 11,7 mg/kg cada 48 horas.
    - **Depuración de creatinina 30 mL/minuto:** 4,7 mg/kg cada 24 horas o 9,5 mg/kg cada 48 horas o 14,2 mg/kg cada 72 horas.

- **Depuración de creatinina 20 mL/minuto:** 3,6 mg/kg cada 24 horas o 7,2 mg/kg cada 48 horas o 10,7 mg/kg cada 72 horas.
- **Depuración de creatinina 10 mL/minuto:** 2,4 mg/kg cada 24 horas o 4,9 mg/kg cada 48 horas o 7,3 mg/kg cada 72 horas.
- **Depuración de creatinina 0 mL/minuto:** 1,3 mg/kg cada 24 horas o 2,6 mg/kg cada 48 horas o 3,9 mg/kg cada 72 horas.

- **Según el MMWR 2003:**

  - **Depuración de creatinina ≥ 30 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina <30 mL/minuto y en hemodiálisis:** 12-15 mg/kg (dosis máxima: 1 g) dos a tres veces por semana. Tener precaución con los agentes inyectables en pacientes con daño de la función renal, debido a un gran riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Dosis en daño renal

Tener precaución en pacientes con insuficiencia renal.

En todos los grados de daño renal, la frecuencia de dosis debe reducirse de dos a tres veces por semana.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 a 5 horas	15 mg/kg IM/IV cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	15 mg/kg IM/IV cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	15 mg/kg IM/IV cada 24 horas
Dep cr <10	---	15 mg/kg tres veces por semana
Hemodiálisis	---	15 mg/kg tres veces por semana (dar dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

La nefrotoxicidad y la ototoxicidad son los efectos adversos más serios de la capreomicina. Estos efectos son más probables de ocurrir en pacientes con daño renal.

En todos los grados de daño renal, la frecuencia de dosis debe reducirse de dos a tres veces por semana.

Existe un riesgo adicional de daño del VIII nervio craneal.

No se recomienda la administración de la capreomicina junto con otros agentes antituberculosos, como la estreptomicina.

Tener precaución de uso si se combina con otro aminoglucósido, como la amikacina, la gentamicina, la tobramicina, la neomicina u otras drogas, como el sulfato de polimixina A, el sulfato de colistina y la vancomicina.

Evitar la coadministración de los relajantes no despolarizantes (por ejemplo, pancuronio).

Los efectos adversos de la capreomicina son similares a los de la estreptomicina, principalmente tinnitus y vértigo, con un menor riesgo de sordera.

Podría presentarse daño al riñón, con elevación de la creatinina sérica y en orina.

Reacciones cutáneas generales y hepatitis podrían presentarse raramente.

Podría haber dolor e inflamación en el sitio de inyección, si la capreomicina no es aplicada por inyección IM profunda.

Monitorear la urea sérica durante el tratamiento.

Alerta

El uso de la capreomicina en pacientes con insuficiencia renal o con daño auditivo preexistente debe ser valorado con gran precaución. Asimismo, debe valorarse el riesgo de un daño adicional del nervio del octavo par craneal o daño renal, con el beneficio derivado de la terapia.

Debido a que otros agentes antituberculosos parenterales (como la estreptomicina) tienen efectos tóxicos similares y algunas veces irreversibles, en particular en el nervio del octavo par craneal y la función renal, no se recomienda la administración simultánea de estos agentes con la capreomicina.

El uso con drogas antituberculosas (por ejemplo, antibióticos aminoglicósidos) con un gran potencial ototóxico y nefrotóxico debe considerarse con gran cuidado.

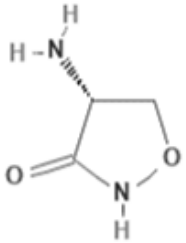
Usar con mucha precaución en pacientes con disfunción renal y en personas adultas mayores. Las reducciones en las dosis son recomendadas en caso de daño renal conocido o por sospecha.

Se ha reportado un desbalance de electrolitos (hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia) con el uso de la capreomicina, por lo que se recomienda monitorear frecuentemente los electrolitos.

El uso prolongado podría llevar a superinfección bacteriana o fúngica, incluyendo el *C. difficile* asociado con diarrea y colitis pseudomembranosa.

Cicloserina

Cicloserina 250 mg. Cápsula o tableta.



La D-cicloserina es un 4-amino-1,2-oxazolidina-3-uno, que tiene una configuración R. Es un antibiótico *Streptomyces garyphalus* o *S. orchidaceus*. Un análogo de D-alanina. Esta interfiere con la síntesis de la pared celular bacteriana en el citoplasma, por inhibición competitiva de la A racemasa (la cual forma D-alanina de L-alanina) y la D-alanina--D- ligasa (la cual incorpora dentro del péptido requerido por el pentapéptido para formar el peptidoglicano y la síntesis de la pared bacteriana).

Mecanismo de acción

La cicloserina podría ser bactericida o bacteriostático, dependiendo de su concentración en el sitio de la infección y la susceptibilidad del organismo.

La cicloserina es un análogo del aminoácido D-alanina, con amplio espectro y actividades glicinérgicas. La D-cicloserina interfiere en la síntesis de la pared celular bacteriana, al inhibir a las enzimas L-alanina racemasa y la D-alanina ligasa, dañando así la formación del peptidoglicano, necesario para la síntesis de la pared celular bacteriana. A su vez, la D-cicloserina es un aminoácido excitatorio y agonista parcial en el sitio de unión de la glicina del receptor NMDA en el sistema nervioso central (la unión al receptor NMDA central podría resultar en una mejora del dolor neuropático).

Embarazo: categoría C.

No se recomienda su uso en el embarazo.

Lactancia materna

La cicloserina se excreta en la leche materna (las concentraciones de cicloserina en la leche materna se aproximan a los encontrados en la sangre).

Se debe suspender la lactancia materna mientras se está en tratamiento con la cicloserina, debido al potencial de efectos adversos de este medicamento en infantes en lactancia.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la cicloserina es rápida y casi completamente absorbida del tracto GI (70 a 90 %).

Siguiente a la administración de una dosis de 250 mg de cicloserina, los niveles plasmáticos se detectan en una hora y las concentraciones plasmáticas pico de 10 mg/L se alcanzan tres a cuatro horas después de la administración de la dosis.

Las concentraciones pico en plasma se alcanzan tres a cuatro horas después de una dosis única en el rango de 20 a 35 µg/mL en niños que reciben una dosis de 20 mg/kg. Solo pequeñas cantidades están presentes después de 12 horas.

La cicloserina atraviesa la barrera hematoencefálica, y los niveles en el LCR son aproximadamente los mismos que en el plasma (80 % a 100 %); aunque en las meninges inflamadas son más altos.

La cicloserina es ampliamente distribuida en todos los fluidos corporales y tejidos. Se ha encontrado en el esputo de pacientes tuberculosos, en los líquidos pleurales, ascíticos, bilis, líquido amniótico y sangre fetal, leche materna, tejidos en pulmón y tejidos linfáticos.

La cicloserina es excretada en la orina; los niveles aparecen media hora después de la ingestión oral.

Un 60 a 70 % es excretado en la orina vía filtración glomerular como cicloserina (sin cambio). Un 10 % es excretado en las próximas 48 horas.

La cicloserina no es significativamente excretada en las heces.

Aproximadamente el 35 % es metabolizado, pero los metabolitos no se han identificado.

La vida media de la cicloserina está en el rango de 8 a 12 horas y es prolongada en pacientes con daño de la función renal.

Debido a que la cicloserina es excretada a nivel renal, esta podría acumularse en pacientes con daño de la función renal, conllevando a un gran riesgo de efectos adversos.

Administración

La cicloserina se administra vía oral. De preferencia, se debe dar sin comidas.

Indicaciones y dosis en pediatría

La cicloserina no debe utilizarse sola. Se considera un agente de segunda línea para uso en regímenes de drogas múltiples diarias, para el tratamiento de la tuberculosis activa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Específicamente, la cicloserina se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis resistente a drogas, causada por *Mycobacterium tuberculosis* y que es susceptible o presumiblemente susceptible a la cicloserina. Este medicamento se utiliza bajo Programa DOTS (terapia de curso corto, tratamiento directamente observado).

Dosis en edad ≥28 días: 10 a 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. **Dosis diaria máxima:** 1 g.

- **Dosis vía oral:** la dosis usual de la cicloserina para utilizarse en conjunto con otros agentes antituberculosos es de 5-10 mg/kg cada 12 horas. Iniciar con 5 mg/kg por dosis e ir ajustando la dosis de acuerdo con la concentración sérica y la respuesta terapéutica. Dosis máxima: 1 g por día. La dosis óptima puede determinarse manteniendo las concentraciones séricas pico de 20-35 µg/mL.

Indicaciones y dosis en el adulto

La cicloserina no debe utilizarse sola. Se considera un agente de segunda línea para uso en regímenes de drogas múltiples diarias, para el tratamiento de la tuberculosis activa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Específicamente, la cicloserina se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis resistente a drogas, causada por *Mycobacterium tuberculosis* y que es susceptible o presumiblemente susceptible a la cicloserina. Este medicamento se utiliza bajo Programa DOTS (terapia de curso corto, tratamiento directamente observado).

- **Dosis inicial:** 250 mg cada 12 horas, por 14 días; luego, dar 500 mg a 1 g por día, divididos en dos dosis (cada 12 horas), por 18 a 24 meses (dosis diaria máxima: 1 g).

Nota: algunos de los efectos neurotóxicos podrían aliviarse o prevenirse administrando concomitante piridoxina (la dosis diaria recomendada de piridoxina es de 50 mg por cada 250 mg de cicloserina). La toxicidad es mayor a niveles sanguíneos de cicloserina >30 µg/mL.

Ajuste de dosis en daño renal (en paciente adulto mayor ajustar la dosis de acuerdo con la función renal)

- **Depuración de creatinina 10 a 50 mL/minuto:** administrar la dosis cada 12 a cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar la dosis cada 24 horas.

Dosis en daño renal

Las concentraciones plasmáticas de cicloserina deben determinarse al menos en forma semanal en pacientes que reciben más de 500 mg de cicloserina por día, en pacientes con función renal reducida y en aquellos con signos o síntomas de toxicidad. Se recomienda mantener la dosis ajustada a las concentraciones de la droga en sangre a menos de 30 µg/mL. Evitar el uso de la cicloserina en cualquier grado de daño renal.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	10 horas	250 o 500 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	250 o 500 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	250 o 500 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	500 mg cada 48 horas o tres veces por semana
Hemodiálisis	---	500 mg tres veces por semana (dar dosis después de cada diálisis en el día de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Precauciones

La cicloserina podría causar anemia o neuritis periférica, por actuar como un antagonista de la piridoxina o por incremento de la excreción renal de la piridoxina. Por esa razón, los requerimientos de piridoxina podrían aumentarse en pacientes en tratamiento con cicloserina.

La cicloserina se ha reportado asociada a una tasa baja de elevaciones de aminotransferasa sérica, que usualmente son transitorias y asintomáticas y no requieren de una modificación de la dosis.

La isoniazida no debe darse con la cicloserina, debido a una posible toxicidad aditiva del SNC.

La cicloserina parece tener poco o ningún potencial hepatotóxico; sin embargo, usualmente se utiliza en combinación con agentes que son conocidos de ser hepatotóxicos y su papel en los casos reportados de daño hepático con terapia combinada no puede siempre ser excluido.

Los efectos adversos más frecuentes de la cicloserina involucran el sistema nervioso e incluyen: mareos, somnolencia, cefalea, letargia, depresión, temblores, disartria, hiperreflexia, parestesia, nerviosismo, ansiedad, vértigo, confusión y desorientación con pérdida de la memoria, paresia, convulsión mayor y clónica menor, convulsiones y coma. También se ha reportado psicosis (posiblemente con tendencias suicidas), cambios de personalidad, hiperirritabilidad y agresión.

Esos efectos adversos del sistema nervioso parecen estar relacionados con la dosis y se presentan en las primeras dos semanas de terapia en cerca del 30 % de los pacientes recibiendo 500 mg de cicloserina diariamente. Los síntomas en general desaparecen al suspender la droga. Estos efectos se minimizan cuando las concentraciones sanguíneas de cicloserina no exceden de 30 µg/mL. Si se presentan los síntomas de neurotoxicidad, la dosis debe reducirse o suspenderse. Algunos de los efectos neurotóxicos podrían aliviarse o prevenirse con la administración concomitante de 100 a 300 mg de hidrocloruro de piridoxina por día, en dosis divididas.

La ingestión frecuente de alcohol parece incrementar el riesgo de convulsiones durante el tratamiento con la cicloserina.

Podría aumentar los niveles de fenitoína.

Raramente han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo brotes y fotosensibilidad, con la cicloserina.

Arritmias cardíacas y desarrollo súbito de insuficiencia cardíaca congestiva se han reportado raramente en pacientes recibiendo 1 a 1,5 g de cicloserina por día.

Se ha reportado elevación de las concentraciones séricas de transaminasas, en especial, en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

En pacientes recibiendo cicloserina en conjunto con otras drogas antituberculosas se ha presentado raramente deficiencia de vitamina B_{12}, deficiencia de ácido fólico, anemia megaloblástica y anemia sideroblástica.

La cicloserina está contraindicada en pacientes con historia de epilepsia, depresión mental, ansiedad severa o psicosis. Además, está contraindicada en personas alcohólicas o que abusan del alcohol y en pacientes hipersensibles a la cicloserina.

Alerta

El uso de la cicloserina se ha asociado con toxicidad del SNC, incluyendo psicosis, convulsiones, depresión y confusión; si esto se presenta, se debe valorar reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Usar con precaución en pacientes epilépticos, con depresión, con ansiedad severa, con psicosis, con insuficiencia renal severa, con alcoholismo crónico y con una deficiencia potencial de folato (pacientes de la tercera edad, con desnutrición o en terapia anticonvulsivante crónica).

El uso prolongado podría conllevar a una superinfección de tipo fúngica o bacteriana, incluyendo la diarrea asociada con el *C. difficile* y colitis pseudomembranosa. Esta diarrea se ha observado en dos meses o más después del efecto postantibiótico.

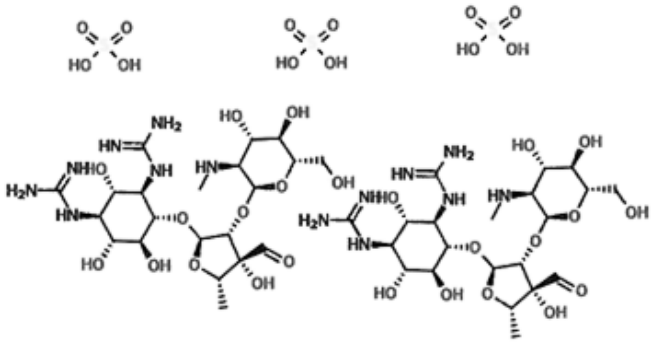
Las concentraciones plasmáticas de cicloserina deben determinarse al menos en forma semanal en pacientes que reciben más de 500 mg de cicloserina por día, en pacientes con función renal reducida y en aquellos con signos o síntomas de toxicidad. Se recomienda mantener la dosis ajustada a las concentraciones de la droga en sangre a menos de 30 µg/mL.

Evitar el uso de la cicloserina en cualquier grado de daño renal.

Estreptomicina

Estreptomicina base 1 g (como estreptomicina sulfato). Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla.

Fórmula química: 2 $[C_{21}H_{39}N_7O_{12}] \cdot 3 [H_2SO_4]$



La estreptomicina es un aminoglucósido hidrosoluble derivado de *Streptomyces griseus*.

Mecanismo de acción

La estreptomicina es un antibiótico bactericida, que actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana, al unirse directamente a la subunidad 30S ribosomal, causando una falla en la secuencia de péptidos.

Embarazo: categoría D.

La estreptomicina puede causar daño fetal en mujeres embarazadas. Debido a que atraviesa fácilmente la barrera placentaria, se debe tener precaución en su uso y prevenir la ototoxicidad y la nefrotoxicidad en el feto. De preferencia, se recomienda no usar en la mujer embarazada.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas, por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

El médico especialista decidirá la utilización de la estreptomicina en las mujeres lactantes.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa.

Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar el contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

Absorción: tras su administración intramuscular, se absorbe bien y rápidamente.

Distribución: se distribuye en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, a excepción del cerebro; cantidades pequeñas entran al LCR únicamente con las meninges inflamadas.

Concentraciones apreciables son encontradas en el líquido pleural y en las cavidades tuberculosas.

La estreptomicina pasa a través de la placenta con niveles séricos en el cordón umbilical similares a los niveles maternos.

Unión proteica: 34 %.

Vida media de eliminación: neonatos: 4-10 horas; adultos: aproximadamente 2-4,7 horas; se prolonga en pacientes con daño renal.

Tiempo para alcanzar el pico, vía IM: una a dos horas.

La inyección de 1 g de estreptomicina alcanza un nivel sérico pico de 25 a 50 µg/mL en una hora, disminuyendo lentamente en cerca del 50 % después de cinco a seis horas.

Excreción: la estreptomicina se excreta principalmente en la orina (29 a 89 % como droga sin cambio); una pequeña cantidad (1 %) es excretada en la bilis, la saliva, el sudor y las lágrimas.

La estreptomicina es excretada por filtración glomerular. En pacientes con función renal normal, entre 29 y 89 % de una dosis única de 600 mg es excretada en la orina en 24 horas. Una reducción en la función glomerular conlleva a una excreción disminuida de la estreptomicina y a una subida concurrente en los niveles séricos y tisulares.

La estreptomicina penetra el SNC únicamente en presencia de meninges inflamadas.

Administración

El sulfato de estreptomicina se administra vía IM profundo, dentro de una masa muscular grande, de preferencia en el cuadrante superior externo del glúteo (por ejemplo, el glúteo máximo) o el muslo medio lateral. En niños, la inyección IM de la droga debe administrarse preferiblemente en los músculos laterales medios del muslo.

Con el fin de minimizar el riesgo de daño al nervio ciático, la periferia del cuadrante superior externo de la región glútea debe utilizarse en infantes y niños pequeños solo en caso necesario (como en pacientes quemados).

Las inyecciones de la estreptomicina no deben aplicarse en el tercio medio o inferior del brazo superior.

Como en todas las inyecciones vía IM, se debe realizar la aspiración, para evitar una inyección inadvertida en el vaso sanguíneo.

Para minimizar la irritación, deben alternarse los sitios de inyección.

Administrar a una concentración que no exceda de 500 mg/mL.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis del sulfato de estreptomicina se expresa en términos de estreptomicina.

Dosis vía IM

Rango de dosis usual en infantes, niños y adolescentes: 20 a 40 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho o cada 12 horas (máximo por dosis: 1 g; dosis diaria máxima: 2 g).

- **Tratamiento de la tuberculosis en combinación con otras drogas:** la dosis de la estreptomicina debe individualizarse, tomando en consideración el peso corporal pretratamiento del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante. Una relación causal entre el mantenimiento de ciertas concentraciones séricas pico o en el valle u otros puntos farmacodinámicos y respuesta clínica de toxicidad, no han sido establecidos a la fecha para los regímenes de estreptomicina. Sin embargo, se han sugerido concentraciones séricas pico y en el valle de 15 a 35 µg/mL y menos de 5 µg/mL (<1 µg/mL en daño renal), respectivamente. Las concentraciones séricas pico mayores de 40 a 50 µg/mL podrían asociarse con toxicidad; se indica que concentraciones séricas persistentes mayores de 20 µg/mL deben evitarse. Los regímenes de dosis diaria única se recomiendan en el tratamiento de la tuberculosis, no así con otras indicaciones de uso de la estreptomicina.

  - **Dosis en niños >1 mes de edad:** la dosis usual de estreptomicina para el uso en conjunto con otros agentes antituberculosos es de 20 a 40 mg/kg por día. Dosis máxima diaria: 1 g.

    - **Terapia de observación directa (DOT):** 25 a 30 mg/kg (dosis máxima: 1,5 g) tres veces por semana.

  Alternativamente:

  - **Infantes y niños ≤40 kg y adolescentes <15 años o ≤40 kg:**

    - **Terapia diaria:** 20 a 40 mg/kg por día una vez al día (dosis diaria máxima: 1 g).

    - **Terapia de observación directa (DOT):** 20 mg/kg (dosis máxima: 1 g) dos veces por semana.

  - **Niños y adolescentes >40 kg o ≥15 años:** 15 mg/kg por día, una vez al día (dosis diaria máxima: 1 g), por cinco a siete días por semana, por dos a cuatro meses.

    - **Seguida de terapia de observación directa (DOT):** 15 mg/kg por día, dos o tres veces por semana (dosis diaria máxima: 1 g).

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis del sulfato de estreptomicina se expresa en términos de estreptomicina. En el tratamiento de la tuberculosis debe darse con otras drogas antituberculosas. La dosis de la estreptomicina se debe individualizar, tomando en consideración el peso corporal pretratamiento del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante. Una relación causal entre el

mantenimiento de ciertas concentraciones séricas pico o en el valle u otros puntos farmacodinámicos y respuesta clínica de toxicidad, no han sido establecidos a la fecha para los regímenes de estreptomicina. Sin embargo, se han sugerido concentraciones séricas pico y en el valle de estreptomicina de 5-35 µg/mL y menos de 5 a 10 µg/mL, respectivamente. Las concentraciones séricas pico mayores de 40 a 50 µg/mL podrían asociarse con toxicidad; concentraciones séricas persistentes mayores de 20 µg/mL deben evitarse. Los regímenes de dosis diaria única se recomiendan en el tratamiento de la tuberculosis, no así con otras indicaciones de uso de la estreptomicina.

Dosis vía IM en pacientes de la tercera edad

Se debe valorar una reducción de la dosis en pacientes >60 años.

- **En tuberculosis:** 10 mg/kg/día (no exceder de 750 mg/día). El intervalo de la dosis debe ajustarse a la función renal.

Dosis vía IM en el adulto

Rango de dosis: 15 a 30 mg/kg por día o 1 a 2 g por día.

- **Tuberculosis:**
  - **Terapia diaria:** 15 mg/kg/día (dosis máxima: 1 g).
  - **Terapia de observación directa (DOT):** 25 a 30 mg/kg (dosis máxima: 1,5 g) dos veces por semana.
  - **Terapia de observación directa (DOT):** 25 a 30 mg/kg (dosis máxima: 1,5 g) tres veces por semana.
- **Otras indicaciones:**
  - **Brucelosis:** 1 g por día, dividido dos o tres o cuatro veces al día, por 14 a 21 días (con doxiciclina 100 mg dos veces al día por seis semanas).
  - ***Mycobacterium avium* complex:** terapia adyuvante (con otros antibióticos como un macrólido, rifampicina, etambutol): 8 a 25 mg/kg dos o tres veces por semana, por los primeros dos a tres meses en enfermedad severa (máximo por dosis en pacientes >50 años: 500 mg).
  - **Tularemia:** 1 a 2 g por día, divididos cada 12 horas, por siete a 14 días, hasta que el paciente esté afebril por seis a siete días.

    Alternativamente: 2 g por día, divididos cada 12 horas, por ≥10 días.

Dosis en daño renal

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la estreptomicina debe ser modificada en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y al grado de daño renal. Debido al aumentado riesgo de ototoxicidad y de nefrotoxicidad, debe usarse la estreptomicina con precaución en pacientes con daño de la función renal y monitorearse muy de cerca las concentraciones séricas de la droga. Se recomienda que las concentraciones séricas pico de estreptomicina no excedan de 20-25 µg/mL en pacientes con daño renal.

En pacientes con:

- **Depuración de creatinina entre 50-80 mL/min:** administrar 7,5 mg/kg/dosis cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina entre 10-50 mL/min:** administrar 7,5 mg/kg/dosis cada 24 a 72 horas.
- **Depuración de creatinina menor de 10 mL/min:** administrar 7,5 mg/kg/dosis cada 72 a 96 horas.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 a 3 horas	15 mg/kg IM cada 24 horas (dosis máxima: 1 g)
Enfermedad renal terminal	30 a 70 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	15 mg/kg IM cada 24 horas (dosis máxima: 1 g)
Dep cr 10 a 50	---	15 mg/kg IM cada 24 a cada 72 horas (dosis máxima: 1 g)
Dep cr <10	---	15 mg/kg IM cada 72 a cada 96 horas (dosis máxima: 1 g)
Hemodiálisis	---	15 mg/kg IM cada 72 a cada 96 horas (dosis máxima: 1 g (más una dosis extra de 7,5 mg/kg después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	20 a 40 mg perdido por litro de dializado por día

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Rango de referencia:

- **Rango terapéutico:**
  - **Pico:** 20 a 30 microgramos/mL.
  - **Valle:** <5 microgramos/mL.
- **Rango tóxico:**
  - **Pico:** >50 microgramos/mL.
  - **Valle:** >10 microgramos/mL.

Efectos adversos

Ototoxicidad: siguiente a la administración de la estreptomicina podría presentarse disfunción vestibular y auditiva.

El grado de daño es directamente proporcional a la dosis y a la duración de la administración de la estreptomicina, así como a la edad del paciente, el nivel de función renal y la cantidad de disfunción auditiva existente de fondo.

Los efectos ototóxicos de los aminoglicósidos, incluyendo la estreptomicina, son potenciados por la coadministración de ácido etacrínico, manitol, furosemida y, posiblemente, otros diuréticos.

El potencial vestibulotóxico de estreptomicina excede su capacidad para toxicidad coclear.

El daño vestibular se presenta como cefalea, náusea, vómitos y desequilibrio. El daño coclear temprano es demostrado por la pérdida de la audición de alta frecuencia (sordera).

Un monitoreo apropiado y la suspensión temprana de la estreptomicina podría permitir la recuperación previa a daño irreversible a las células sensorio-neurales.

La disfunción vestibular resultado de la administración parenteral de la estreptomicina es acumulativa, relacionada con la dosis total diaria. Cuando se administran 1,9 a 2 g por día, los síntomas tienen mayor probabilidad de presentarse en un gran porcentaje de los pacientes, en especial en el adulto mayor o en pacientes con daño de la función renal, en un período de cuatro semanas.

Por tanto, se recomienda la realización de pruebas calóricas y audiométricas previo a, durante y siguiente a la terapia intensiva con estreptomicina, para facilitar la detección de disfunción vestibular y/o daño de audición que podría ocurrir.

Los síntomas vestibulares suelen aparecer de forma temprana y usualmente son reversibles con detección temprana y cese del antibiótico. Después de dos a tres meses de suspender la droga, el grueso de los síntomas vestibulares desaparece, excepto la incapacidad relativa para caminar en la oscuridad o en un terreno irregular.

Otros efectos adversos que podrían presentarse son: parestesia de cara, brotes, fiebre, urticaria, edema angioneurótico y eosinofilia, dermatitis exfoliativa, anafilaxis, anemia hemolítica, azotemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, debilidad muscular y ambliopía.

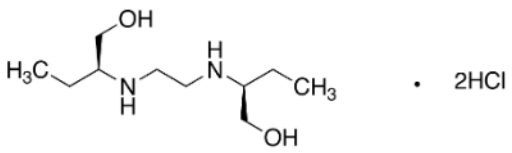
La estreptomicina es el menos nefrotóxico de los aminoglicósidos.

Alerta

La estreptomicina podría causar neurotoxicidad, nefrotoxicidad y/o bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria; los factores de riesgo incluyen daño renal preexistente, uso concomitante de medicamentos neuro/nefrotóxicos, edad avanzada y deshidratación. La neurotoxicidad del medicamento puede resultar en parálisis respiratoria del bloqueo neuromuscular, especialmente cuando la droga es dada pronto después de la anestesia o de relajantes musculares. Utilizar con precaución en pacientes con vértigo preexistente, tinnitus, pérdida de la audición, desórdenes neuromusculares o daño renal. Modificar la dosis en aquellos pacientes con daño renal. La ototoxicidad es directamente proporcional a la cantidad de droga dada y la duración del tratamiento. El tinnitus o el vértigo son indicadores de daño vestibular e inminente daño irreversible bilateral; el daño renal usualmente es reversible. El uso prolongado podría conllevar a una superinfección de tipo fúngica o bacteriana, incluyendo la diarrea asociada con el *C. difficile* y la colitis pseudomembranosa. Este tipo de diarrea se ha observado en dos meses o más después del efecto postantibiótico.

Etambutol

Etambutol hidrocloruro 400 mg. Tableta recubierta.



Mecanismo de acción

El etambutol inhibe a la enzima arabinosil transferasa, conllevando a un daño en la síntesis de la pared celular bacteriana.

Embarazo: categoría C.

Se han reportado alteraciones oftálmicas en infantes nacidos de mujeres recibiendo etambutol como parte de una terapia antituberculosa.

El clorhidrato de etambutol deberá ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial al feto (39).

Debido al riesgo de la tuberculosis no tratada a la madre y el feto, se recomienda el tratamiento cuando la probabilidad de enfermedad en la madre es de moderada a alta.

El etambutol es uno de los agentes recomendados para tratar la tuberculosis en mujeres embarazadas.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas; por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

Absorción: tras su administración vía oral, se absorbe aproximadamente el 80 %.

Distribución: se distribuye ampliamente en el cuerpo; se encuentra en altas concentraciones en el riñón, pulmones, saliva y glóbulos rojos.

Razón de nivel LCR/sangre: meninges normales: 0 %; meninges inflamadas: 25 %.

Unión a proteínas: 20 a 30 %.

Metabolismo: se metaboliza en el hígado, originando hasta un 20 % de metabolitos inactivos.

Vida media de eliminación: tres a cuatro horas; enfermedad renal terminal: 7 a 15 horas.

Tiempo para alcanzar el pico sérico: dos a cuatro horas.

Excreción: urinaria (aproximadamente el 50 % como droga sin cambio; 8 a 15 % como metabolito inactivo) y fecal (aproximadamente el 20 % como droga sin cambio).

> El etambutol no penetra bien el SNC y no debe considerarse como un agente efectivo en la meningitis TB multidrogas-resistente.

Administración

El hidrocloruro de etambutol se administra vía oral. Se puede tomar con o sin alimentos. Si el paciente tiene algún malestar GI, administrarlo con alimentos.

En caso de tomar hidróxido de aluminio, tomarlo al menos cuatro horas antes de tomarse la dosis de etambutol.

Indicaciones y dosis en pediatría

> Dosis en edad ≥28 días: 15 a 25 mg/kg por día (una vez al día).
>
> Dosis diaria máxima: 2,5 g.

Dosis vía oral

- **Tratamiento de la tuberculosis en combinación con otras drogas, en infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** dosis de etambutol de 20 mg/kg (rango: 15 a 25 mg/kg) una vez al día. Dosis máxima: 2,5 g por día. Deben monitorearse las concentraciones séricas de etambutol.
- **Tratamiento de la tuberculosis en combinación con otras drogas, en niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:** 15 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 1,5 g).
- **Terapia de observación directa (DOT) en infantes, niños y adolescentes <15 años, ≤40 kg:** 50 mg/kg tres veces por semana.
- **Terapia de observación directa (DOT) en niños y adolescentes <15 años, >40 kg o adolescentes ≥15 años:** 25 a 30 mg/kg (dosis máxima diaria: 2,4 g) tres veces por semana.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Tratamiento de la tuberculosis en combinación con otras drogas:** el etambutol se utiliza como parte de un régimen con otras drogas, que consiste en un régimen inicial de una fase de dos meses, seguida por una fase de continuación (no incluido el etambutol) de cuatro o siete meses. La frecuencia de la dosificación podría diferir dependiendo de la fase de la terapia.
  - **Dosis inicial de etambutol en adultos:** 15 a 20 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 1,5 g).
  - **Terapia de observación directa (DOT):** 25 a 35 mg/kg (dosis máxima diaria: 2,4 g) tres veces por semana.
  - **Terapia de observación directa (DOT):** 30 a 50 mg/kg (dosis máxima diaria: 2,4 g) dos veces por semana.

Dosis en daño renal

En pacientes con daño de la función renal, las dosis y/o frecuencia de administración del hidrocloruro de etambutol deben modificarse en respuesta al grado de daño renal.

Monitorear las concentraciones plasmáticas de etambutol.

En depuración de creatinina de 10 a 50 mL/min: administrar la dosis de etambutol cada 24 a 36 horas.

En depuración de creatinina menor a 10 mL/min: administrar la dosis de etambutol cada 48 horas y/o reducir la dosis usual.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	4 horas	15 a 25 mg/kg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	7 a 15 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	15 a 25 mg/kg vía oral cada 24 horas
Dep cr 30 a 50	---	15 a 25 mg/kg vía oral cada 24 o cada 36 horas
Dep cr 10 a 30		15 a 25 mg/kg vía oral cada 36 o cada 48 horas
Dep cr <10	---	15 mg/kg vía oral cada 48 horas
Hemodiálisis	---	15 mg/kg vía oral cada 48 horas (administrar la dosis después de la diálisis en el día de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	15 mg/kg vía oral cada 48 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Precauciones

Debe realizarse una prueba visual previo al inicio de la terapia con etambutol y luego en forma periódica durante el tratamiento con este. La prueba debe hacerse mensualmente en pacientes que reciben más de 15 mg/kg de hidrocloruro de etambutol por día.

El etambutol debe utilizarse con precaución en niños en los que existe una dificultad para monitorear su agudeza visual (por ejemplo, en niños menores de cinco años). El uso del etambutol en tales niños solo se recomienda cuando la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* involucrada es conocida o con sospecha de ser resistente a la isoniazida o la rifampicina o cuando el niño tiene tuberculosis de tipo del adulto (infiltración en el lóbulo superior, formación de cavidad).

El etambutol está contraindicado en pacientes con neuritis óptica preexistente.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el tratamiento inmediatamente y reportar al médico si la visión o percepción del color se deteriora.

La neuritis óptica es dependiente de la dosis y puede resultar en daño de la agudeza visual y visión del color en uno o ambos ojos. Cambios tempranos son usualmente reversibles, pero la ceguera puede presentarse si el tratamiento no es suspendido en forma inmediata. La toxicidad ocular es rara cuando el etambutol es usado por dos a tres meses a las dosis recomendadas.

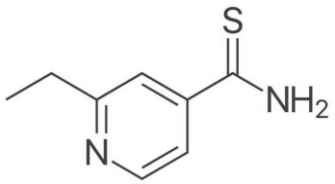
Signos de neuritis periférica se presentan de manera ocasional en las piernas.

Otros eventos adversos raros incluyen reacción cutánea generalizada, artralgia y muy raramente hepatitis.

Etionamida

Etionamida 250 mg. Tableta.

La tableta con recubierta azucarada o con recubierta.



Mecanismo de acción

La etionamida podría ser bacteriostática o bactericida en su acción, dependiendo de la concentración de la droga disponible en el sitio de infección y de la susceptibilidad del microorganismo.

El mecanismo de acción exacto de la etionamida no se conoce del todo, pero la droga parece inhibir la síntesis de péptidos en organismos susceptibles; al parecer, las tionamidas inhiben la síntesis del ácido micólico.

Embarazo: categoría C.

Efectos teratogénicos. Contraindicada durante el embarazo.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas; por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

Absorción: la etionamida se absorbe por completo siguiente a la administración oral y no está supeditada a un metabolismo de efecto del primer paso. La absorción no se ve afectada por el horario de las comidas.

Distribución: la etionamida es rápida y ampliamente distribuida en los tejidos y en los fluidos corporales siguiente a la administración de las tabletas recubiertas con azúcar, siendo las concentraciones en plasma y en varios órganos prácticamente idénticas.

Concentraciones significativas están también presentes en el LCR después de la administración de las tabletas recubiertas con azúcar.

La etionamida se une a las proteínas en aproximadamente un 30 %.

El Vd oral promedio observado en 40 voluntarios sanos tomando una dosis de 250 mg de etionamida en tableta recubierta fue de 93,5 (rango: 74,3 a 112,7).

Metabolismo: la etionamida es extensamente metabolizada en el hígado a metabolito activo e inactivo. En general, se han aislado seis metabolitos: 2-etilisonicotinamida, carbonil-dihidropiridina, 2-etiltioisonicotinamida, S-oxobacarbamoil dihidropiridina y sulfóxido de etionamida (este ha mostrado tener actividad antimicrobiana contra el *Mycobacterium tuberculosis*).

Eliminación: la vida media promedio es de 1,92 (rango: 0,65 a 2,19). Menos del 1 % de la dosis oral se excreta en la orina como etionamida.

Administración

La etionamida se administra vía oral, una vez al día, aunque podría darse en dosis divididas en caso de presentarse intolerancia GI.

Si se da como una dosis diaria única, la dosis debe darse cuando el paciente considere más cómodo (que usualmente es al momento de las comidas), con el fin de evitar o minimizar la intolerancia GI.

En caso de presentarse efectos GI, los pacientes deben hacer un esfuerzo por perseverar con el régimen de la etionamida, ya que los efectos podrían disminuir en severidad conforme avanza el tratamiento.

La irritación GI es el principal factor limitante con la etionamida. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómito y diarrea. Anorexia, salivación excesiva, estomatitis y sabor metálico en la boca ocurren con menor frecuencia.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en edad ≥28 días: 15 a 20 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
Dosis diaria máxima: 1 g.

La etionamida no debe utilizarse sola. Se considera un agente de segunda línea para uso en regímenes de drogas múltiples diarias, para el tratamiento de la tuberculosis activa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Específicamente, la cicloserina se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis resistente a drogas, causada por *Mycobacterium tuberculosis* y que es susceptible o presumiblemente susceptible a la cicloserina. Este medicamento se utiliza bajo Programa DOTS (terapia de curso corto, tratamiento directamente observado).

- **Dosis de etionamida en niños, vía oral:** 15 a 20 mg/kg una vez al día si es tolerada o dividir la dosis cada 12 o cada ocho horas, en caso necesario. La dosis máxima es de 1 g por día. La administración conjunta de piridoxina podría reducir la neuropatía periférica.

Evidencia limitada sugiere que una dosis diaria de etionamida de 20 mg/kg, dada como una dosis única en niños, tiene mayor probabilidad de producir concentraciones en el LCR, excediendo la concentración inhibitoria mínima de 2,5 µg/mL para *Mycobacterium tuberculosis*.

En pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, al igual que con los adultos, podría estar presente el síndrome de malabsorción.

Indicaciones y dosis en el adulto

La etionamida no debe utilizarse sola. Se considera un agente de segunda línea para uso en regímenes de drogas múltiples diarias, para el tratamiento de la tuberculosis activa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Específicamente, la etionamida se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis resistente a drogas, causada por *Mycobacterium tuberculosis* y que es susceptible o presumiblemente susceptible a la cicloserina. Este medicamento se utiliza bajo Programa DOTS (terapia de curso corto, tratamiento directamente observado).

- **Dosis de etionamida en adultos y adultos mayores en tuberculosis, vía oral:** 15 a 20 mg/kg/día. Dosis inicial de 250 mg por día, por uno a dos días, e ir aumentando en forma gradual a la dosis más alta tolerada; dosis promedio de 750 mg por día (dosis máxima: 1 g por día, dividido en tres o cuatro dosis).

Dosis en daño renal

Reducir la dosis en un 50 % en caso de daño renal severo.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 horas	500 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	9 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	500 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	500 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr <10	---	250 mg vía oral cada 12 horas
Hemodiálisis	---	250 mg vía oral cada 12 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	250 mg vía oral cada 12 horas

Dosis en daño hepático

Usar con precaución en daño hepático de leve a moderado.

Contraindicado su uso en daño hepático severo.

Monitorear la función hepática (incluyendo transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina) cada dos a cada cuatro semanas, durante el tratamiento con la etionamida.

Precauciones

El uso de la etionamida sola en el tratamiento de la tuberculosis conlleva a un desarrollo rápido de resistencia. Por tanto, resulta esencial su administración con otras drogas, seleccionadas con base en los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

La etionamida debe administrarse al menos con una, dos u otras drogas a las cuales el organismo es susceptible. En general, las drogas que se han usado junto con la etionamida son: rifampicina, etambutol, pirazinamida, cicloserina, estreptomicina e isoniazida.

La etionamida podría potenciar los efectos adversos de otras drogas antituberculosas administradas en forma concomitante con esta. En particular, se han reportado convulsiones cuando la etionamida se ha administrado con la cicloserina (aumenta la incidencia de neurotoxicidad), por lo que se debe prestar especial atención cuando el régimen de tratamiento incluye a ambas drogas. También se ha reportado que la etionamida incrementa en forma temporal las concentraciones séricas de la isoniazida.

El PAS podría aumentar la toxicidad hepática.

Exámenes oftalmológicos deben realizarse antes y en forma periódica durante la terapia con etionamida. El paciente debe consultar a su médico en caso de que durante el tratamiento se presente visión borrosa o pérdida de la visión, con o sin dolor de ojo.

La ingesta excesiva de alcohol debe evitarse, debido a la reacción psicótica que ha sido reportada.

La etionamida no se considera segura en pacientes con porfiria, ya que ha mostrado ser porfirinogénica en animales y en sistemas *in vitro*.

Reacciones adversas

A nivel gastrointestinal: disturbios GI, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, salivación excesiva, sabor metálico, estomatitis, anorexia y pérdida de peso. Estos efectos están relacionados con la dosis, con aproximadamente el 50 % de los pacientes no capaces de tolerar 1 g como dosis única.

A nivel del sistema nervioso: alteraciones psicóticas (incluyendo depresión mental), mareos, inquietud, somnolencia, cefalea e hipotensión postural. Además, se ha reportado neuritis periférica, neuritis óptica, diplopía, visión borrosa y síndrome parecido a pelagra. Se recomienda la administración concurrente de piridoxina para prevenir o aliviar los efectos neurotóxicos.

A nivel hepático: aumento transitorio de la bilirrubina sérica y de las transaminasas, y hepatitis (con o sin ictericia).

Otros efectos: reacciones de hipersensibilidad (que incluyen brotes, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura), hipoglicemia, hipotiroidismo, ginecomastia, impotencia y acné.

Orina de color oscuro.

El manejo de los pacientes con diabetes mellitus que están recibiendo etionamida podría ser más difícil.

Se podría presentar una piel amarillenta.

Se ha reportado entumecimiento y estremecimiento o dolor en manos y pies.

Aparición de hematomas inusuales o sangrado.

Alerta

La etionamida debe usarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción de la tiroides.

Usar con precaución en pacientes recibiendo cicloserina o isoniazida. Se ha reportado resistencia cruzada a la isoniazida si está presente la mutación inhA.

Podría causar hepatotoxicidad; monitorear las pruebas de función hepática en forma mensual.

No se recomienda su uso en pacientes con porfiria.

Se recomiendan exámenes periódicos de ojos.

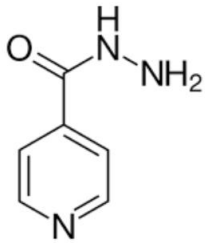
Cuando la etionamida se utiliza sola se desarrolla rápidamente una tuberculosis resistente a la droga, por lo que debe usarse en conjunto con otras drogas antituberculosas.

Isoniazida

Isoniazida 50 mg/5 mL. Solución oral. Con sabor agradable. Envase con 60 mL a 100 mL.

Isoniazida 300 mg. Tableta.

Isoniazida 100 mg. Tableta dispersable (podría contener aspartame en su formulación, tener precaución en pacientes con fenilcetonuria, ya que el aspartame se metaboliza a fenilalanina).



Mecanismo de acción

La isoniazida ejerce una acción bactericida sobre las micobacterias en rápido crecimiento y una acción bacteriostática sobre las micobacterias en crecimiento lento.

La isoniazida actúa inhibiendo la síntesis del ácido micólico, el cual es requerido en la síntesis de la pared celular micobacteriana del *Mycobacterium tuberculosis*.

La respuesta a la isoniazida está relacionada con las concentraciones pico obtenidas en la sangre.

Embarazo: categoría C.

Se desconoce si el uso de la isoniazida es dañino en el embarazo. Por lo tanto, no se debe administrar isoniazida en mujeres embarazadas, a menos que sea estrictamente necesario.

Se recomienda un suplemento de piridoxina en todas las mujeres embarazadas tomando isoniazida.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas; por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

Absorción: la isoniazida es fácilmente absorbida del tracto GI y produce niveles pico sanguíneos en una a dos horas, los cuales declinan al 50 % o menos dentro de las seis horas.

El uso concomitante con alimentos reduce la absorción de la isoniazida.

Distribución: se distribuye fácilmente en todos los fluidos corporales (cerebroespinal, pleural y fluidos ascíticos), así como en los tejidos, órganos y excretas (saliva, esputo y heces). También atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna, en concentraciones comparables a aquellas en el plasma.

La isoniazida no es sustancialmente unida a las proteínas plasmáticas (10 a 15 %).

Vida media: la vida media de la isoniazida en pacientes con función renal y hepática normales está en un rango de una a cuatro horas, dependiendo de la tasa de metabolismo (acetiladores lentos o rápidos). Del 50 al 70 % de una dosis de isoniazida es excretada en la orina en 24 horas, la mayoría como metabolito inactivo.

Metabolismo: la isoniazida se metaboliza en el hígado, principalmente por acetilación y deshidrazinación. La velocidad de acetilación está determinada en forma genética. Alrededor del 50 % de los afroamericanos y caucásicos son inactivadores o acetiladores lentos y el resto son inactivadores o acetiladores rápidos, mientras que la mayoría de los esquimales y asiáticos son inactivadores rápidos.

La velocidad de acetilación no altera en forma significativa la efectividad de la isoniazida. Sin embargo, la acetilación lenta podría conllevar a niveles sanguíneos más altos de la droga y, por ende, a un aumento en las reacciones tóxicas.

En adultos con dosis altas de isoniazida, en algunas ocasiones se ha observado deficiencia de piridoxina (vitamina B_6), tal vez debido a su competición con el fosfato de piridoxal para la enzima apotriptofanasa.

Administración

La isoniazida se administra vía oral, con agua, una hora antes o dos horas después de las comidas.

La isoniazida debe darse con el estómago vacío; si se toma con alimentos para disminuir la irritación gastrointestinal, se puede comprometer la absorción oral y la biodisponibilidad.

Indicaciones y dosis en pediatría

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, la isoniazida no debe darse sola.

La isoniazida es un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis.

Dosis en edad ≥28 días:

- **Dosis diaria:** 10 a 15 mg/kg por día (una vez al día).
- **Dosis diaria máxima:** 300 mg.

- **Tuberculosis activa:**
  - **Dosis diaria vía oral:**
    - **Infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 10 a 15 mg/kg (dosis máxima: 300 mg por dosis) una vez al día.
    - **Niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:** 5 mg/kg (dosis máxima: 300 mg por dosis) una vez al día.

    La duración mínima de tratamiento actualmente recomendado para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva en el cultivo es de seis meses (26 semanas), y el régimen recomendado consiste en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determina más exactamente por el número total de dosis y no se basa solo en la duración de la terapia. La Academia Americana de Pediatría (AAP) previene que el uso de una dosis de isoniazida que exceda de 10 mg/kg por día, en conjunto con rifampicina, podría aumentar la incidencia de hepatoxicidad.

    Se recomienda dar piridoxina a la dosis de 1 a 2 mg/kg por día.

  - **Terapia de observación directa (DOT):**
    - **Infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 20 a 30 mg/kg (dosis máxima: 900 mg por dosis) dos o tres veces a la semana.
    - **Niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:** 15 mg/kg (dosis máxima: 900 mg por dosis) dos o tres veces a la semana.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

En el tratamiento de la tuberculosis clínica, la isoniazida no debe darse sola.

La isoniazida es un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis.

- **Tuberculosis activa:**
  - **Dosis diaria vía oral:** 5 mg/kg/día, una vez al día (dosis usual: 300 mg por día).
  - **Terapia de observación directa (DOT):** 10 a 15 mg/kg (dosis máxima: 900 mg por dosis) dos o tres veces a la semana.

Se recomienda la administración concomitante de 10 a 50 mg de piridoxina en pacientes desnutridos propensos a neuropatía (por ejemplo, alcohólicos y diabéticos).

Dosis en daño renal severo

No es necesario efectuar un ajuste en la dosis; sin embargo, ante el riesgo de neuropatía periférica, se debe valorar si se requiere reducir la dosis a un máximo de 4 mg/kg por día o de 200 mg por día.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	0,7 a 4 horas	5 mg/kg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	8 a 17 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	5 mg/kg vía oral cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	5 mg/kg vía oral cada 24 horas
Dep cr 10 a 30	---	15 a 25 mg/kg vía oral cada 36 o cada 48 horas
Dep cr <10	---	5 mg/kg vía oral cada 24 horas
Hemodiálisis	---	5 mg/kg vía oral cada 24 horas (administrar la dosis después de la diálisis en el día de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	5 mg/kg vía oral cada 24 horas

En caso de daño hepático

Utilizar la isoniazida con precaución; monitorear la función hepática en forma regular y frecuente en los primeros dos meses.

Precauciones y contraindicaciones

El uso de la isoniazida está contraindicado en pacientes con reacciones como fiebre, escalofríos y artritis, pacientes con daño hepático severo, pacientes con enfermedad hepática aguda de cualquier etiología y pacientes con gota aguda.

Se han reportado reacciones cutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Monitorear por reacciones de piel y aconsejar al paciente que reporte a su médico en forma inmediata brotes en la piel o lesiones en mucosas. Suspender de inmediato el tratamiento si se presentan estas reacciones.

En pacientes recibiendo fenitoína en forma conjunta con la isoniazida, se podría disminuir la excreción de la fenitoína o intensificar sus efectos adversos. Para evitar la intoxicación por fenitoína, se debe hacer un ajuste apropiado de la dosis de este fármaco.

Se deben monitorear las personas que consumen bebidas alcohólicas diariamente, ya que esta práctica en quienes se encuentran en tratamiento con isoniazida se ha asociado con una alta incidencia de hepatitis. Monitorear también a los pacientes con enfermedad hepática crónica o disfunción renal severa crónica.

Debido a que la isoniazida tiene cierta actividad inhibitoria MAO, podría presentarse una interacción con alimentos que contienen tiramina (por ejemplo, quesos y vinos). La diamina oxidasa podría además ser inhibida, causando una respuesta exagerada (como cefalea, sudoración, palpitaciones, enrojecimiento e hipotensión) a alimentos que contienen histamina (pez barrilete, atún u otros peces tropicales). Por tanto, deben evitarse los alimentos que contienen tiramina e histamina.

El uso concomitante de isoniazida con rifampicina podría aumentar la hepatoxicidad de ambas drogas.

El uso de la isoniazida podría exagerar los efectos en el SNC de la cicloserina (mareos y somnolencia), de la meperidina (somnolencia) y del disulfiram (comportamiento agudo y cambios en la coordinación).

El uso concomitante con levodopa podría producir síntomas de exceso de estimulación por catecolaminas (agitación, enrojecimiento, palpitaciones) o falta del efecto de la levodopa.

El uso concomitante con hipoglicemiantes orales podría producir hiperglicemia y conllevar a una pérdida del control de la glucosa.

El uso concomitante con enflurano podría producir concentraciones altas de hidrazina, que facilita la desfluorinación del enflurano, debida a una acetilación rápida de la isoniazida. Monitorear la función renal.

El uso concomitante con antiácidos podría reducir la absorción de la isoniazida, lo cual podría reducir su eficacia; por lo tanto, administrar al menos una hora antes del uso del antiácido.

El uso concomitante con el PAS podría incrementar la concentración plasmática y la vida media de eliminación de la isoniazida, por competición de las enzimas acetiladores, lo que podría aumentar el riesgo de toxicidad.

La isoniazida inhibe ciertas enzimas del citocromo P-450 (por ejemplo, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4). El uso concomitante podría disminuir la eliminación de drogas metabolizadas por estas enzimas, lo cual podría aumentar el riesgo de toxicidad de estas drogas. Ajustar la dosis de drogas metabolizadas por estas enzimas, con base en el monitoreo terapéutico.

La isoniazida inhibe el metabolismo de las siguientes drogas: anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenitoína, primidona y ácido valproico), benzodiacepinas (como el diazepam), haloperidol, ketoconazol, teofilina y warfarina. Por lo tanto, la isoniazida podría aumentar el riesgo de estas drogas.

El uso de corticosteroides (por ejemplo, prednisolona) podría disminuir las concentraciones séricas de la isoniazida, por aumento en la velocidad de acetilación y/o depuración renal, reduciendo su eficacia.

Las reacciones adversas a la isoniazida más frecuentes son aquellas que afectan el sistema nervioso y el hígado.

En el sistema nervioso, la neuropatía periférica es el efecto tóxico más común; este se relaciona con la dosis, se presenta con mayor frecuencia en pacientes desnutridos y en aquellos predispuestos a la neuritis (por ejemplo, alcohólicos y diabéticos), y es usualmente precedida por parestesia de pies y manos. La incidencia es mayor en inactivadores lentos. Otros efectos neurotóxicos, que no son comunes con dosis convencionales, son: convulsiones, encefalopatía tóxica, neuritis óptica y atrofia, daño de la memoria y psicosis tóxica.

A nivel GI, podría presentarse pancreatitis, náuseas, vómitos y malestar epigástrico.

A nivel hepático, se han reportado transaminasas elevadas, bilirrubinemia, bilirrubinuria, ictericia y, en forma ocasional, hepatitis severa y algunas veces fatal. Los síntomas prodrómicos son náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, malestar y debilidad. La elevación leve y la elevación transitoria de los niveles séricos de transaminasas se presentan en el 10-20 % de las personas tomando isoniazida. La anormalidad ocurre usualmente en los primeros cuatro a seis meses de tratamiento, aunque podría ocurrir en cualquier momento de la terapia. En la mayoría de los casos, los niveles enzimáticos retornan al valor normal sin necesidad de suspender el tratamiento. En ocasiones, se presenta un daño hepático progresivo, acompañado de síntomas. En estos casos, la droga debe ser suspendida de inmediato. La frecuencia del daño hepático progresivo aumenta con la edad (es de hasta un 2,3 % en edades sobre los 50 años).

A nivel hematológico, se ha presentado agranulocitosis, anemia hemolítica, sideroblástica o aplásica, así como trombocitopenia y eosinofilia.

A nivel metabólico y endocrino, se ha reportado deficiencia de piridoxina, pelagra (deficiencia de vitamina B_3 (niacina)), hiperglicemia, acidosis metabólica y ginecomastia.

A nivel oftálmico, se reporta atrofia óptica y neuritis óptica.

En lo que respecta a las reacciones de hipersensibilidad, podría presentarse fiebre, erupciones de piel (morbiliforme, maculopapular, purpúrica o exfoliativa), linfadenopatía, reacciones anafilácticas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis. Además, se podría presentar el síndrome reumático y el síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico.

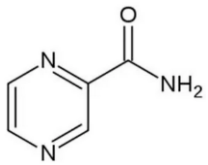
Evitar el uso concomitante de la isoniazida con la BCG intravesical.

Alerta

Usar la isoniazida con precaución en pacientes con daño renal severo y enfermedad hepática. Podría presentarse una hepatitis severa y fatal, sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento, aunque podría desarrollarse igualmente después de este tiempo. El riesgo de desarrollar hepatitis está relacionado con la edad. El consumo diario de alcohol podría incrementar el riesgo. Los pacientes deben reportar los síntomas prodrómicos de hepatitis, como fatiga, debilidad, malestar general y anorexia.

Pirazinamida

Pirazinamida 500 mg Tableta.



Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto por el cual la pirazinamida inhibe el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* es desconocido.

Embarazo: categoría C.

La pirazinamida es uno de los agentes recomendados para tratar la tuberculosis en mujeres embarazadas.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas; por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

La pirazinamida es bien absorbida del tracto GI y se obtienen concentraciones plasmáticas pico en dos horas. Las concentraciones plasmáticas se encuentran en general en un rango de 30 a 50 µg/mL con dosis de 20 a 25 mg/kg. Esta es ampliamente distribuida en los tejidos y fluidos corporales, incluyendo el hígado, los pulmones y el LCR. La concentración en el LCR es aproximadamente igual a concentraciones plasmáticas en estado estacionario en pacientes con meninges inflamadas.

La pirazinamida se une más o menos en un 50 % a las proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática de la pirazinamida es de 9 a 10 horas en pacientes con función renal y hepática normal. La vida media de la pirazinamida podría prolongarse en pacientes con daño de la función renal o hepática.

La pirazinamida es hidrolizada en el hígado y su principal metabolito activo es el ácido pirazinoico.

El ácido pirazinoico es hidroxilado al principal producto excretorio, el ácido 5-hidroxipirazinoico.

En 24 horas, alrededor del 70 % de una dosis oral de pirazinamida es excretada en la orina, por filtración glomerular, principalmente. Cerca del 4 al 14 % de la dosis es excretada sin cambio; el remanente es excretado como metabolito.

Administración

La pirazinamida se administra vía oral.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

> **Dosis en edad ≥28 días:** 15 a 30 mg/kg por día (una vez al día).
> **Dosis diaria máxima:** 2 g.

- **Tuberculosis activa en niños:** en el tratamiento de la tuberculosis clínica, la pirazinamida no debe darse sola. La droga se considera un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis y usualmente se utiliza en la fase inicial del tratamiento. La duración mínima del tratamiento actualmente recomendado para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas) y los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determinará más exactamente por el número total de dosis y no solo por la duración de la terapia.

- **Dosis diaria en infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 35 mg/kg (30 a 40 mg/kg) una vez al día.

- **Dosis diaria en niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:**

  - **Dosis diaria basada en el peso:**

    - **40-55 kg:** 1.000 mg una vez al día.
    - **56-75 kg:** 1.500 mg una vez al día.
    - **76-90 kg**: 2.000 mg (dosis máxima independiente del peso) una vez al día.

- **Terapia de observación directa (DOT):**

  - **Infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 50 mg/kg por dosis dos o tres veces a la semana. Dosis diaria máxima: 2 g.

  - **Niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:**

    - **40-55 kg:** 1.500 mg dos o tres veces por semana.
    - **56-75 kg:** 2.500 mg dos o tres veces por semana.
    - **76-90 kg**: 3.000 mg (dosis máxima independiente del peso) dos o tres veces por semana.

Indicaciones y dosis en el adulto

Dosis vía oral

- **Tuberculosis activa:** en el tratamiento de la tuberculosis clínica, la pirazinamida no debe darse sola. La droga se considera un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis y usualmente se utiliza en la fase inicial del tratamiento. La duración mínima del tratamiento actualmente recomendado para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas) y los regímenes recomendados consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses). Sin embargo, el completar el tratamiento se determinará más exactamente por el número total de dosis y no solo por la duración de la terapia.

  - **Dosis diaria basada en el peso:**

    - **40-55 kg:** 1.000 mg una vez al día.
    - **56-75 kg:** 1.500 mg una vez al día.
    - **76-90 kg**: 2.000 mg (dosis máxima independiente del peso) una vez al día.

  - **Terapia de observación directa (DOT) tres veces por semana:**

    - **40-55 kg:** 1.500 mg.
    - **56-75 kg:** 2.500 mg.
    - **76-90 kg**: 3.000 mg (dosis máxima independiente del peso).

  - **Terapia de observación directa (DOT) dos veces por semana:**

    - **40-55 kg:** 2.000 mg.
    - **56-75 kg:** 3.000 mg.
    - **76-90 kg**: 4.000 mg (dosis máxima independiente del peso).

Dosis en daño renal severo

Reducir la dosis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	10 a 16 horas	25 mg/kg vía oral cada 24 horas (dosis máxima: 2,5 g)
Enfermedad renal terminal	26 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	25 mg/kg vía oral cada 24 horas
Dep cr 21 a 50	---	25 mg/kg vía oral cada 24 horas
Dep cr 10 a 20	---	25 mg/kg vía oral cada 48 horas
Dep cr <10	---	25 mg/kg vía oral cada 48 horas
Hemodiálisis	---	25 mg/kg vía oral cada 48 horas (administrar la dosis después de la diálisis en el día de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	25 mg/kg vía oral cada 24 horas

En caso de daño hepático

Debido al riesgo de hepatotoxicidad, el régimen de rifampicina y pirazinamida debe usarse con precaución y únicamente en individuos seleccionados, con un cercano monitoreo clínico y de laboratorio. Se debe hacer evaluación clínica y el monitoreo de laboratorio de las concentraciones séricas de AST (SGOT) y bilirrubina en estado basal a las dos, cuatro, seis y ocho semanas.

Evitar el uso de la pirazinamida en daño hepático severo.

Precauciones

El principal efecto adverso de la pirazinamida es una reacción hepática. La hepatoxicidad parece estar relacionada con la dosis y podría aparecer en cualquier momento de la terapia.

Es importante realizar pruebas de función hepática y de ácido úrico.

Los pacientes con enfermedad hepática preexistente o aquellos con gran riesgo de hepatitis relacionada con la droga (por ejemplo, alcohólicos), deben ser monitoreados de cerca.

Usar con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concurrente medicamentos asociados con hepatoxicidad (en particular rifampicina).

La pirazinamida se debe suspender ante la presencia de signos de daño hepatocelular o hiperuricemia acompañada por artritis gotosa aguda.

Si la hiperuricemia se acompaña por una artritis gotosa aguda sin disfunción hepática, el paciente debe ser transferido a un régimen que no contenga pirazinamida. La pirazinamida inhibe la excreción renal de uratos, con frecuencia resultando en hiperuricemia, que suele ser asintomática.

A nivel GI, se han reportado disturbios gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y anorexia.

A nivel hematológico y linfático, raramente se ha presentado trombocitopenia y anemia sideroblástica con hiperplasia eritroide, vacuolización de eritrocitos y concentración sérica aumentada.

Efectos adversos referentes a los mecanismos de coagulación sanguínea se han reportado en forma rara.

Con frecuencia se ha presentado artralgia leve y mialgia.

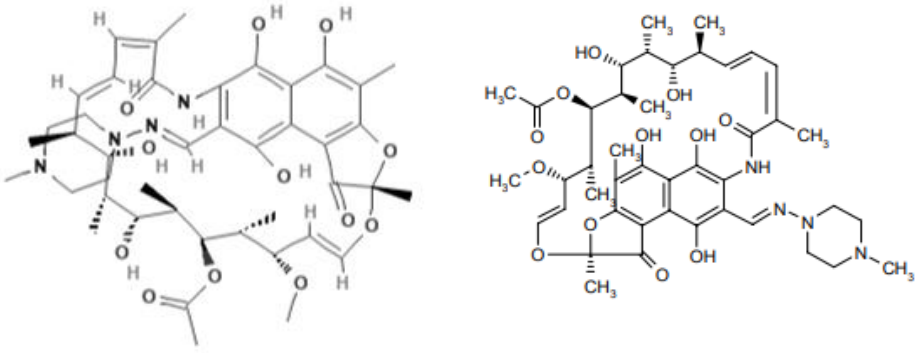
En lo que respecta a las reacciones de hipersensibilidad, podrían presentarse brotes, urticaria, prurito y eritema. Raramente se ha reportado angioedema, fiebre, acné, fotosensibilidad, porfiria, disuria y nefritis intersticial.

Rifampicina

Rifampicina 100 mg/5 mL. Suspensión oral. Envase con 60 mL.

Rifampicina 300 mg. Cápsula.

Rifampicina 150 mg. Cápsula.



Mecanismo de acción

La rifampicina es un antibiótico semisintético derivado de rifamicina SV.

La rifampicina actúa inhibiendo la actividad de la polimerasa ARN dependiente del ADN del *Mycobacterium tuberculosis* susceptible.

La rifampicina interacciona con la polimerasa ARN bacteriana, pero no inhibe a la enzima de mamíferos.

Embarazo: categoría C.

La rifampicina es uno de los agentes recomendados para tratar la tuberculosis en mujeres embarazadas.

Lactancia materna

La excreción de los fármacos antituberculosos en la leche materna se da en concentraciones muy bajas; por ello, su uso no está contraindicado durante la lactancia. Por esa misma razón, los fármacos presentes en la leche materna no sirven de tratamiento eficaz de la enfermedad o de tratamiento preventivo para el lactante.

La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón, para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones:

a. La madre ha recibido <2 semanas de terapia.
b. La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
c. La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Farmacocinética

La rifampicina es fácilmente absorbida del tracto GI. Las concentraciones séricas pico en poblaciones en adultos sanos y pediátricas varía ampliamente de individuo a individuo. Siguiente a una dosis oral única de 600 mg de rifampicina en adultos sanos, la concentración sérica pico promedio es de 7 µg/mL (rango: 4 a 32 µg/mL).

La absorción de la rifampicina es reducida en cerca del 30 % cuando la droga es tomada con alimentos.

La rifampicina es ampliamente distribuida en el cuerpo. Esta se encuentra presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y fluidos corporales, incluyendo el LCR.

La rifampicina se une en un 80 % a las proteínas. La mayor parte de la fracción no unida a proteínas no está ionizada y, por lo tanto, difunde libremente a los tejidos.

En adultos sanos, la vida media biológica promedio de la rifampicina es de 3,35 ± 0,66 horas después de una dosis oral de 600 mg, con aumentos de hasta 5,08 ± 2,45 horas después de una dosis de 900 mg. Con la administración repetida, la vida media disminuye y alcanza valores promedio de aproximadamente dos a tres horas.

La vida media no difiere en pacientes con insuficiencia renal a dosis que no excedan de 600 mg por día, y consecuentemente, no se requiere un ajuste de dosis.

La vida media de la rifampicina a una dosis de 720 mg por día no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal.

Siguiente a una dosis oral de 900 mg de rifampicina en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, la vida media aumenta de 3,6 horas a 5,0, 7,3 y 11,0 horas en pacientes con velocidad de filtración glomerular de 30 a 50 mL/min, pacientes con velocidad de filtración glomerular de menos de 30 mL/min y pacientes anúricos, respectivamente.

Después de la absorción, la rifampicina es fácilmente eliminada en la bilis, y sobreviene una circulación enterohepática. Durante este proceso, la rifampicina experimenta una deacetilación progresiva, de tal modo que casi toda la droga es eliminada en la bilis en esta forma en seis horas. Este metabolito tiene actividad antibacteriana. La reabsorción intestinal es reducida por deacetilación y se facilita la eliminación. Hasta el 30 % de la dosis se excreta en la orina, con cerca del 50 % de esta como droga no metabolizada, es decir, sin cambio.

A un grupo de pacientes pediátricos en edades de 6 a 58 meses se les dio rifampicina oral suspendida en un jarabe simple o en polvo seco mezclado con salda de manzana, a una dosis de 10 mg/kg. Las concentraciones pico de 10,7 ± 3,7 µg/mL y 11,5 ± 5,1 µg/mL fueron obtenidas una hora después de la ingestión prepandial de ambas presentaciones; la vida media promedio de la rifampicina fue de 2,9 horas.

Administración

La rifampicina debe darse vía oral, una hora antes o dos horas después de la comida, con un vaso lleno de agua, con el fin de asegurar la máxima absorción. No tomar con alimentos, porque se reduce su absorción. Las cápsulas deben tragarse en forma entera. Evitar el contacto con la droga durante su preparación o dosificación, debido al riesgo de sensibilización.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis vía oral

Dosis en edad ≥28 días: 10 a 20 mg/kg por día, divididos cada 12 horas o cada 24 horas. **Dosis diaria máxima:** 600 mg.

- **Tuberculosis activa:** en el tratamiento de la tuberculosis clínica, la rifampicina no debe darse sola. La droga se considera un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis y es un componente esencial de todos los regímenes de curso corto. La duración mínima de tratamiento actualmente recomendada para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas) y los regímenes consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses).

  - **Dosis en niños >1 mes de edad:** 15 mg/kg (rango: 10 a 20 mg/kg) una vez al día. Dosis máxima: 600 mg por día.

    - **Infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 10 a 20 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 600 mg).

    - **Niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:** 10 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 600 mg).

  - **Terapia de observación directa (DOT):**

    - **Infantes, niños y adolescentes <15 años y ≤40 kg:** 10 a 20 mg/kg por dosis tres veces a la semana. Dosis máxima: 600 mg por dosis.

    - **Niños y adolescentes <15 años y >40 kg y adolescentes ≥15 años:** 10 mg/kg por dosis tres veces a la semana. Dosis máxima: 600 mg por dosis.

Otras indicaciones

Nunca usar la rifampicina como monoterapia, a excepción de casos de profilaxis.
Dosis en edad ≥28 días: • **En profilaxis por meningococo:** 10 mg/kg cada 12 horas, por dos días.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la rifampicina en el centro hospitalario.

Dosis vía oral

- **Infección por *Neisseria menigitidis*, eliminación del estado de portador faríngeo:** cuando se utiliza la rifampicina para eliminar al meningococo de la nasofaringe de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis*, la dosis recomendada es:
  - **Neonatos menores a un mes de edad:** 5 mg/kg dos veces al día, por dos días.
  - **Infantes, niños y adolescentes:** 10 mg/kg dos veces al día, por dos días. Dosis máxima: 600 mg por día.
- **Profilaxis en contactos cercanos:** cuando la rifampicina se utiliza para quimioprofilaxis en contactos cercanos de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, la dosis recomendada es:
  - **Neonatos menores a un mes de edad:** 5 mg/kg dos veces al día, por dos días.
  - **Niños de un mes de edad en delante:** 10 mg/kg dos veces al día, por dos días. Dosis máxima: 600 mg por día.
- **Portadores nasales de *Staphylococcus aureus* (dosis en niños):** 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por cinco a 10 días, en combinación con otros antibióticos anti-estafilococos. No se aconseja como droga de primera línea para descolonizar. Su uso en infecciones recurrentes tiene una baja evidencia.
- **Sinergia de infecciones por *Staphylococcus aureus* (como parte de una terapia sinergística con otros antibióticos anti-estafilococos):**
  - **Neonatos menores a un mes de edad:** 10 a 20 mg/kg cada 24 horas, divididos cada 12 horas.
  - **Niños de un mes de edad en adelante:** 10 a 20 mg/kg cada 24 horas, divididos cada 12 horas. Dosis máxima: 600 mg por día.
- **Sinergia de infecciones por *Staphylococcus aureus* (como parte de una terapia sinergística con otros antibióticos anti-estafilococos) en endocarditis de válvula protésica:**
  - **Infección temprana (≤1 año de la cirugía):** 20 mg/kg cada 24 horas, divididos cada ocho horas. Dosis máxima: 900 mg en 24 horas.
  - **Infección tardía (>1 año de la cirugía):** 15 a 20 mg/kg cada 24 horas, divididos cada 12 horas. Dosis máxima: 600 mg en 24 horas.
- **Lepra:** ver dapsona.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía oral

- **Tuberculosis activa:** en el tratamiento de la tuberculosis clínica, la rifampicina no debe darse sola. La droga se considera un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis y es un componente esencial de todos los regímenes de curso corto. La duración mínima de tratamiento actualmente recomendada para pacientes con tuberculosis pulmonar positiva al cultivo es de seis meses (26 semanas) y los regímenes consisten en una fase intensiva inicial (dos meses) y una fase de continuación (cuatro o siete meses).
  - **Dosis diaria oral en el adulto mayor y en adultos:** 10 mg/kg/día (dosis diaria máxima: 600 mg).

- **Terapia de observación directa (DOT) dos o tres veces por semana:** 10 mg/kg (dosis diaria máxima: 600 mg).

- **Tuberculosis latente:** como una alternativa a la isoniazida.
  - **Dosis oral:** 10 mg/kg/día (dosis diaria máxima: 600 mg), por cuatro meses.

Otras indicaciones

> **Nunca usar la rifampicina como monoterapia, a excepción de casos de profilaxis.**

Dosis vía oral

- **Profilaxis por meningitis meningocócica (*Neisseria meningitidis*):** 600 mg cada 12 horas, por dos días. Dosis máxima: 1.200 mg por día.

- **Pacientes portadores de prótesis valvular con endocarditis debida a MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina):** 300 mg cada ocho horas, por al menos seis semanas (combinada con vancomicina por la duración total del tratamiento y gentamicina por las primeras dos semanas).

- **Lepra:** ver dapsona.

- ***Mycobacterium* no tuberculoso (*M. kansasii*):** 10 mg/kg/día (dosis diaria máxima: 600 mg). La duración incluye 12 meses de esputo negativo al cultivo; típicamente usado en combinación con etambutol e isoniazida.

- **Tratamiento de portadores crónicos faríngeos del estreptococo grupo A:** 20 mg/kg/día una vez al día (máximo 600 mg por día), por los últimos cuatro días de tratamiento cuando se da combinado con penicilina vía oral; o 20 mg/kg/día divididos en dos dosis (máximo 600 mg por día), por cuatro días cuando se combina con penicilina G benzatínica intramuscular.

- **Infección en prótesis de articulación por *Staphylococcus* (susceptible o resistente a oxacilina):**
  - **Retención de prótesis y desbridamiento o siguiente a intercambio de fase 1; tratamiento agudo:** 300 a 450 mg cada 12 horas, en combinación con un antibiótico antiestafilocócico IV por dos a seis semanas.
  - **Retención de prótesis y desbridamiento o siguiente a intercambio de fase 1; tratamiento crónico:**
    - **Artroplastia total de tobillo, codo, cadera u hombro:** 300 a 450 mg cada 12 horas, en combinación con un antibiótico antiestafilocócico por tres meses.
    - **Artroplastia total de rodilla:** 300 a 450 mg cada 12 horas, en combinación con un antibiótico antiestafilocócico por seis meses.

Dosis en daño renal

Tratamiento con TB susceptible al tratamiento, en adultos.

- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** 600 mg una vez al día o 600 mg tres veces por semana.

- **Hemodiálisis intermitente:** 600 mg una vez al día o 600 mg tres veces por semana; administrar después de la hemodiálisis en el día de la diálisis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1,5 a 5 horas	600 mg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	Hasta 11 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	600 mg vía oral cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	300 o 600 mg vía oral cada 24 horas
Dep cr <10	---	300 o 600 mg vía oral cada 24 horas
Hemodiálisis	---	300 o 600 mg vía oral cada 24 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	300 o 600 mg vía oral cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Usar con precaución, ya que en daño hepático se afecta la eliminación; monitorear la función hepática.

Valorar la dosis.

Contraindicaciones

La rifampicina está contraindicada en:

- Pacientes con historia de hipersensibilidad a la rifampicina.
- Pacientes recibiendo ritonavir-saquinavir, debido a un gran riesgo de toxicidad hepatocelular.
- Pacientes recibiendo atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir o tipranavir, debido al potencial de la rifampicina de disminuir en forma sustancial las concentraciones de estos antirretrovirales, lo que podría conllevar a una pérdida de la eficacia antiviral y/o desarrollo de resistencia viral.
- Pacientes recibiendo praziquantel, ya que podrían no alcanzarse los niveles sanguíneos efectivos terapéuticamente de praziquantel. En pacientes recibiendo rifampicina y que necesiten tratamiento inmediato con praziquantel, se deben considerar otras opciones terapéuticas. Sin embargo, si el tratamiento con praziquantel es necesario, la rifampicina debe ser suspendida cuatro semanas antes de la administración del praziquantel. El tratamiento con rifampicina puede ser reiniciado luego, un día después de completar el tratamiento con praziquantel.

Precauciones

La rifampicina ha mostrado producir disfunción hepática. Casos fatales asociados con ictericia se han presentado en pacientes con enfermedad hepática y en pacientes tomando rifampicina con otros agentes

hepatotóxicos. Por tanto, los pacientes con función hepática dañada deben recibir solamente rifampicina en casos de necesidad, con precaución y dentro de una supervisión médica estricta.

En estos pacientes, un monitoreo cuidadoso de la función hepática, en especial de las transaminasas (SGPT/ALT y SGOT/AST), debe ser llevado a cabo previo a la terapia y luego cada dos a cuatro semanas durante el tratamiento. Si se presentan signos de daño hepatocelular, la rifampicina debe ser suspendida. En algunos casos, en las etapas tempranas del tratamiento podría presentarse hiperbilirrubinemia, como resultado de la competición entre la rifampicina y la bilirrubina por la vía excretora del hígado a nivel celular. Un reporte aislado mostrando una subida moderada en el nivel de bilirrubina y/o transaminasas no es una indicación para interrumpir el tratamiento; la decisión debe considerarse después de repetir las pruebas, observando tendencias en los niveles y considerándolos en conjunto con la condición clínica del paciente.

La rifampicina tiene propiedades de inducción de las enzimas, incluyendo la inducción del ácido delta aminolevulínico sintasa (transferasa). Los reportes aislados han asociado la exacerbación de la porfiria con la administración de la rifampicina. La posibilidad de que se presente una emergencia rápida de meningococo resistente restringe el uso de la rifampicina a tratamiento a corto plazo en el estado de portador asintomático. La rifampicina no debe ser usada en el tratamiento de la infección meningocócica.

Se han reportado diversas reacciones de hipersensibilidad con la administración de la rifampicina; los signos y síntomas podrían incluir: fiebre, brote, urticaria, angioedema, hipotensión, broncoespasmo agudo, conjuntivitis, trombocitopenia, neutropenia, transaminasas hepáticas elevadas o síndrome parecido a la gripe (debilidad, fatiga, dolor muscular, náuseas, vómitos, cefalea, escalofríos, dolores, sudoración, tos, picazón, mareos, disnea, dolor de pecho, síncope, palpitaciones). Manifestaciones de hipersensibilidad, como fiebre, linfadenopatía o alteraciones de laboratorio (incluyendo eosinofilia y alteraciones hepáticas) podrían estar presentes aun cuando el brote no sea evidente. Si estos signos o síntomas se presentan, se debe suspender la rifampicina y dar medidas de apoyo.

Adicionalmente, se han reportado casos de reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda y reacción a la droga con eosinofilia, y el síndrome de síntomas sistémicos. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, suspender la rifampicina en forma inmediata y dar la terapia apropiada.

La rifampicina puede causar desórdenes de la coagulación dependientes de la vitamina K y sangrado. Monitorear las pruebas de coagulación durante el tratamiento con rifampicina (tiempo de protrombina y otras pruebas de la coagulación) en pacientes en riesgo de deficiencia de esta vitamina (como aquellos con enfermedad hepática crónica, estado nutricional pobre o en tratamiento prolongado con drogas antibacterianas o anticoagulantes). Valorar la suspensión de la rifampicina si se obtienen resultados anormales de coagulación y/o sangrado. Considerar el uso de la vitamina K.

La rifampicina debe usarse con precaución en pacientes con una historia de diabetes mellitus, ya que el manejo de esta podría ser más difícil.

Para el tratamiento de la tuberculosis, la rifampicina usualmente se da en forma diaria. Dosis de rifampicina mayores a 600 mg que se dan una o dos veces por semana han resultado en una alta incidencia de reacciones adversas, incluyendo el síndrome de gripe (fiebre, escalofríos y malestar), reacciones hematopoyéticas (leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica), reacciones cutáneas, GI y hepáticas, disnea, shock, anafilaxis e insuficiencia renal.

Estudios recientes indican que regímenes usando dosis dos veces por semana de 600 mg de rifampicina más isoniazida 15 mg/kg son mejor tolerados.

La rifampicina no se recomienda para terapia intermitente; se debe prevenir al paciente de no tener una interrupción accidental o intencional de regímenes de dosis diarias, porque se han reportado reacciones raras de hipersensibilidad renal al reanudar la terapia en tales casos.

La rifampicina tiene propiedades de inducción enzimática, que pueden intensificar el metabolismo de sustratos endógenos, incluyendo las hormonas adrenales, las hormonas de la tiroides y la vitamina D. La rifampicina y la isoniazida han sido reportadas de alterar el metabolismo de la vitamina D. En algunos casos, niveles reducidos de la 25-OH-vitamina D y de la 1.25-dihidroxi-vitamina D circulando, se han acompañado de calcio y fosfato sérico reducido y elevada hormona paratiroidea.

Se debe informar al paciente que la rifampicina produce un cambio de color (amarillo, naranja, rojo, café) en los dientes, la orina, el sudor, el esputo y las lágrimas. Los lentes de contacto podrían mancharse en forma permanente.

Cuando la rifampicina se da concomitantemente con otras drogas hepatotóxicas, como el halotano o la isoniazida, se incrementa el potencial de hepatoxicidad, por lo que debe evitarse ese uso conjunto. Los pacientes que reciben rifampicina e isoniazida deben ser monitoreados de cerca por hepatoxicidad.

Enzimas metabolizadoras de drogas y transportadoras de drogas afectadas por rifampicina incluyen a los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3 A4, así como a las UDP-glucuroniltransferasas (UGT), las sulfotransferasas, las carboxilesterasas y los transportadores, incluyendo a la P-glicoproteína (P-gp) y proteína 2 asociada a multidrogorresistencia (MRP2).

La mayoría de las drogas son sustratos para una o más de estas enzimas o vías de transporte, y estas vías podrían ser inducidas por rifampicina de manera simultánea. Por tanto, la rifampicina podría acelerar el metabolismo y reducir la actividad de ciertas drogas coadministradas; además, tiene el potencial para perpetuar clínicamente importantes interacciones droga-droga contra muchas drogas y con muchas clases de drogas.

La administración concomitante con antiácidos podría disminuir la absorción de la rifampicina. Las dosis diarias de rifampicina deben ser dadas al menos una hora antes de la toma del antiácido.

El uso conjunto con probenecid y trimetoprima/sulfametoxazol aumenta la concentración de rifampicina, lo que podría incrementar el riesgo de toxicidad de esta.

Monitorear por reacciones adversas asociadas con la rifampicina durante la coadministración.

Alerta

La rifampicina debe usarse con precaución y modificar la dosis en pacientes con daño hepático; observar por hiperbilirrubinemia; suspender la terapia si al estar tomando la rifampicina se presentan síntomas clínicos o cualquier signo de daño hepatocelular significativo. Usar con precaución en pacientes con una historia de alcoholismo (igualmente si el alcohol es suspendido durante la terapia).

La rifampicina es un inductor enzimático, por lo que es posible una exacerbación de la porfiria; por tanto, se debe usar con precaución en pacientes con porfiria.

No usar la rifampicina en enfermedad meningocócica; solo utilizar en tratamiento corto en portadores asintomáticos.

Dosis mayores a 600 mg una vez al día se han asociado con alta incidencia de reacciones adversas, incluyendo un síndrome parecido a la gripe, hipersensibilidad, trombocitopenia, leucopenia y anemia.

La orina, heces, saliva, sudor, lágrimas y LCR podrían tonarse de color rojo/naranja. Quitarse los lentes de contacto durante la terapia, ya que se podría presentar una tinción permanente.

Evitar las bebidas alcohólicas, porque aumentan el riesgo de hepatotoxicidad.

ANTIBIÓTICOS

BACTERIAS DE RELEVANCIA CLÍNICA

Cocos grampositivos

Staphylococcus aureus
Staphylococcus argenteus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus

Los estafilococos son anaerobios facultativos. Producen catalasa, una característica que los distingue de los estreptococos catalasa negativos.

La mayoría de las cepas del *S. aureus* segregan coagulasa, enzima que hace que el plasma citratado se coagule. El *S. aureus* es responsable en muchos casos de impétigo.

El *S. argenteus* es positivo para catalasa y coagulasa. El *S. epidermidis* y el *S. saprophyticus* a menudo no secretan coagulasa, denominándose estafilococos coagulasa negativos.

El *S. epidermidis* es una causa habitual de infección de implantes, tales como válvulas cardíacas, prótesis articulares y catéteres intravenosos; este produce un material polisacárido extracelular, llamado adhesina intercelular polisacárido, que facilita la adherencia bacteriana a las superficies de material bioprotésico y actúa como una barrera contra los antibióticos y la respuesta inmunitaria del hospedero.

El *S. saprophyticus*, por su parte, es una causa frecuente de cistitis en las mujeres.

Enterococcus faecium
Enterococcus faecalis
Peptostreptococcus faecalis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus bovis
Streptococcus mutans
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

En el caso de los estreptococos, se tiene la clasificación serológica de Lancefield, que clasifica a los estreptococos en grupos de la A a la U, en función de la sustancia C (polisacárido en la pared celular). Los grupos clínicamente más importantes son los grupos A y B.

Estreptococos Grupos de Lancefield (A…U)	Estreptococo
Grupo A	*Streptococcus pyogenes* (β-hemolítico)
Grupo B	*Streptococcus agalactiae* (β-hemolítico)
Grupo D	*Streptococcus bovis* (α-hemolítico o γ-hemolítico)
Otros	*Streptococcus pneumoniae* (neumococos) (α-hemolítico) *Streptococcus mutans* (α-hemolítico o γ-hemolítico)

Los estreptococos α-hemolíticos causan un cambio químico en la hemoglobina de los eritrocitos en el agar sangre, dando un pigmento verde, que forma el anillo alrededor de la colonia.

Los estreptococos β-hemolíticos ocasionan una lisis generalizada de los eritrocitos, produciendo un anillo transparente alrededor de la colonia.

Los estreptococos γ-hemolítico no ocasionan cambios de color ni lisis de los eritrocitos.

En general, los estreptococos son grampositivos, inmóviles y catalasa negativos; además, en su mayoría son anaerobios aerotolerantes.

El *S. pyogenes* es el más relevante de este grupo de cocos grampositivos. Algunas cepas de *S. pyogenes* provocan secuelas postinfecciosas, como fiebre reumática y glomerulonefritis aguda.

Las enfermedades causadas por este grupo incluyen las infecciones agudas de la garganta y de la piel causadas por estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*); la colonización de las vías genitales femeninas, que provoca la sepsis neonatal debida a estreptococos del grupo B (S. *agalactiae*); la neumonía, la otitis media y la meningitis causada por *S. pneumoniae*; y la endocarditis ocasionada por el grupo *Viridans* (*Streptococcus mutans*).

Los enterococos contienen una sustancia C que reacciona con los antisueros del Grupo D; en este caso, los más relevantes son el *Enterococcus faecalis* y el *Enterococcus faecium*. Estos pueden ser α-hemolítico, β-hemolítico o no hemolíticos.

Bacilos grampositivos

Bacillus anthracis
Bacillus cereus
Corynebacterium diphtheriae
Erysipelothrix rhusiopathiae
Especies de Lactobacillus
Listeria monocytogenes
Propionibacterium acnes
Lactobacillus

Las corinebacterias son bacilos pequeños, finos, pleomorfos, grampositivos e inmóviles; no se encuentran encapsulados ni forman esporas. La mayoría de las especies son anaerobios facultativos.

El *Corynebacterium diphtheriae* causa difteria (enfermedad respiratoria o cutánea aguda potencialmente mortal), la cual se produce por los efectos locales y sistémicos de una exotoxina distintiva que inhibe la síntesis de proteínas eucarióticas.

El *Bacillus anthracis* causa el carbunco (cutáneo y respiratorio); produce esporas.

Las cepas del *Bacillus cereus* producen una exotoxina destructora de tejidos; además, causa intoxicación alimentaria por medio de enterotoxinas, con efectos eméticos o diarreicos.

Las especies de *Listeria*, por otro lado, son bacilos finos, cortos y grampositivos, y no forman esporas. Las infecciones son más frecuentes en mujeres embarazadas, fetos y recién nacidos, así como en pacientes inmunocomprometidos, adultos mayores y pacientes en tratamiento con corticosteroides. La septicemia y la meningitis son las formas más habituales de infección por *Listeria monocytogenes* (listeriosis). Esta constituye una causa frecuente de meningitis neonatal.

Cocos gramnegativos

Especies de *Acinetobacter*
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis

El género *Neisseria* está formado por diplococos gramnegativos aerobios, inmóviles. Dos especies de *Neisseria* son patógenas para los humanos: *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) y *Neisseria meningitidis* (meningococo). Los gonococos y los meningococos son patógenos humanos obligados (los humanos son los únicos hospederos naturales). Ambas bacterias se clasifican como cocos piógenos, debido a que las infecciones por estos también se caracterizan por la producción de material purulento, compuesto por leucocitos, principalmente.

Los gonococos no se encuentran encapsulados (a diferencia de los meningococos), y tienen pili (fimbrias o vellosidades), pero no flagelos. Estos apéndices de superficie, similares a pelos, están formados de agregados helicoidales de subunidades repetitivas llamadas pilinas. Los pili mejoran la unión del gonococo a las superficies de las células epiteliales y mucosas. Por lo tanto, son importantes factores de virulencia. Los pili también son antigénicos. Los gonococos pueden colonizar la mucosa de las vías urogenitales, la nasofaringe o el recto. Allí, los gonococos pueden causar una infección localizada, con producción de pus, o pueden desarrollar una invasión tisular, inflamación crónica y fibrosis. La infección también puede ser asintomática (en general, hay una mayor proporción de mujeres asintomáticas que de hombres).

En la actualidad, más del 40 % de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* en circulación son resistentes a la penicilina, la tetraciclina o las fluoroquinolonas. Algunos gonococos resistentes a la penicilina se denominan *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa (NGPP). Estas cepas contienen plásmidos que portan el gen para la β-lactamasa del tipo TEM (codificada en un elemento transponible).

La *Neisseria meningitidis*, por otro lado, es una causa frecuente de meningitis bacteriana endémica y la única causa de meningitis epidémica. La infección por *N. meningitidis* también puede tomar la forma de una meningococcemia (meningococos en la sangre) fulminante, con coagulación intravascular, colapso circulatorio y choque potencialmente mortal, pero sin meningitis.

Bacilos gramnegativos

Los bacilos gramnegativos se encuentran generalmente en el tubo digestivo de los humanos. Todos son relativamente resistentes (aunque son sensibles a la desecación) y crecen en presencia o ausencia de oxígeno, por lo que son anaerobios facultativos. Contienen lipopolisacáridos antigénicos y un importante factor de virulencia (endotoxina).

La *Escherichia coli* es parte de la microbiota residente del colon en humanos, pero puede ser patógena dentro y fuera del tubo digestivo. *E. coli* tiene fimbrias o pili que son importantes para la adherencia a las superficies mucosas del hospedero, y diferentes cepas pueden ser móviles o inmóviles. La mayoría de las cepas pueden fermentar la lactosa.

Los siguientes patotipos de *Escherichia coli* producen infecciones intestinales:

- ***E. coli* enterotoxigénica.**
- ***E. coli* enteropatogénica.**
- ***E. coli* enterohemorrágica.**
- ***E. coli* enteroinvasora.**
- ***E. coli* enteroagregativa**.

Por otro lado, *E. coli* constituye la causa más frecuente de infección urinaria, incluyendo la cistitis y la pielonefritis. También, es una causa importante de meningitis neonatal dentro del primer mes de vida.

Campylobacter jejuni
Campylobacter fetus
Especies de *Enterobacter*
Escherichia coli
Helicobacter pylori
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Especies de *Proteus*
Especies de *Providencia*
Salmonella typhi
Salmonella typhimurium
Serratia marcescens
Shigella sonnei
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

La *Salmonella* invade y puede causar enfermedad tanto intestinal como extraintestinal. La salmonelosis es una gastroenteritis ocasionada por las los serovares *Enteritidis* y *Typhimurium*. Este último también es el causante principal de la fiebre entérica o fiebre tifoidea.

La bacteriemia sostenida se asocia frecuentemente con infecciones vasculares por *Salmonella* que se producen cuando las bacterias siembran placas ateroescleróticas. La *Salmonella* también puede causar infecciones abdominales (a menudo del árbol hepatobiliar y del bazo), osteomielitis (en especial en pacientes con drepanocitosis), artritis séptica y, rara vez, infecciones de otros tejidos u órganos.

El *Campylobacter* puede causar enfermedad tanto intestinal como extraintestinal.

Las especies de *Shigella* causan la shigelosis. La *Shigella* invade y destruye la mucosa del intestino grueso. La infección rara vez penetra en las capas más profundas del intestino y no produce bacteriemia. La *Shigella* también causa la disentería bacilar típica, caracterizada por diarrea con sangre, moco (heces en “mermelada de grosellas”) y cólicos abdominales muy dolorosos.

El *V. cholerae* infecta el intestino delgado de los humanos después de su ingesta. Esta bacteria tiene dos biotipos (subdivisiones), denominados Clásico y El Tor. A diferencia de la cepa clásica, la cepa El Tor se distingue por la producción de hemolisinas, índices más elevados del estado de portador y la capacidad de sobrevivir en el agua durante largos períodos. Los brotes de ambas cepas están relacionados con el consumo de mariscos crudos o poco cocidos obtenidos en aguas contaminadas o por el consumo directo de agua contaminada. Los factores de adhesión son importantes para la colonización y la virulencia. La aclorhidria y los tratamientos que disminuyen la acidez gástrica favorecen en gran medida la infección. El organismo no es invasor, sino que se adhiere al epitelio mediante la expresión de unos pili llamados Tcp, o pili corregulados por toxina. Estos pili se producen de manera coordinada junto con la toxina del cólera, que es una enterotoxina que inicia un derrame de líquido. El cólera clásico se caracteriza por la pérdida masiva de líquidos y electrolitos del cuerpo.

La *Yersinia enterocolitica* y la *Yersinia pseudotuberculosis* son potenciales patógenos del tubo digestivo. La infección se produce por la ingesta de alimentos que se han contaminado a través del contacto con animales domésticos colonizados, mataderos o carne cruda (en especial carne de cerdo). La infección produce lesiones ulcerativas en el íleon terminal, lesiones necróticas en las placas de Peyer, así como agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos. La enterocolitis causada por Yersinia se caracteriza

por fiebre, dolor abdominal y diarrea. Cuando se acompaña de dolor a la palpación en el cuadrante inferior derecho y leucocitosis, los síntomas son clínicamente indistinguibles de la apendicitis. Los síntomas en general se resuelven en una a tres semanas. Las secuelas pueden incluir poliartritis reactiva y eritema nudoso. Otras presentaciones menos frecuentes incluyen faringitis exudativa y, en pacientes muy graves, septicemia.

La transmisión de *H. pylori* se da de persona a persona. Sin tratamiento, las infecciones tienden a ser crónicas, incluso de por vida. El *H. pylori* coloniza las células de la mucosa gástrica (epitelial) del estómago y el epitelio gástrico metaplásico del duodeno o el esófago, pero no el resto del epitelio intestinal. Sobrevive en la capa de moco que recubre el epitelio y causa una inflamación crónica de la mucosa. Aunque no es invasor, recluta y activa células inflamatorias. La ureasa liberada por *H. pylori* produce iones de amoníaco que neutralizan el ácido estomacal en las proximidades de este, favoreciendo la multiplicación bacteriana. El amoníaco también puede ocasionar lesiones y potenciar los efectos de una citotoxina producida por *H. pylori*. La infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico y linfoma gástrico de linfocitos B (linfomas de tejido linfoide asociado con mucosa o MALT).

Especies de *Bartonella*
Bordetella parapertussis
Bordetella pertussis
Especies de Brucella
Burkholderia mallei
Francisella tularensis
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila
Pasteurella multocida
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas pseudomallei
Yersinia pestis

Las células de *Haemophilus influenzae* son pleomorfas y van desde cocobacilos hasta filamentos largos y delgados. El *H. influenzae* puede producir una cápsula o puede no estar encapsulado. La cápsula es un factor de virulencia importante. La enfermedad grave invasora por *H. influenzae* se asocia en particular con el tipo capsular b (Hib), compuesto por fosfato de polirribosa (PRP). El Hib tiene especial importancia como patógeno en los neonatos, aunque puede ocasionar enfermedades en personas de todos los grupos etarios. El *H. influenzae* ha sido la causa principal de meningitis bacteriana, especialmente en lactantes y niños pequeños, a menudo en conjunción con un episodio de otitis media.

La *Bordetella pertussis* produce la tosferina, una enfermedad extremadamente contagiosa, que se divide en dos fases: la catarral y la paroxística.

La *P. aeruginosa* produce una enfermedad que comienza con la adherencia y la colonización del tejido del hospedero (la adherencia es mediada por los pili en la bacteria). En los pacientes con fibrosis quística predominan las cepas mucoides. La cápsula mucoide está compuesta por un polímero repetitivo de ácidos manurónico y glucurónico, llamado alginato. La cápsula de alginato solo se expresa una vez producida la llamada mutación patoadaptativa. La producción de alginato le confiere resistencia a la fagocitosis y a la desobstrucción de las vías aéreas en el pulmón con fibrosis quística; además, produce infecciones localizadas y sistémicas.

La *Yersinia pestis*, miembro de la familia *Enterobacteriaceae*, causa la peste. Este es un bacilo pequeño, que produce numerosos factores de virulencia codificados por plásmidos, que son inmunosupresores o antifagocíticos. Estos factores incluyen las proteínas Yop, que son secretadas por un sistema de secreción de tipo III; la proteína Pla, que es un activador de plasminógeno que impide la coagulación de la sangre; y una cápsula proteica (antígeno F1), que es antifagocítica. La peste puede presentar varios tipos de cuadros clínicos diferentes, siendo el más frecuente la peste bubónica/septicémica. La peste neumónica

podría aparecer como resultado de la diseminación a los pulmones durante la peste septicémica o bien, propagarse de persona a persona por vía respiratoria. Las presentaciones menos frecuentes incluyen meningitis por peste. En la peste bubónica, el ciclo infeccioso comienza cuando una pulga ingiere sangre de un animal infectado y bacteriémico. La *Yersinia pestis* produce una biopelícula que bloquea el intestino anterior de la pulga; este bloqueo impide que la pulga digiera la sangre, por lo que se siente hambrienta y se alimenta vorazmente en busca de una comida productiva. La bacteria se multiplica en este ambiente. Cuando la pulga trata de alimentarse, regurgita estas bacterias desde el intestino anterior hasta la piel del nuevo animal. El período de incubación (desde la picadura de la pulga hasta el desarrollo de los síntomas) es de dos a ocho días. La aparición de síntomas inespecíficos, como fiebre alta, escalofríos, cefaleas, mialgias y debilidad que proceden a la postración, es característicamente repentina. Al poco tiempo aparece un bubón característico y doloroso. Los bubones (ganglios infectados y edema circundante) se localizan típicamente en las ingles, pero también pueden aparecer en las axilas o en el cuello.

Organismos anaerobios

Bacteroides fragilis
Clostridium botulinum
Clostridium difficile
Clostridium perfrigens
Clostridium tetani
Fusobacterium
Prevotella melaninogenica

Los clostridios son los bacilos anaerobios grampositivos de mayor importancia clínica. Las especies más significativas de este género son: *Clostridium perfrigens*, que causa infecciones histotóxicas (destructoras de tejidos; mionecrosis) e intoxicación alimentaria; *Clostridium tetani*, que ocasiona el tétanos; *Clostridium difficile*, que produce la colitis seudomembranosa (CSM) asociada al uso de antibióticos; y el *Clostridium botulinum,* que causa el botulismo.

El *Clostridium perfrigens* segrega una variedad de exotoxinas, enterotoxinas y enzimas hidrolíticas que facilitan el proceso de la enfermedad.

Las esporas del *Clostridium tetani* causan la infección por tétanos, tras ingresar en el organismo por medio de heridas contaminadas a través del suelo (con tierra o heces, principalmente). El período de incubación del tétanos oscila entre tres y 21 días después de la infección. El crecimiento del *C. tetani* es localizado; sin embargo, este produce una potente neurotoxina, llamada tetanospasmina, que se transporta desde un lugar infectado hasta el sistema nervioso central, produciendo una parálisis espástica, al impedir la liberación de los neurotransmisores inhibitorios GABA y glicina.

El *Clostridium difficile* causa una diarrea posterior al inicio del tratamiento con antibióticos, la cual puede variar desde deposiciones sueltas hasta una colitis pseudomembranosa potencialmente mortal. Se estima que el *C. difficile* es responsable de al menos un cuarto de las diarreas asociadas con antibióticos en los pacientes hospitalizados y en casi todos los casos de colitis pseudomembranosa. El *C. difficile* es un componente menor de la flora normal del intestino grueso; cuando el tratamiento antimicrobiano suprime las especies predominantes en esta comunidad, el *C. difficile* prolifera. Las cepas patógenas producen dos polipéptidos tóxicos, llamados toxinas A y B.

El *Clostridium botilinum* produce el botulismo, que tiene varias formas clínicas. El botulismo es ocasionado por una neurotoxina, la cual provoca parálisis flácida. No se requiere contacto con el microorganismo por sí solo y la enfermedad puede deberse únicamente a la ingesta de alimentos contaminados con toxinas. A diferencia de la toxina tetánica, que causa una contracción constante (espasmos), las toxinas botulínicas afectan las sinapsis colinérgicas periféricas al bloquear la unión neuromuscular e inhibir la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que evita la contracción y causa una parálisis flácida.

Espiroquetas

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira interrogans
Treponema pallidum

El *Treponema pallidum* produce la sífilis (infección de transmisión sexual). Comienza con una lesión pequeña (chancro) a la que le siguen varias etapas progresivas de la enfermedad, que pueden abarcar un período de 30 años o más, y que con frecuencia terminan en demencia sifilítica o daño cardiovascular. La sífilis tiene tres estadios. El primer síntoma de la sífilis primaria es una úlcera bucal o genital (chancro) dura e indolora, que aparece en el sitio de inoculación. El período promedio entre la infección y la aparición del chancro es de alrededor de tres semanas; sin embargo, esto varía con el número de microorganismos infectantes. Las lesiones primarias se curan de manera espontánea; pero el treponema continúa diseminándose por todo el cuerpo, a través de la linfa y la sangre. Luego, se produce un período asintomático, que dura hasta 24 semanas, seguido de la etapa secundaria. Esta etapa se caracteriza por la aparición de una erupción maculopapular roja en casi cualquier parte del cuerpo, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. También aparecen pápulas planas, húmedas y pálidas, que se observan principalmente en la región anogenital (condilomas planos o sifilíticos), axilas y boca. Ambas lesiones primarias y secundarias están llenas de *T. pallidum* y son extremadamente infecciosas. La etapa secundaria puede estar acompañada por una afectación multiorgánica, que causa hepatitis, meningitis, nefritis o coriorretinitis. Después de la curación de las lesiones secundarias, la enfermedad entra en un período de latencia que puede durar muchos años. Aproximadamente, en el 40 % de las personas infectadas no tratadas, la enfermedad progresa a una etapa terciaria, caracterizada por la degeneración del sistema nervioso, lesiones cardiovasculares, como los aneurismas aórticos ascendentes, y lesiones granulomatosas (gomas) en el hígado, la piel y los huesos. En el caso de la sífilis congénita, el *T. pallidum* se puede contagiar a través de la placenta al feto después de las primeras 10 a 15 semanas de embarazo. La infección causa la muerte fetal o el aborto espontáneo. Los lactantes infectados que viven desarrollan una afección similar del sistema nervioso central y estructurales. Este tipo de sífilis puede prevenirse con el tratamiento con antibióticos apropiados por parte de la madre embarazada.

La espiroqueta *B. burgdorferi* causa la enfermedad de Lyme, al ser transmitida por la picadura de una ninfa de garrapata del género Ixodes (la garrapata debe estar adherida por los menos durante 24 horas para poder transmitir las bacterias; la ingesta de sangre da como resultado una garrapata muy ingurgitada). En Europa y en Asia la enfermedad de Lyme puede deberse a otras especies del género, incluidas *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*.

La *B. recurrentis* produce la fiebre recurrente epidémica, mientras que otras especies de *Borrelia*, incluidas *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri*, producen la fiebre recurrente endémica.

La infección por *Leptospira interrogans* produce leptospirosis.

Micoplasmas

Mycoplasma hominis
Mycoplasma incognitus
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

El *Mycoplasma pneumoniae* produce la neumonía atípica (en vías respiratorias inferiores).

El *Mycoplasma hominis* y el *Ureaplasma urealyticum* habitan las vías urogenitales, en especial en los adultos sexualmente activos. El *U. urealyticum* es una causa de uretritis cuando no se puede demostrar la presencia de gonococos ni de clamidias, en especial en los hombres. En las mujeres, este micoplasma se

ha aislado en el endometrio de pacientes con endometritis y en secreciones vaginales de mujeres con partos prematuros o que dan a luz a bebés con bajo peso.

El *Mycoplasma genitalium* es reconocido como un patógeno de transmisión sexual, que produce una serie de síndromes similares a los causados por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Este causa una uretritis no gonocócica en los hombres, y se asocia con cervicitis y enfermedad pelviana inflamatoria en las mujeres.

Clamidias

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis

La *C. trachomatis* se divide en diferentes serotipos, que se correlacionan con el síndrome clínico que causan. Produce un rango amplio de infecciones de las vías urinarias y los ojos. Causa la uretritis y la cervicitis no gonocócica. La uretritis por clamidia es sintomáticamente similar a las infecciones causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, aunque el tiempo promedio de incubación es más largo (dos a tres semanas), y las secreciones tienden a ser más mucoides y menos purulentas (menos leucocitos). Los serotipos D-K producen cervicitis, endometritis, epididimitis, conjuntivitis de inclusión del lactante o el adulto, síndrome de la neumonía neonatal, uretritis no gonocócica, proctitis y salpingitis. El linfogranuloma venéreo es causado por los serotipos L_1, L_2 y L_3 de *C. trachomatis*. El tracoma es producido por los serotipos A, B, B_a y C de *C. trachomatis*, y es una queratoconjuntivitis crónica que suele provocar ceguera.

Otros

Coxiella burnetii
Especies de *Ehrlichia*
Especies de *Rickettsia*

Actinomyces israelii
Arachnia propionica
Mycobacterium avium intracellulare
Mycobacterium bovis
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium leprae
Mycobacterium tuberculosis
Nocardia asteroides
Nocardia brasiliensis

Las bacterias grampositivas y gramnegativas presentan algunas diferencias, que hacen que un antibiótico tenga una acción farmacodinámica determinada para inhibir el crecimiento de bacterias grampositivas o gramnegativas; sin embargo, algunos antibióticos actúan contra bacterias gramnegativas presentando un amplio espectro.

Comparación de las características de las bacterias grampositivas y gramnegativas		
Componentes y estructuras distintivas	**Bacterias grampositivas**	**Bacterias gramnegativas**
	Ejemplos: *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*	Ejemplos: *Escherichia*, *Neisseria*, *Pseudomonas*

Comparación de las características de las bacterias grampositivas y gramnegativas		
Componentes y estructuras distintivas	**Bacterias grampositivas**	**Bacterias gramnegativas**
Peptidoglucano	Capa gruesa	Capa delgada
Ácido teicoico	Presente	Ausente
Membrana externa	Ausente	Presente
Lipopolisacáridos (endotoxinas)	Ausente	Presente
Proteínas porinas	Ausentes (innecesarias porque carecen de membrana externa)	Presentes (permiten el paso de moléculas a través de la membrana externa)
Periplasma	Ausente	Presente

Bacterias grampositivas

La envoltura celular de las bacterias grampositivas está compuesta por:

1. Membrana citoplasmática: rodea el citoplasma de la célula y se compone principalmente de proteínas y lípidos. Regula el paso de moléculas hacia el interior y hacia el exterior de la bacteria.

2. Capa de peptidoglucano: se compone de una malla polimérica reticulada, que contribuye a mantener la morfología y la integridad estructural de la célula. La porción glucano es un polímero lineal de subunidades monosacáridas alternadas N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM), que constituye la columna vertebral de los hidratos de carbono de la malla. La porción peptídica del polímero es una cadena corta de aminoácidos, que sirve para entrecruzar hebras de polisacáridos adyacentes a nivel de las subunidades NAM de esa columna vertebral. Esta capa, también conocida como mureína, es mucho más gruesa que la de las bacterias gramnegativas. En la mayoría de las especies de grampositivos, el peptidoglucano se une en forma covalente con el ácido teicoico, un polímero de unidades de glicerol sustituidas y ligadas mediante uniones fosfodiéster.

3. Ácidos teicoicos: son los principales antígenos de superficie celular; están integrados en la capa de peptidoglucano, pero no anclados en la membrana citoplasmática. Los polímeros de ácidos teicoicos se encuentran entrelazados en la capa de peptidoglucano y se extienden en forma de cilios más allá de la superficie de la bacteria grampositiva.

4. Ácidos lipoteicoicos: son lípidos modificados, que están unidos a la membrana citoplasmática por medio de un lípido llamado diacilglicerol. Estos tienen un componente lipídico y pueden asistir en el anclaje del peptidoglucano, mientras el componente lipídico es integrado en la membrana.

Bacterias gramnegativas

La envoltura celular de las bacterias gramnegativas está compuesta por:

1. Membrana citoplasmática (membrana interna): rodea el citoplasma de la célula y contiene proteínas y fosfolípidos. La membrana citoplásmica también sirve como una barrera de permeabilidad y un enlace de permeabilidad para las sustancias que entran en la célula.

2. Espacio periplásmico: se encuentra entre la membrana externa y la membrana citoplásmica. Las proteínas periplásmicas incluyen proteínas de enlace para sustrato específicos, enzimas hidrolíticas y enzimas detoxificantes.

3. Membrana externa: sirve como la principal barrera de permeabilidad de la célula y ayuda a retener proteínas en el espacio periplásmico.

4. Capa de peptidoglucano: conocida también como capa de mureína o pared celular; es un polímero relativamente delgado, que consiste en ácido N-acetil murámico y N-acetil glucosamida entrelazados. Esta capa se localiza dentro del espacio periplásmico y es la responsable de mantener la forma de la bacteria.

5. Lipoproteínas: se adhieren a la membrana externa.

6. Lipopolisacáridos: se encuentran en la superficie de la célula y son el componente esencial de las endotoxinas. Estos contribuyen a la capacidad de la bacteria para causar enfermedad y dan a las bacterias gramnegativas su carga negativa neta.

7. Porinas: son canales llenos de agua en la membrana externa, que facilitan el transporte de nutrientes y sustancias de bajo peso molecular dentro de la célula, incluyendo antibióticos.

Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas pueden presentar una capa superficial cristalina denominada capa S. En las bacterias gramnegativas, dicha capa está unida directamente a la membrana externa, mientras que en las bacterias grampositivas está unida a la capa de peptidoglucano.

Las bacterias gramnegativas no se tiñen de azul oscuro o de violeta por la tinción de gram; lo hacen de un color rosado tenue, de ahí el nombre de gramnegativos. Esta característica está íntimamente ligada a la estructura didérmica dada por la envoltura celular, pues presenta doble membrana celular (una externa y la otra citoplásmica).

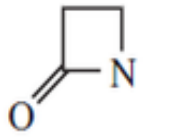
Durante la tinción de gram, el colorante (cristal violeta) penetra en todas las células bacterianas (sean grampositivas o gramnegativas) a través de la pared bacteriana. Posteriormente, la mezcla de alcohol-acetona decolora las bacterias gramnegativas, mientras que las grampositivas permanecen de color violeta-azul oscuro.

Sin embargo, cabe aclarar que no todas las bacterias se tiñen correctamente mediante la tinción de gram, como las espiroquetas (como *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*) y las bacterias intracelulares obligadas (como *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Coxiella*) -pese a tener todas ellas una estructura de pared gramnegativa-, así como muchas bacterias del *phylum Actinobacteria*, como *Corynebacterium*. Además, hay dos grupos bacterianos que no se tiñen por esta técnica, porque tienen un tipo especial de pared: los ya mencionados Tenericutes (géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma*), que carecen de peptidoglucano, y las llamadas ácido alcohol resistentes. Estas últimas corresponden principalmente al grupo de las micobacterias (género *Mycobacterium*); cuando se logran teñir, resisten a la decoloración, aunque se traten con una mezcla de ácidos diluidos y etanol. En este caso, la técnica de tinción empleada para visualizarlas es la de Ziehl-Neelsen o sus variantes.

Las micobacterias, a pesar de que están genéticamente relacionadas con las bacterias grampositivas, poseen una pared similar a las gramnegativas, pero bastante más compleja y con un gran contenido de lípidos. El peptidoglucano se encuentra unido covalentemente a otro polímero, el arabinogalactano, y a ácidos micólicos, que a su vez anclan el complejo micolil-arabinogalactan-peptidoglucano a la membrana externa. Los ácidos micólicos son ácidos grasos de larga cadena, que pueden representar el 40 % de la

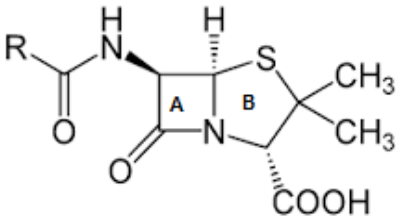
masa de la pared. En el espacio periplásmico se encuentran, además, cadenas de otro polímero, el lipoarabinomanano, ancladas en la membrana citoplasmática. Otros compuestos lipídicos (como trehalosa monomicolato y dimicolato, fosfatidil-inositol manósidos, sulfolípidos, glucolípidos fenólicos y tiocerol dimicocerosato) se integran en la membrana externa e interaccionan con los ácidos micólicos, formando una contundente barrera de permeabilidad.

Betalactámicos



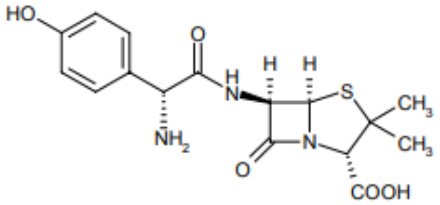
β-Lactama

Penicilinas: la penicilina es el betalactámico original, y es altamente activo contra *Streptococcus* grupo A y sífilis (*Treponema pallidum*). Existen muchas cepas de *Streptococcus pneumoniae* que son susceptibles a la penicilina; sin embargo, esto no debe ser asumido.



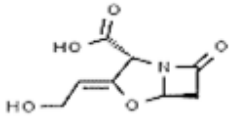
A: Anillo β lactámico
B: Anillo de tiazolidina
R: Cadena lateral

Aminopenicilinas: la amoxicilina (+ clavulanato) y la ampicilina (+ sulbactam) tienen actividad contra especies estreptocócicas y *Enterococcus*. La adición de inhibidores de betalactamasas (clavulanato o sulbactam) dan una cobertura contra algunas bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas, tales como *Haemophilus influenzae*, bacterias anaerobias seleccionadas (incluyendo *Bacteroides fragilis*), y *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina. Sin embargo, la ampicilina/ sulbactam tiene una actividad limitada contra bacilos entéricos.

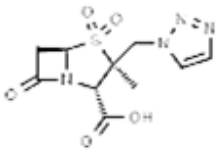


Ejemplo: Amoxicilina

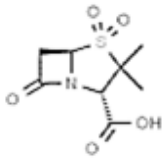
Inhibidores de betalactamasas



a. Ácido clavulánico



b. Tazobactam



c. Sulbactam

Penicilinas resistentes a penicilinasas: la oxacilina y la nafcilina tienen actividad contra la betalactamasa producida por *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina; además cubren contra estreptococos. Sin embargo, no son efectivas contra *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, estafilococo coagulasa negativa o *Enterococcus*; tampoco tienen actividad contra bacterias gramnegativas.

Penicilinas antipseudomonas: la piperacilina/tazobactam, que pertenece a las penicilinas, tiene actividad contra las *Pseudomonas* y contra muchos otros bacilos gramnegativos oxidasa positivos, *Enterococcu*s y, debido al inhibidor betalactamasa, tazobactam, bacterias anaerobias y diversos bacilos entéricos productores de betalactamasa de efecto extendido. Tiene actividad limitada contra *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina.

Cefalosporinas de primera generación: la cefalexina tiene actividad contra los *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina y la mayoría de los estreptococos. No tiene actividad contra los *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, estafilococos coagulasa negativa o *Enterococcus*.

Su cobertura gramnegativa es limitada, pero mejor que la ampicilina. La cefazolina podría tener una actividad.

Cefalosporinas de segunda generación: la cefuroxima, las cefamicinas, así como la cefoxitina y el cefotetan, tienen una actividad aumentada contra las bacterias gramnegativas, incluyendo *Escherichia coli* y *Haemophilus*. La cefuroxima es inferior a las cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de la meningitis. Las cefamicinas tienen una razonable cobertura anaeróbica, incluyendo la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, otros agentes anaeróbicos, como el metronidazol, la piperacilina/tazobactam y los carbapenemos son más activos contra anaerobios.

Cefalosporinas de tercera generación: tanto la cefotaxima, como la ceftriaxona y la ceftazidima tienen actividad intensificada contra bacilos entéricos gramnegativos, como *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter* o *Citrobacter* productoras de betalactamasa de espectro no extendido. Estas cruzan la barrera hematoencefálica y pueden ser utilizadas para tratar meningitis por bacterias gramnegativas. La ceftazidima es la única cefalosporina de tercera generación con actividad contra *Pseudomonas*; sin embargo, es menos activa contra *Streptococcus* grupo B que la cefotaxima.

Cefalosporinas de cuarta generación: la cefepima posee la cobertura de la cefotaxima y la ceftriaxona con la adición de actividad antipseudomona. La cefepima cruza la barrera hematoencefálica y puede ser usada para tratar la meningitis por gramnegativos. Aun cuando esta tiene un espectro ligeramente más amplio (debido a su actividad contra *Pseudomonas*), la cefepima podría ser utilizada en lugar de la cefotaxima, si la cefotaxima no está disponible.

Cefalosporinas de quinta generación: la ceftarolina es una cefalosporina con actividad contra una variedad de infecciones por bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Su actividad contra infecciones por bacterias gramnegativas es algo menos que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Como todas las cefalosporinas, la ceftarolina no tiene actividad contra *Enterococcus*.

Aztreonam: este es el único agente monobactámico disponible. Tiene actividad contra bacilos gramnegativos aerobios, incluyendo *Pseudomonas*, pero no es activo contra bacterias grampositivas, anaerobios o bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro no extendido. El aztreonam tiene buena penetración en el SNC y es efectivo en el tratamiento de meningitis por bacterias gramnegativas.

Carbapenemos: el meropenem y el imipenem son agentes activos, con actividad contra bacilos gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas* y bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro no extendido). También tienen actividad contra la mayoría de las infecciones por bacterias grampositivas que no sean *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o *Enterococcus* y anaerobios, incluyendo *Bacteroides*. En general, los carbapenemos deben ser reservados para bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro no extendido, debido a que los agentes de espectro más estrecho son efectivos para otras bacterias. Los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemos ya han emergido y se dispersan a muchas partes del mundo, destacando la necesidad de mantener un seguimiento de los patrones de susceptibilidad a antibióticos a nivel local.

Aminoglicósidos: tres aminoglicósidos se utilizan ampliamente en la actualidad para el tratamiento sistémico de infecciones por bacterias gramnegativas o para sinergia en el tratamiento de diversas infecciones por bacterias grampositivas: gentamicina, amikacina y tobramicina. Un cuarto aminoglicósido (estreptomicina) es usado para tuberculosis.

Los aminoglicósidos han demostrado muerte de patógenos dependientes de la concentración, pero no alcanzan concentraciones lo suficientemente altas en el líquido espinal y, por lo tanto, no se utilizan como monoterapia de meningitis, aun cuando la gentamicina es usada por sinergia contra la meningitis por el estreptococo del grupo B. Los aminoglicósidos no tienen actividad contra anaerobios obligados (por ejemplo, *Bacteroides*).

Los aminoglicósidos con dosificación de intervalo extendido están bien estudiados en neonatos, y reducen el potencial por toxicidad sin afectar la eficacia.

Macrólidos: la eritromicina y la azitromicina se usan en el tratamiento de *Bordetella pertussis* y *Chlamydia trachomatis* en neonatos. La azitromicina tiene además cierta actividad contra algunos bacilos gramnegativos, incluyendo patógenos entéricos como *Salmonella* y *Shigella*. La azitromicina está aumentando su uso en terapia combinada contra *Neisseria gonorrhoeae*, debido al aumento en la resistencia a cefalosporinas. Los macrólidos alcanzan altas concentraciones intracelulares y tienen vidas medias relativamente largas, en particular la azitromicina (54 a 72 horas). La exposición a la eritromicina y, en menor grado, a la azitromicina en las primeras seis semanas después del nacimiento, se ha asociado con el desarrollo de estenosis pilórica.

Vancomicina: es un antibiótico glucopéptido, que tiene actividad contra bacterias grampositivas, incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y el *Enterococcus*. La vancomicina tiene actividad contra el *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, aun cuando es inferior a las penicilinas resistentes a penicilinasa (por ejemplo, oxacilina) para este propósito. El monitoreo terapéutico es necesario, con el fin de que la concentración sea la suficiente para alcanzar la muerte bacteriana. La vancomicina cruza la barrera hematoencefálica cuando se utiliza en meningitis. Se requieren concentraciones séricas más altas para alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo.

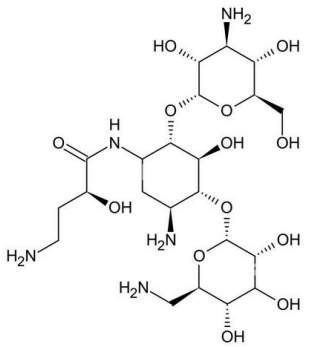
El efecto postantibiótico

En experimentos, se ha observado que, tras la eliminación del antibiótico, puede mantenerse la inhibición del crecimiento durante un tiempo variable, que puede ser muy prolongado con determinados antibióticos (por ejemplo, de ocho horas), mientras que es imperceptible en otros. En general, es más marcado con antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas o a la expresión del ADN y muy breve con los antibióticos betalactámicos, dependiendo también del tipo de bacteria (grampositiva o gramnegativa), aunque es poco conocido en su mecanismo molecular y se atribuye a la persistencia intracelular del antibiótico, que permanece unido a sus dianas y tarda en ser eliminado de la bacteria. El efecto postantibiótico es importante en terapéutica, ya que permite espaciar las dosis.

Amikacina

Amikacina base 100 mg (como sulfato de amikacina). Solución inyectable. Frasco ampolla con 2 mL, ampolla con 2 mL.

Amikacina base 500 mg (como sulfato de amikacina). Solución inyectable. Frasco ampolla con 2 mL, ampolla con 2 mL.



Mecanismo de acción

La amikacina es usualmente bactericida.

Se une a la subunidad ribosomal 30 S e inhibe la síntesis de proteínas en bacterias susceptibles.

El espectro *in vitro* de actividad incluye muchas bacterias aerobias gramnegativas (incluyendo la mayoría de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y algunas otras bacterias (como el *Mycobacterium*). Además, la amikacina es activa contra unas pocas bacterias aerobias grampositivas e inactiva contra la mayoría de las bacterias anaerobias grampositivas.

Las bacterias aerobias grampositivas en las que tiene actividad *in vitro* la amikacina son el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis* productores y no productores de penicilinasa. Además, podría ser activa contra algunas cepas de estafilococo resistente a la oxacilina (meticilino-resistente).

El *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A), el *Streptococcus pneumoniae* y el *Enterococcus faecalis* usualmente son resistentes a la amikacina.

La amikacina es activa *in vitro* y en infecciones clínicas contra bacterias aerobias gramnegativas como el *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella* y *Serratia*.

La *Burkholderia* y el *Stenotrophomonas* son usualmente resistentes a la amikacina.

Una resistencia parcial ocurre entre los aminoglicósidos.

La amikacina podría ser activa contra algunas bacterias *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a otros aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina, tobramicina).

El *Mycobacterium tuberculosis* resistente a estreptomicina usualmente es susceptible a amikacina.

Embarazo: categoría D.

Posibilidad de daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Se debe valorar el riesgo/beneficio, considerando el potencial daño al feto. Sin embargo, no se recomienda su uso en el embarazo.

Lactancia materna

Se detectan bajas concentraciones distribuidas en la leche materna. Usar con precaución.

Farmacocinética

La amikacina se absorbe rápidamente tras ser administrada por vía intramuscular. Las concentraciones séricas pico se obtienen en 0,5 a 2 horas.

Tiene un V_d de 0,25 L/kg, primariamente en el líquido extracelular (altamente hidrofílica); tiene una pobre penetración en la barrera hematoencefálica, igualmente si las meninges están inflamadas. El V_d está aumentado en neonatos y en pacientes con edema, ascitis y sobrecarga de líquido. Por el contrario, el V_d se encuentra disminuido en pacientes deshidratados.

La amikacina es distribuida en huesos, corazón, vesícula, tejido pulmonar, bilis, esputo, secreciones bronquiales, fluido sinovial, pleural e intersticial.

Una difusión relativa de la amikacina de la sangre al LCR es buena únicamente con inflamación (excede el usual MICs).

La relación de niveles en LCR/sangre son los siguientes: en infantes con meninges normales es de 10 a 20 %, y en meninges inflamadas hasta un 50 %.

Concentraciones bajas son distribuidas en el LCR siguiente a la administración IM o IV de amikacina. La administración intraventricular en forma usual produce concentraciones altas en el SNC.

El tiempo pico sérico vía IM se alcanza en 60 minutos, mientras que vía IV se alcanza en 30 minutos siguiente a una infusión IV de 30 minutos.

La amikacina atraviesa la placenta; se distribuye en concentraciones bajas en la leche materna.

Se une a las proteínas en ≤11 %.

La vida media de eliminación depende la función renal y de la edad. En neonatos con bajo peso al nacer (uno a tres días) la vida media es de 7 a 9 horas; en neonatos a término total (>7 días) es de 4 a 5 horas; en niños es de 1,6 a 2,5 horas; y en adolescentes es de 0,5 a 2,5 horas. En el caso de los adultos con una función renal normal, la vida media es de aproximadamente 2 a 3 horas, mientras que en pacientes anúricos, con enfermedad renal terminal, la vida media es de 17 a 150 horas.

Concentraciones séricas aumentadas y una vida media prolongada se reporta en pacientes con daño renal.

El 94 a 98 % de una dosis única IM o IV de amikacina es excretada sin cambio por filtración glomerular en 24 horas.

Administración

El sulfato de amikacina se administra vía infusión intravenosa, intramuscular. El sulfato de amikacina se ha administrado vía intratecal o intraventricular, como un adyuvante a la administración IM o IV de la amikacina, para el tratamiento de la meningitis y otras infecciones del SNC. Aun cuando la amikacina se ha dado vía intraperitoneal, debe considerarse el riesgo de toxicidad asociada con esta ruta.

Los pacientes deben hidratarse bien previo y durante la terapia con amikacina, con el fin de minimizar la irritación química de los túbulos renales, la cual podría ocurrir como resultado de altas concentraciones de amikacina.

En la administración IM, administrar en una masa muscular grande. En caso de requerir que la amikacina alcance concentraciones sanguíneas mayores y más rápido, es preferible la ruta IV, ya que la absorción vía IM es más lenta.

En pacientes pediátricos se diluye a una concentración de 1 a 5 mg/mL con una solución IV compatible, como el suero glucosado al 5 % o el suero fisiológico, valorando siempre las necesidades de líquido de cada paciente. En neonatos se recomienda diluir a razón de 2 mg/mL y el período de infusión es de 30 a 60 minutos. En infantes se pasa en un período de una a dos horas, y en niños mayores a un año se pasa en un período de 30 a 60 minutos.

La concentración máxima permitida es de 10 mg/mL para infusión intermitente y de 50 mg/mL cuando se administra sin diluir vía IM.

En caso de administrar otros antibióticos, como penicilinas y cefalosporinas, administrarlos una hora antes o una hora después de la dosis de amikacina.

Indicaciones y dosis en pediatría

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la amikacina en el centro hospitalario.

La dosis de amikacina debe ser individualizada, tomando en cuenta el peso corporal pretratamiento del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad al organismo causante. Muchos recomiendan determinar la dosis utilizando métodos farmacocinéticos apropiados para el cálculo de los requerimientos de dosis, así como parámetros farmacocinéticos específicos del paciente (por ejemplo, la constante de eliminación y el volumen de distribución) derivados de datos de concentración en suero - tiempo.

En lo posible, las concentraciones séricas pico y las concentraciones en el valle de la amikacina deben ser determinadas en forma periódica y la dosis debe ser ajustada para mantener las concentraciones séricas deseadas, especialmente en pacientes con infecciones que amenazan la vida, con sospecha de toxicidad o sin respuesta al tratamiento, con una función renal disminuida o cambiante, y/o cuando hay una depuración aumentada de amikacina (por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística o quemaduras) o cuando es probable una terapia prolongada.

Una relación causal entre el mantenimiento de ciertas concentraciones séricas en el pico o valle u otras variables farmacodinámicas y la respuesta clínica o toxicidad no han sido establecidas hasta la fecha para regímenes de dosificación. Sin embargo, para la amikacina administrada en regímenes convencionales de dosificación (por ejemplo, dosis diarias múltiples), se han sugerido concentraciones séricas pico de 15-35 µg/mL y concentraciones en el valle menores a 5-10 µg/mL. Deben evitarse las concentraciones séricas de amikacina mayores a 35 µg/mL y concentraciones séricas en el valle (justo previo a la próxima dosis) mayores a 10 µg/mL.

En pacientes con fibrosis quística que utilizan dosis más altas, usando una dosis diaria única, se han reportado niveles séricos pico de 80 a 120 µg/mL y en el valle <10 µg/mL

Los aminoglucósidos parenterales históricamente se han administrado en regímenes de dosificación que incluyen dosis diarias múltiples; de hecho, la información actual de prescripción para la amikacina IM o IV solo incluye regímenes de dosificación con dosis diarias múltiples (usualmente dos o tres dosis diarias). Sin embargo, hay evidencia de regímenes de dosificación de aminoglucósidos una vez al día (dosis diaria única), los cuales son tan efectivos que podrían dar una farmacocinética superior y ser menos tóxicos que los regímenes de dosificación convencional, empleando dosis diarias múltiples. Estos regímenes de dosificación parenteral de aminoglucósidos una vez al día no deben utilizarse en todos los pacientes. Se requieren estudios controlados adicionales en niños, pacientes con disfunción renal y otros grupos de pacientes, para definir el uso óptimo de este tipo de regímenes. Además, se debe considerar que aún no se han establecido claramente los métodos apropiados para la selección de una dosis óptima para los regímenes de una vez al día y el monitoreo de concentraciones séricas de aminoglucósidos en pacientes que reciben tales regímenes. En lo que respecta a la concentración en el valle (predosis) en pacientes que reciben un régimen de dosis diaria única, se recomienda que esta sea menor a 5 µg/mL.

La duración usual del tratamiento con amikacina es de siete a 10 días. La seguridad del tratamiento por más de 14 días no se ha establecido aún. Si no se presenta una respuesta clínica en tres a cinco días, se debe descontinuar la amikacina y se debe reevaluar la susceptibilidad *in vitro* al medicamento. En infecciones difíciles y complicadas, el uso de la amikacina debe ser reevaluado si se está considerando un tratamiento de más de 10 días. Si se continúa utilizando la droga, se deben monitorear de cerca las concentraciones séricas y las funciones renal, auditiva y vestibular.

En niños con obesidad mórbida se podría usar la dosis según el estimado de peso corporal:

Peso corporal ajustado =

Peso corporal ideal + 0,4 (Peso corporal total - Peso corporal ideal)

Dosis en neonatos

La amikacina debe usarse con precaución en neonatos prematuros y a término, debido a la inmadurez en estos pacientes, lo que podría conllevar a una vida media sérica prolongada de la droga.

La dosis debe basarse en el peso actual, a menos que el paciente tenga hidropesía fetal.

Considerar una prolongación en el intervalo de dosificación cuando el paciente este recibiendo ibuprofeno o indometacina o en neonatos con una historia en los siguientes casos: depresión al nacer, hipoxia/asfixia al nacer o con enfermedad cardíaca congénita cianótica.

El esquema de dosificación de la amikacina vía IV en neonatos es:

- **Dosis de acuerdo con la edad posconcepción y edad posnatal:**

Edad posconcepción	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤29 semanas*	0 a 7 días	18 mg/kg/dosis	48 horas
≤29 semanas	8 a 28 días	15 mg/kg/dosis	36 horas
≤29 semanas	>28 días	15 mg/kg/dosis	24 horas
30 a 34 semanas	0 a 7 días	18 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	>7 días	15 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	Todos	15 mg/kg/dosis	24 horas**

*O usar en asfixia significativa, persistencia del ductus arterioso, uso de indometacina, función renal reducida.
**Usar intervalo cada 36 horas en pacientes con encefalopatía isquémica hipóxica recibiendo hipotermia terapéutica.

- **Dosis de acuerdo con la edad gestacional y posnatal:**

Edad posconcepción	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
<30 semanas	0 a 14 días	15 mg/kg/dosis	48 horas
<30 semanas	>14 días	15 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	0 a 10 días	15 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	>10 días	15 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	0 a 7 días	15 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	>7 días	17,5 mg/kg/dosis	24 horas

Concentraciones séricas deseadas: 20 a 35 µg/mL o 10 x MIC (pico); <7 µg/mL (valle).

- **Dosis de acuerdo con el peso:** una dosis de carga inicial de 10 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg cada 12 horas.

a. **Siguiente esquema:**

- **Neonato menor de una semana de edad:**
  - **Pesa menos de 1.200 g:** 7,5 mg/kg cada 24 horas.
  - **Pesa entre 1.200 g y 2.000 g:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Pesa más de 2.000 g:** 7,5 a 10 mg/kg cada 12 horas.
- **Neonato de una a cuatro semanas de edad:**
  - **Pesa menos de 1.200 g:** 7,5 mg/kg cada 24 horas.
  - **Pesa entre 1.200 g y 2.000 g:** 7,5 a 10 mg/kg cada ocho horas o cada 12 horas.
  - **Pesa más de 2.000 g:** 10 mg mg/kg cada ocho horas.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes, vía IM, IV:

- La dosis usual de amikacina vía IV recomendada en niños e infantes con una función renal normal es de 15 mg/kg por día, dada en dos o tres dosis iguales divididas (por ejemplo, 7,5 mg/kg cada 12 horas o 5 mg/kg cada ocho horas). En infecciones severas la AAP recomienda un esquema de 15 a 22,5 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

- **Dosis diaria única en niños, vía IV:** los niños han recibido amikacina en un régimen de dosis diaria de 15 a 20 mg/kg una vez al día. En pacientes que reciben un régimen de dosis diaria única, la concentración pico debe ser de 56 a 64 µg/mL y en el valle (predosis) <1 µg/mL.

- **En infecciones severas susceptibles, vía IV:** tratamiento corto en infecciones serias causadas por bacterias gramnegativas susceptibles, incluyendo *Acinetobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas* o *Serratia marcescens.*
  - **Dosis:** 15 a 22,5 mg/kg por día, divididos cada ocho horas o cada 24 horas, o 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas en pacientes que requieren una dosis mayor.

- **Infecciones del SNC:** en el tratamiento de meningitis causada por bacteria gramnegativa susceptible. Al igual que otros aminoglucósidos, la amikacina no debe utilizarse sola para el tratamiento de la meningitis; solamente se usa en conjunto con otros antibióticos.
  - **En meningitis en infantes y niños, vía IV:** 20 a 30 mg/kg/día, divididos cada ocho horas.
  - **En meningitis en adolescentes, vía IV:** 15 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
  - **En ventriculitis, en infecciones por derivación ventriculoperitoneal en infantes, niños y adolescentes, vía intraventricular/intratecal (la fórmula no debe contener preservantes):** 5 a 50 mg por día (dosis usual: 30 mg por día).

- **Fibrosis quística; infección pulmonar en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Dosis usual vía IM, IV:** 10 mg/kg por dosis, cada ocho horas.
  - **Dosis con intervalo extendido, vía IV:** 30 mg/kg por dosis, cada 24 horas.

- **Infecciones intraabdominales complicadas en infantes, niños y adolescentes:**

  - Tratamiento de infecciones intraabdominales serias (como la peritonitis) causadas por bacterias gramnegativas susceptibles, incluyendo *Acinetobacter, Escherichia coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas* y *Serratia marcescens*. La amikacina se usa como adyuvante a otros antibióticos (por ejemplo, clindamicina, metronidazol, piperacilina, ampicilina, entre otros).

  - No se recomienda el uso rutinario de aminoglucósidos en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad; sin embargo, un aminoglucósido podría ser incluido en regímenes empíricos para el tratamiento de infecciones intraabdominales a nivel nosocomial, dependiendo de los patrones locales de aislados nosocomiales de susceptibilidad *in vitro*. Se recomienda que los aminoglucósidos se reserven cuando no puedan utilizarse los β-lactámicos y las fluoroquinolonas.

    - **Dosis, vía IV:** 15 a 22,5 mg/kg por día, dividida cada ocho horas o cada 24 horas.

- **Infecciones micobacterianas:**

  - **Infecciones del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), vía IV:** 15 a 30 mg/kg por día, divididos cada 12 a cada 24 horas, como parte de un régimen múltiple con otras drogas. Dosis máxima diaria: 1.500 mg por día.

  - **Dosis de amikacina vía IM o IV, en conjunto con otras drogas antituberculosas en infantes y niños:** la amikacina se considera un agente de segunda línea para el uso en regímenes de drogas múltiples en pacientes con recaída, falla al tratamiento o *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida y/o la rifampicina o cuando no pueden ser toleradas drogas de primera línea. Si la amikacina se agrega como una nueva droga a un régimen en pacientes que presentan falla al tratamiento y que tienen tuberculosis resistente a la droga o una sospecha de ello, deben agregarse al mismo tiempo al menos dos (preferiblemente tres) nuevas drogas conocidas o esperadas de ser activas contra la cepa resistente. Después de que los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* estén disponibles, el régimen puede ser ajustado. Los pacientes con falla al tratamiento o con *M. tuberculosis* resistente a la droga deben ser manejados en consulta con un experto en el tratamiento de la tuberculosis.

    - **En infantes, niños y adolescentes ≤14 años:** 15 a 30 mg/kg por día, dados una vez al día o dos veces por semana. Debe manejarse de acuerdo con el protocolo con régimen multidrogas establecido para el tratamiento de la tuberculosis. Dosis máxima diaria: 1 g.

    - **En adolescentes ≥15 años:** 15 mg/kg por día, dados una vez al día o dos o tres veces por semana. Debe manejarse de acuerdo con el protocolo con régimen multidrogas establecido para el tratamiento de la tuberculosis. Dosis máxima diaria: 1 g.

- **Peritonitis (CAPD -diálisis peritoneal ambulatoria-) en infantes, niños y adolescentes, vía intraperitoneal continua:**

  - **Dosis de carga:** 25 mg por litro de dializado.

  - **Dosis de mantenimiento:** 12 mg por litro.

- **Tratamiento de la endocarditis en niños y adolescentes, vía IV:** 15 mg/kg por día, divididos cada ocho horas o cada 12 horas, en combinación con otros antibióticos, dependiendo del organismo y la fuente de la infección (por ejemplo, tipo de válvula) y de la PSA.

Endocarditis

- Endocarditis enterocócica: *Enterococcus* (por ejemplo, *E. faecalis*, *E. faecium*).
- Endocarditis causada por estreptococos del grupo viridans (*Streptococcus viridans)* (*S. salivarius*, *S. anginous*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*).
- Endocarditis causada por *Streptococcus bovis* (estreptococo del grupo D no enterococo).
- Endocarditis causada por *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella*, *Gemella*.
- Endocarditis causada por estafilococos (como *S. epidermidis* y *S. lugdunensis*).

Ajuste de la dosis en daño renal

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la amikacina debe ser modificada en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y el grado de daño renal. Existen varios métodos para determinar la dosis y una amplia variación de recomendaciones sobre la dosis en estos pacientes. Si se ha utilizado uno de esos métodos, las concentraciones séricas en el valle y pico de la amikacina deben ser monitoreados, en especial en pacientes con una función renal cambiante. Se recomienda una dosis de carga inicial de amikacina de 5 a 7,5 mg/kg. Las dosis subsiguientes y la frecuencia de administración se determinan mejor por la medición de los niveles séricos y la evaluación de la insuficiencia renal.

Se podrían requerir dosis suplementarias de aminoglucósidos después de la diálisis.

En pacientes con tuberculosis que presentan daño renal se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deben recibir la dosis de carga usual; sin embargo, deben ajustarse las dosis subsiguientes y/o los intervalos de dosis.

Los ajustes en las dosis se hacen con base en la dosis de 5 a 7,5 mg/kg cada ocho horas:

- **VFG >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste en la dosis.
- **VFG 30 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis cada 12 a cada 18 horas.
- **VFG 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis cada 18 a cada 24 horas.
- **VFG <10 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis cada 48 horas a cada 72 horas
- **Hemodiálisis intermitente:** 5 mg/kg por dosis. Reducir la dosis de acuerdo con las concentraciones séricas.
- **Diálisis peritoneal:** 5 mg/kg por dosis. Reducir la dosis de acuerdo con las concentraciones séricas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en adultos

La dosis de amikacina debe ser individualizada (debido a que tiene un índice terapéutico bajo), tomando en cuenta el peso corporal pretratamiento del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad al organismo causante.

La duración usual del tratamiento con amikacina es de siete a 10 días. La seguridad del tratamiento por más de 14 días no se ha establecido aún. Si no se presenta una respuesta clínica en tres a cinco días, se

debe descontinuar la amikacina y se debe reevaluar la susceptibilidad *in vitro* al medicamento. En infecciones difíciles y complicadas, el uso de la amikacina debe ser reevaluado si se está considerando un tratamiento de más de 10 días. Si se continúa utilizando la droga, se deben monitorear de cerca las concentraciones séricas y las funciones renal, auditiva y vestibular.

En pacientes con bajo peso y en pacientes no obesos, es ampliamente aceptado el uso del peso corporal total (TBW), en lugar del peso corporal ideal (IBW), para la determinación de la dosis inicial en mg/kg por dosis. El IBW podría usarse para determinar las dosis en pacientes que no tienen sobrepeso ni son obesos.

En aquellos pacientes con obesidad moderada (TBW/IBW ≥1,25) o mayor (por ejemplo, obesidad mórbida (TBW/IBW >2), el requerimiento de dosis inicial podría estimarse usando una dosis por peso de IBW + 0,4 (TBW - IBW).

En lo posible, las concentraciones séricas pico y las concentraciones en el valle de la amikacina deben ser determinadas en forma periódica y la dosis debe ser ajustada para mantener las concentraciones séricas deseadas, especialmente en pacientes con infecciones que amenazan la vida, con sospecha de toxicidad o sin respuesta al tratamiento, con una función renal disminuida o cambiante, y/o cuando hay una depuración aumentada de amikacina (por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística o quemaduras) o cuando es probable una terapia prolongada.

Se recomienda una dosis diaria máxima de 15 mg/kg por día (o 1,5 g/día en pacientes obesos). Dosis más altas podrían ser justificadas con base en el monitoreo terapéutico o información de susceptibilidad.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

En el tratamiento de infecciones serias (infecciones óseas, infecciones del tracto respiratorio, endocarditis y septicemia) debidas a organismos resistentes a gentamicina y tobramicina, incluyendo *Pseudomonas, Proteus*, *Serratia* y otros bacilos gramnegativos, e infección documentada de organismos micobacterianos susceptibles a la amikacina.

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la amikacina en el centro hospitalario.

Rango de dosis usual

- **Vía IM, IV:** 5 a 7,5 mg/kg por dosis, cada ocho horas. En pacientes con una función renal normal se sugiere una dosis diaria de 15 a 20 mg/kg (esta dosis es igual de eficaz, con similar o menor toxicidad que la dosis convencional).

- **Vía intratecal/intraventricular (la fórmula no debe contener preservantes):**

    - **Meningitis (bacterias gramnegativas susceptibles):** 5 a 50 mg por día.

Dosis en indicaciones específicas

- **Endoftalmitis bacteriana:**

    - **Intravítrea:** 0,4 mg/0,1 mL en suero fisiológico, en combinación con vancomicina.

- **Neumonía adquirida intrahospitalariamente o asociada al ventilador:**

    - **Vía IV:** 15 a 20 mg/kg por día (cada 24 horas) con betalactámicos antipseudomonas o con carbapenemos, por siete días o más, dependiendo de la tasa de mejoría clínica. No se usa como monoterapia.

- **Meningitis (organismos gramnegativos susceptibles):**
  - **Vía IV:** 5 mg/kg cada ocho horas (administrados con otras drogas bactericidas).
  - **Vía intratecal/intraventricular (la fórmula no debe contener preservantes):**
    - **Dosis usual:** 30 mg por día.
    - **Rango de dosis:** 5 a 50 mg por día (con terapia antimicrobiana sistémica concurrente).
- ***Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium abscessus*:**
  - **Vía IV:** 10 a 15 mg/kg por día, por al menos dos semanas. Valorar, además, el uso de otros antibióticos.
- ***Mycobacterium avium complex*:**
  - **Terapia adyuvante (con un macrólido, rifampicina, etambutol), vía IV:** 8 a 25 mg/kg dos o tres veces por semana, por los primeros dos a tres meses en enfermedad severa (dosis máxima única por edad >50 años: 500 mg).

Ajuste de dosis en daño renal en el adulto

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la amikacina debe ser modificada en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y el grado de daño renal.

Ciertos pacientes podrían requerir dosis mayores o más frecuentes, si los niveles séricos documentan la necesidad (por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística o con granulocitopenia febril).

Los siguientes ajustes han sido recomendados con base a una dosis de 7,5 mg/kg, cada 12 horas:

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:** no es necesario un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina 10-50 mL/minuto:** administrar cada 24 a cada 72 horas con base en las concentraciones séricas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar cada 48 a cada 72 horas con base en las concentraciones séricas.
- **Dosis en hemodiálisis intermitente (HI) (administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis):**
  - **Dializable (20 %, variable, dependiente del filtro, duración y tipo de HI):** 5 a 7,5 mg/kg cada 48 a 72 horas. Dar seguimiento de los niveles. Redosificar cuando la concentración pre-HI sea <10 mg/L; redosificar cuando la concentración post-HI sea <6-8 mg/L.

    Nota: dosificación dependiente sobre la presunción de tres veces por semana, sesiones HI completas.
- **Dosis en diálisis peritoneal (DP):**
  - **Dosis intermitente:** 2 mg/kg por intercambio una vez al día; permitir un reservorio ≥6 horas.
  - **Dosis continua (todos los intercambios):**
    - **Dosis de carga:** 25 mg/L.
    - **Dosis de mantenimiento:** 12 mg/L.

  Nota: en infecciones por bacilos gramnegativos, una concentración pico blanco es de 15 a 30 mg/L; redosificar cuando la concentración es menor de 10 mg/L.

Ajuste de dosis en daño renal en el adulto mayor

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la amikacina debe ser modificada en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y el grado de daño renal.

Ciertos pacientes podrían requerir dosis mayores o más frecuentes, si los niveles séricos documentan la necesidad (por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística o con granulocitopenia febril).

- **Depuración de creatinina ≥60 mL/minuto:** administrar cada ocho horas.
- **Depuración de creatinina 40-60 mL/minuto:** administrar cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina 20-40 mL/minuto:** administrar cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina <20 mL/minuto:** administrar dosis de carga; luego, monitorear niveles.
- **Dosis en hemodiálisis intermitente (HI) (administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis):**

    - **Dializable (20 %, variable, dependiente del filtro, duración y tipo de HI):** 5 a 7,5 mg/kg cada 48 a 72 horas. Dar seguimiento de los niveles. Redosificar cuando la concentración pre-HI sea <10 mg/L; redosificar cuando la concentración post-HI sea <6-8 mg/L.

      Nota: dosificación dependiente sobre la presunción de tres veces por semana, sesiones HI completas.

- **Dosis en diálisis peritoneal (DP):**

    - **Dosis en depuración de creatinina <20 mL/minuto:** seguir niveles.

- **Hemofiltración arteriovenosa continua:**

    - **Dosis para una depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar un 50 % de la dosis.

    Nota: en infecciones por bacilos gramnegativos, una concentración pico blanco es de 15 a 30 mg/L; redosificar cuando la concentración es menor de 10 mg/L.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 a 3 horas	7,5 mg/kg IM/IV cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	30 a 70 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	7,5 mg/kg cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	7,5 mg/kg cada 24 horas
Dep cr <10	---	7,5 mg/kg cada 48 horas
Hemodiálisis	---	7,5 mg/kg cada 48 horas (más una dosis extra de 3,75 mg/kg después de cada diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	15 a 20 mg perdido por litro de dializado por día

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 a 3 horas	15 mg/kg cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	30 a 70 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >80	---	15 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 60 a 80	---	12 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 40 a 60	---	7,5 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 30 a 40	---	4 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 20 a 30	---	7,5 mg/kg cada 48 horas
Dep cr 10 a 20	---	4 mg/kg cada 48 horas
Dep cr 0 a 10	---	7,5 mg/kg cada 72 horas y después de cada diálisis

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Rango de referencia: hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el mantenimiento de ciertas concentraciones séricas en el pico o valle u otras variables farmacodinámicas, y la respuesta clínica o toxicidad para regímenes de dosificación. Sin embargo, para la administración de la amikacina se han sugerido regímenes convencionales de dosificación (por ejemplo, dosis diarias múltiples).

- **Niveles terapéuticos:**
  - **Pico:**
    - **Infecciones que amenazan la vida:** 25-40 microgramos/mL.
    - **Infecciones serias:** 20-25 microgramos/mL.
    - **Infecciones de tracto urinario:** 15-20 microgramos/mL.
  - **Valle:** <8 microgramos/mL (la Sociedad Americana de Tórax recomienda niveles en el valle de <4-5 microgramos/mL en pacientes con neumonía adquirida intrahospitalariamente).
- **Concentración tóxica:**
  - **Pico:** >40 microgramos/mL.
  - **Valle:** >10 microgramos/mL.

Alerta

La amikacina podría llegar a producir neurotoxicidad, nefrotoxicidad y/o bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria.

La neurotoxicidad (manifestada como vestibular y ototoxicidad auditiva bilateral permanente) puede presentarse en pacientes con daño renal preexistente y en aquellos con una función renal normal que reciben dosis más altas o tratamientos por más tiempo que el recomendado.

En forma usual, se presenta primero una sordera de frecuencia alta (detectable solo por prueba audiométrica); también puede presentarse tinnitus o vértigo (que podrían ser indicadores de daño vestibular y de un inminente daño irreversible bilateral). Otras manifestaciones neurotóxicas son: entumecimiento, hormigueo en la piel, espasmos musculares y convulsiones.

El riesgo de pérdida de la audición se incrementa con el grado de exposición a concentraciones séricas altas en el pico o en el valle.

Los pacientes que desarrollan daño coclear podrían no tener síntomas durante el tratamiento con aminoglicósidos.

La ototoxicidad inducida por los aminoglicósidos usualmente es irreversible.

Se debe analizar la audición antes, durante y después del tratamiento, cuando esté indicado.

En pacientes con daño renal el riesgo de toxicidad inducida por aminoglicósidos es más alto.

Otros factores que podrían aumentar el riesgo de toxicidad son la deshidratación y el ser adulto mayor.

El riesgo de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con daño de la función renal y en aquellos que reciben dosis altas o tratamiento prolongado.

Se ha reportado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria siguiente a la administración de los aminoglicósidos por vía parenteral o por instilación oral o tópica (como en la irrigación ortopédica y abdominal y en el tratamiento local del empiema).

Considerar la posibilidad de bloqueo neuromuscular cuando se utiliza cualquier ruta, en especial en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo anestésicos, agentes bloqueadores neuromusculares (como tubocurarina y succinilcolina) o transfusiones masivas de sangre anticoagulada-citrato. Si se presenta bloqueo, este podría revertirse con sales de calcio; aunque podría requerirse asistencia respiratoria mecánica.

Monitorear de cerca la función renal y el octavo nervio, sobre todo en pacientes con sospecha o conocido daño renal al inicio del tratamiento, así como en aquellos cuya función renal al inicio es normal, pero durante el tratamiento desarrollan una disfunción renal.

Monitorear las concentraciones séricas de amikacina, en la medida de lo posible, para poder asegurar concentraciones adecuadas y evitar concentraciones pico prolongadas y potencialmente tóxicas (>35 µg/mL).

Evaluar la orina por una gravedad específica disminuida.

Determinar periódicamente el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinina sérica o la depuración de creatinina.

De ser posible, obtener audiogramas seriales en pacientes adultos mayores, en particular en pacientes de alto riesgo, para ser examinados.

Suspender o ajustar la dosis si hay evidencia de ototoxicidad (mareos, tinnitus, vértigo, ruido en los oídos, pérdida de audición), nefrotoxicidad o hipersensibilidad.

Evitar el uso secuencial y/o concurrente de otros medicamentos neurotóxicos o nefrotóxicos (uso sistémico, oral o tópico).

Tener precaución en terapia concomitante con diuréticos (furosemida, cisplatino, amfotericina B y vancomicina).

Tomar en cuenta que el contenido de 1 g de amikacina aporta 29,9 mg de sodio (1,3 mEq).

Cuando las concentraciones séricas de los aminoglicósidos se miden de sangre tomada de catéter central silástico (elastómero de silicona), podrían darse lecturas altas falsas.

La ototoxicidad es proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento que ha recibido el paciente.

La dosis y/o frecuencia de administración debe ser monitoreada y modificada en pacientes con daño renal.

El daño renal es en general reversible.

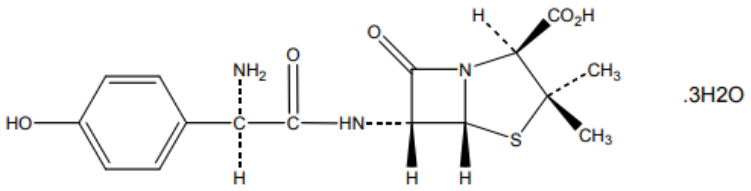
La amikacina debe usarse con precaución en aquellas personas con alteraciones neuromusculares, pérdida de la audición e hipocalcemia.

El uso prolongado podría conllevar a una superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo *C. difficile* asociado con diarrea y colitis pseudomembranosa.

Amoxicilina

Amoxicilina base 500 mg (como amoxicilina trihidrato). Cápsula o tableta recubierta.

Amoxicilina base 250 mg/5 mL (como amoxicilina trihidrato). Polvo para suspensión oral con sabor agradable. Envase.



Mecanismo de acción

La amoxicilina inhibe la última etapa de la síntesis de la pared celular de las bacterias, por unión a una o más de las proteínas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins* -proteínas fijadoras de penicilina-). Mientras el ensamblaje de la pared celular es detenido, la bacteria sufre una lisis, debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de la pared celular (autolisinas e hidrolasas de mureína).

La amoxicilina, como un antibiótico betalactámico, tiene similitud estructural entre el anillo betalactámico y el dipéptido de la D-alanina que interviene en la formación de los enlaces peptídicos que unen cadenas laterales del peptidoglucano. Las enzimas transpeptidasas reconocen a la penicilina como falso sustrato y rompen el anillo betalactámico, pero el antibiótico se une a un residuo de serina de la enzima de forma irreversible, inhibiéndola. Este efecto se debe a la fuerte reactividad (electrofilia) del enlace carbonilo del antibiótico, causada a su vez por la distorsión del anillo betalactámico que induce el heterociclo vecino.

Los antibióticos betalactámicos tienen afinidad por las PBPs, y concretamente su diana son las PBPs de alto peso molecular, que poseen actividad transpeptidasa y que son esenciales para la viabilidad de la bacteria. La inhibición de las PBPs responsables la síntesis de nuevo peptidoglucano, principalmente PBP1a y PBP1b, conduce a la lisis de la bacteria, siempre que esté en crecimiento activo.

Los antibióticos betalactámicos son bactericidas sobre bacterias en crecimiento, y bacteriostáticos sobre bacterias latentes.

Embarazo: categoría B.

No existe una contraindicación de uso de la amoxicilina en el embarazo.

Lactancia materna

La amoxicilina se excreta en la leche materna. En general, la lactancia materna se considera aceptable cuando la dosis relativa en el infante es <10 %. Cuando la dosis relativa es >25 %, se debe valorar no amamantar.

En infantes siendo amamantados y expuestos a la amoxicilina se ha reportado diarrea autolimitada, brotes y somnolencia. Se debe valorar el potencial de una sensibilización alérgica en el infante.

La OMS señala que la amoxicilina es compatible con la lactancia materna cuando la susceptibilidad a la amoxicilina está documentada.

Farmacocinética

La absorción de la amoxicilina es rápida con o sin alimentos. Se distribuye fácilmente a los pulmones, la próstata, los músculos, las efusiones del oído medio, las secreciones del seno maxilar, los huesos, la vesícula, la bilis, el líquido sinovial y ascítico. Tiene pobre penetración en el LCR (excepto cuando las meninges están inflamadas).

Se une aproximadamente en un 20 % a las proteínas.

En adultos la vida media de eliminación es de 61,3 minutos.

El tiempo para alcanzar el pico es de una a dos horas en el caso de las cápsulas y la suspensión oral.

Se excreta en orina (75 % como droga sin cambio; este porcentaje es más bajo en neonatos).

No cruza la barrera placentaria.

Administración

La amoxicilina se administra vía oral. Se puede tomar con o sin comida.

En el caso de la suspensión oral, la dosis requerida podría ser agregada a la fórmula enteral, leche, jugo de frutas, agua o *ginger ale* (refresco de jengibre) y ser administrada de inmediato.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de la amoxicilina que está disponible para uso oral como el trihidrato, se expresa en términos de amoxicilina anhidra.

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la amoxicilina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La amoxicilina comparte los usos de otras aminopenicilinas y se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas susceptibles (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella*). Además, se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas susceptibles (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, estafilococos productores de no penicilinasa y listeria); sin embargo, como otras aminopenicilinasas, la amoxicilina no debe usarse para el tratamiento de infecciones por estreptococos o estafilococos cuando una penicilina natural puede ser efectiva.

Dosis vía oral

- **Dosis usuales en neonatos:**
  - **Neonatos a pretérmino y término:**
    - 1,5 a <2 kg: 37,5 mg/kg/dosis cada 12 horas.
    - ≥2 kg: 50 mg/kg/dosis cada 12 horas
  - **En infecciones susceptibles:** 30 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas.
  - **Otitis media aguda:** 30 a 40 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas, por 10 días.
  - **Profilaxis para infección neumocócica para asplenia funcional o anatómica:** 10 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Infección del tracto urinario, profilaxis (hidronefrosis, reflujo vesicoureteral):** 10 a 15 mg/kg una vez al día.
- **Dosis de acuerdo con la edad cronológica ≤28 días*:**

Peso corporal	Edad cronológica	Dosis	Intervalo
≤2.000 g	0 a 7 días	-	-
≤2.000 g	8-28 días	37,5 mg/kg/dosis	12 horas
>2.000 g	0 a 7 días	50 mg/kg/dosis	12 horas
>2.000 g	8-28 días	50 mg/kg/dosis	12 horas
-	29-60 días	50 mg/kg/dosis	12 horas
-	29-60 días	50 mg/kg/dosis	12 horas

* Para infecciones enterocócicas y estreptocócicas.

- **Dosis en infantes de 1 a 3 meses de edad:**
  - **En infecciones susceptibles:**
    - **Infecciones de leves a moderadas:** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas, o 20 a 30 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas.
- **Dosis en infantes >3 meses a 12 meses de edad, niños y adolescentes (<40 kg):**
  - **En infecciones susceptibles:**
    - **Infecciones de leves a moderadas:** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas (dosis máxima: 500 mg por dosis). O 20 a 40 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas (dosis máxima: 500 mg por dosis). O 25 a 45 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas (dosis máxima: 875 mg por dosis).
    - **Infecciones severas (con tratamiento previo con un antibiótico IV):** 80 a 100 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas. (Dosis máxima: 500 mg por dosis para la mayoría de las indicaciones).
- **Ántrax:** la amoxicilina se utiliza como un agente alternativo para la profilaxis posexposición a las esporas de *Bacillus anthracis*, para el tratamiento del ántrax cuando un régimen parenteral no está disponible y para el tratamiento del ántrax cutáneo. Las cepas del *Bacillus anthracis* con resistencia natural a las penicilinas se han reportado muy raramente; sin embargo, existen reportes publicados de cepas de *Bacillus anthracis* que han presentado resistencia a la penicilina y a la tetraciclina, así como resistencia a otros antibióticos (por ejemplo, macrólidos y rifampicina). Usar solamente en el aislado de *Bacillus anthracis* que es susceptible a amoxicilina (MIC ≤0,125 µg/mL).
  - **En la profilaxis posexposición:**
    - **Niño que pesa <40 kg:** 45 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas (dosis máxima: 500 mg por dosis).
    - **Niño que pesa >40 kg:** 500 mg cada ocho horas.

- **Otitis media aguda:** la amoxicilina se usa en el tratamiento de la otitis media aguda (OMA) causada por *S. pneumoniae, H. influenzae* o *M. catarrhalis*. Usualmente, se considera la droga de primera escogencia para el tratamiento inicial de la OMA, a menos que el paciente tenga una enfermedad severa (otalgia de moderada a severa o fiebre de 39 °C o superior), o bien, que se sospeche que la infección es causada por *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productor de β-lactamasas; en este caso, se recomienda como tratamiento inicial la amoxicilina y el clavulanato de potasio. Se indica que a pesar de la aumentada prevalencia de *S. pneumoniae* y la presencia de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productor de β-lactamasas en muchas comunidades, la amoxicilina sigue siendo el antibiótico de primera escogencia para el tratamiento de la OMA no complicada, por su alta efectividad, porque tiene un espectro estrecho de actividad, es bien distribuida en los fluidos del oído medio, es bien tolerada y posee un sabor aceptable. Por lo general, la amoxicilina (cuando se da en una dosis de 80 a 90 mg/kg por día, divididos cada 12 horas) es efectiva en el tratamiento de la OMA causada por *S. pneumoniae*, incluyendo infecciones que involucran cepas con resistencia intermedia a las penicilinas. Además, suele ser efectiva en el tratamiento de la OMA causada por la mayoría de las cepas de *H. influenzae.*

    - **Dosis en infantes >2 meses a 12 meses de edad y en niños:** para el tratamiento de la OMA no complicada: 80 a 90 mg/kg por día, divididos cada 12 horas o cada ocho horas. Usualmente, la droga se da por 10 días.

- **Prevención de la endocarditis bacteriana en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes:** se recomienda consultar las recomendaciones publicadas por la *American Heart Association* (AHA), al momento de seleccionar un antibiótico para la prevención de la endocarditis bacteriana.

  Cuando se utiliza un régimen oral para la prevención de la endocarditis bacteriana en niños con riesgo moderado o alto, teniendo ciertos procedimientos dentales o cirugía del tracto respiratorio superior menor o instrumentación, se recomienda una dosis única de amoxicilina de 50 mg/kg, dada una hora previo al procedimiento. La dosis pediátrica no debe exceder a la del adulto (dosis máxima: 2.000 mg por dosis).

  Para la prevención de la endocarditis por enterococos en pacientes pediátricos en riesgo moderado, teniendo una cirugía del tracto genitourinario, tracto biliar o GI, se considera que podrían recibir un régimen de dosis única de amoxicilina oral de 50 mg/kg, dada una hora previo al procedimiento, para aquellas condiciones cardíacas que los ponen únicamente en riesgo moderado. Cuando se utiliza un régimen de dos dosis para la profilaxis de la endocarditis por enterococo en pacientes con riesgo alto o moderado, la primer dosis debe consistir en ampicilina IM o IV (50 mg/kg en pediatría), dada en conjunto con gentamicina IM o IV (1,5 mg/kg) y administrada dentro de los 30 minutos del inicio del procedimiento; la segunda dosis debe ser administrada seis horas más tarde y puede consistir en ampicilina IM o IV (25 mg/kg en niños) o, alternativamente, amoxicilina oral (25 mg/kg en niños). La dosis pediátrica no debe exceder la dosis del adulto (dosis máxima: 2.000 mg por dosis).

- **Enfermedad de Lyme en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes:**

    - Para el tratamiento de la carditis leve manifestada por bloqueo cardíaco AV grado 1 o 2, la amoxicilina se da a la dosis de 50 mg/kg por día, dividida cada ocho horas (dosis máxima: 1,5 g por día).

    - Para el tratamiento de la artritis sin enfermedad neurológica asociada, la amoxicilina se da a la dosis de 50 mg/kg por día, dividida cada ocho horas (dosis máxima: 1,5 g por día).

    - Para el tratamiento de la enfermedad de Lyme diseminada o localizada de manera temprana, asociada con eritema migrans, la amoxicilina se da a la dosis de 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (dosis máxima: 1,5 g por día).

- **Neumonía adquirida en la comunidad:**

  - **En infantes ≥3 meses de edad, niños y adolescentes:**

    - **Terapia empírica en presumida neumonía bacteriana:** 90 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 4.000 mg.

    - **En infección por *Streptococcus grupo A*:** 50 a 75 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 4.000 mg.

    - **En infección por *Haemophilus influenzae*:** 75 a 100 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas. Dosis máxima diaria: 4.000 mg.

    - **En infección por *Streptococcus pneumoniae* (MIC penicilina ≤2 µg/mL) (en infección leve o como tratamiento previo con otro antibiótico):** 90 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas, o 45 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas. Dosis máxima diaria: 4.000 mg.

  Nota: en los pacientes con edades entre 5 y 15 años podría ser más razonable utilizar como droga de primera escogencia un antibiótico macrólido, ya que el *M. pneumoniae* es la principal causa de neumonía en este grupo de edad.

- **Profilaxis por infección neumocócica en asplenia anatómica o funcional (por ejemplo, en drepanocitosis):**

  - **Antes de los dos meses de edad (o tan pronto se haya diagnosticado la drepanocitosis o se presenta una asplenia) hasta los cinco años:** 20 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas. Dosis máxima: 250 mg por dosis (500 mg por día).

  - **En niños ≥6 años:** 250 mg cada 12 horas.

- **En rinosinusitis bacteriana aguda no complicada:**

  - **En niños >1 año y adolescentes:**

    - **Dosis baja:** 45 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas.

    - **Dosis alta (infecciones de leves a moderadas en áreas con alta prevalencia de resistencia a *S. pneumoniae* no susceptible):** 80 a 90 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas. Dosis máxima: 1.000 mg por dosis (2.000 mg por día).

- **Infecciones por *Helicobacter* pylori en niños y adolescentes:** en un número limitado de niños con *Helicobacter pylori* asociado a enfermedad de úlcera péptica (como gastritis, úlcera duodenal/ duodenitis): 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas, por 10 a 14 días, como parte de un régimen múltiple de drogas que incluye otros antibióticos, como la claritromicina y/o metronidazol, y/o sales de bismuto, inhibidor de bomba de protones. Se requieren más estudios para establecer un régimen óptimo para el tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori* en niños.

- **Tonsilofaringitis: infección por estreptococos del grupo A, tratamiento y prevención primaria de la fiebre reumática:**

  - **Dosis en niños de 3 a 12 años:** 50 mg/kg una vez al día o 25 mg/kg dos veces al día, por 10 días. Dosis máxima diaria: 1.000 mg por día.

- **Infección del tracto urinario, profilaxis (hidronefrosis, reflujo vesicoureteral) en infantes (>4 semanas a ≤2 meses de edad):** 10 a 15 mg/kg una vez al día (se podría dar por la noche, para que se mantenga más tiempo en la vejiga). Debido a la resistencia, la amoxicilina no se debe usar para profilaxis después de dos meses de edad).

Duración de la terapia

La duración de la terapia con amoxicilina depende del tipo y la severidad de la infección y debe ser determinada por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente. Para la mayoría de las infecciones, excepto la gonorrea, la terapia debe continuarse por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente llegue a estar asintomático o de que haya evidencia de erradicación de la infección. Las infecciones persistentes podrían requerir ciertas semanas de terapia. Por lo general, la amoxicilina se continúa por 60 días por profilaxis posexposición o tratamiento de ántrax inhalado o cutáneo en el contexto de una guerra biológica o bioterrorismo.

Si se usa la amoxicilina en el tratamiento de infecciones causadas por estreptococo β-hemolítico del grupo A, la terapia debe continuarse por al menos 10 días, para disminuir el riesgo de fiebre reumática y glomerulonefritis.

Si se utiliza la amoxicilina en el tratamiento de infecciones crónicas del tracto urinario, durante la terapia es necesaria una evaluación clínica y bacteriológica frecuente, y esto podría requerirse por algunos meses después de la terapia.

Ajuste de la dosis en daño renal

Se debe valorar la función renal en infantes y en niños.

Daño renal de leve a moderado: existe riesgo de cristaluria con dosis altas.

Daño severo: reducir la dosis; los brotes son más comunes y existe riesgo de cristaluria.

- **Infección de leve a moderada:**
    - **Dosis:** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas:
        - **VFG >30 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
        - **VFG entre 10 y 29 mL/min/1,73 m^2:** 8 a 20 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
        - **VFG <10 mL/min/1,73 m^2:** 8 a 20 mg/kg cada 24 horas.
        - **Hemodiálisis:** es moderadamente dializable (20 a 50 %); alrededor de un 30 % es removida en tres horas de hemodiálisis: 8 a 20 mg/kg por dosis, cada 24 horas; dar después de la diálisis.
        - **Diálisis peritoneal:** 8 a 20 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
- **Infección severa:**
    - **Dosis:** 80 a 90 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas:
        - **VFG >30 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
        - **VFG entre 10 y 29 mL/min/1,73 m^2:** 20 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
        - **VFG <10 mL/min/1,73 m^2:** 20 mg/kg cada 24 horas.
        - **Hemodiálisis:** es moderadamente dializable (20 a 50 %); alrededor de un 30 % es removida en tres horas de hemodiálisis: 20 mg/kg por dosis cada 24 horas, dar después de la diálisis.
        - **Diálisis peritoneal:** 20 mg/kg por dosis cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La amoxicilina comparte los usos de otras aminopenicilinas y se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones causadas tanto por bacterias gramnegativas susceptibles (como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella*), como por bacterias grampositivas susceptibles (como *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, estafilococos no productores de penicilinasa y *Listeria*); sin embargo, al igual que otras aminopenicilinasas, la amoxicilina no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones por estreptococos o estafilococos cuando una penicilina natural puede ser efectiva.

Específicamente, la amoxicilina se usa en el tratamiento de la otitis media, sinusitis e infecciones causadas por organismos susceptibles (incluyendo el tracto respiratorio superior e inferior, la piel y el tracto urinario), profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes que se encuentran experimentando procedimientos quirúrgicos o dentales, como parte de un régimen de tratamiento con otras drogas para la erradicación del *H. pylori*, y en periodontitis.

La dosis de la amoxicilina que está disponible para uso oral como el trihidrato, se expresa en términos de amoxicilina anhidra.

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la amoxicilina en el centro hospitalario.

Dosis vía oral

- **Rango de dosis usual:** 250 a 500 mg cada ocho horas o 500 a 875 mg cada 12 horas.
- **Infecciones en estructuras de la piel/piel, tracto genitourinario, oídos, nariz y garganta:**
  - **Infección de leve a moderada:** 500 mg cada 12 horas o 250 mg cada ocho horas.
  - **Infección severa:** 500 mg cada ocho horas u 875 mg cada 12 horas.
- **Erisipeloide:** 500 mg tres veces al día, por siete a 10 días.
- **Erradicación de *Helicobacter pylori*:** 1.000 mg cada 12 horas. Requiere terapia de combinación con al menos otro antibiótico y un inhibidor de bomba de protones, por 10 a 14 días.
- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** 500 mg cada ocho horas u 875 mg cada 12 horas. En la neumonía adquirida en la comunidad, valorar el esquema de amoxicilina 1.000 mg cada ocho horas, por un mínimo de cinco días (pacientes deben estar afebriles por ≥48 horas y clínicamente estables antes de la suspensión del tratamiento); usar en combinación con un macrólido o doxiciclina.
- **Enfermedad de Lyme (excluyendo enfermedad neurológica), causada por *Borrelia burgdorferi* (espiroqueta -bacteria gramnegativa de la familia *Spiroquetaceae*-), contraída por la picadura de garrapatas que transportan la bacteria; la cual carece de lipopolisacáridos y cuenta con abundantes lipoproteínas de superficie:**
  - **Acrodermatitis crónica atrófica:** 500 mg cada ocho horas, por 21 días.
  - **Eritema migrans:** 500 mg cada ocho horas, por 14 a 21 días.

- **Artritis Lyme:** 500 mg cada ocho horas, por 28 días.

- **Carditis Lyme (leve):** 500 mg cada ocho horas, por 14 a 21 días.

- **Neuroborreliosis (Lyme) (cuando la doxiciclina está contraindicada):** 500 mg cada ocho horas, por 14 a 21 días. Los regímenes orales deben reservarse a pacientes con parálisis del nervio craneal sin evidencia de meningitis.

- **Profilaxis contra la endocarditis infecciosa:** 2 g 30 a 60 minutos antes del procedimiento (valorar cada caso y, sobre todo, considerar a aquellos pacientes con procedimientos invasivos y en quienes las condiciones cardíacas podrían predisponer a un alto riesgo de resultados adversos en caso de una infección).

- **Periodontitis (agresiva) (en combinación con metronidazol) asociada con la presencia de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (AA):** 500 mg cada ocho horas, por 10 días. También se utiliza en descamación y planeamiento de la raíz.

- **Faringitis por el estreptococo grupo A:** 1.000 mg una vez al día o 500 mg dos veces al día (dosis diaria máxima: 1.000 mg), por 10 días.

- **Profilaxis posexposición a inhalación de ántrax:** 500 mg cada ocho horas. Utilizar solamente si los aislados del *B. anthracis* específico son sensibles a la amoxicilina (MIC ≤0,125 microgramos/mL); podría administrarse a mujeres embarazadas y amamantando. La duración de la profilaxis con el antibiótico por posexposición (PEP) es ≥60 días en una persona expuesta previamente y no vacunada. La terapia antimicrobiana debe continuar por 14 días después de la tercera dosis de la vacuna por PEP. Personas con vacunación parcial o plena deben recibir al menos un curso de 30 días del antimicrobiano PEP y continuar con un régimen de vacunación licenciado (revisar guías).

- **Profilaxis contra endocarditis infecciosa:** 2 g 30 a 60 minutos antes del procedimiento. La guía de la *American Heart Association* (AHA) recomienda instaurar la profilaxis únicamente en pacientes que se encuentran experimentando procedimientos invasivos y en quienes las condiciones cardíacas de fondo podrían predisponer a un riesgo mayor de resultados adversos y por posible infección.

- **Profilaxis en pacientes con reemplazo total de articulaciones y que están experimentando procedimientos dentales que producen bacteremia:** 2 g una hora antes del procedimiento.

- **Infección en la prótesis en la articulación o supresión antimicrobiana crónica de infección en la prótesis en la articulación asociada con el estreptococo betahemolítico, *Enterococcus spp* o *Propionibacterium spp* susceptible a la penicilina:** 500 mg tres veces al día.

Ajuste de dosis en daño renal

El uso de ciertas presentaciones, como tabletas de liberación extendida con 775 mg de amoxicilina o de liberación inmediata con 875 mg de amoxicilina, debe evitarse en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto o en pacientes que requieren hemodiálisis.

- **Depuración de creatinina entre 10 y 30 mL/minuto:** 250 a 500 mg de amoxicilina cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina menor a 10 mL/minuto:** 250 a 500 mg de amoxicilina cada 24 horas.
- **Pacientes con un dializado moderado (20 a 50 %) por hemodiálisis o diálisis peritoneal:** casi 50 mg de amoxicilina por litro de filtrado son removidos por hemofiltración arteriovenosa continua o venovenosa. La dosis debe ser igual a la de la depuración de creatinina menor a 10 mL/minuto (250 a 500 mg de amoxicilina cada 24 horas).

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1,2 horas	250 a 500 mg VO cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	5 a 20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	250 a 500 mg VO cada 8 horas
Dep cr 10 a 50	---	250 a 500 mg VO cada 8 o cada 12 horas
Dep cr <10	---	250 a 500 mg VO cada 24 horas
Hemodiálisis	---	250 a 500 mg VO cada 24 horas (dar una de las dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	250 mg VO cada 12 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Duración de la terapia

La duración de la terapia con amoxicilina depende del tipo y la severidad de la infección y debe ser determinada por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente. Para la mayoría de las infecciones, la terapia debe continuarse por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente llegue a estar asintomático o de que haya evidencia de erradicación de la infección. Las infecciones persistentes podrían requerir ciertas semanas de terapia.

Si se utiliza la amoxicilina en el tratamiento de infecciones causadas por estreptococo β-hemolítico del grupo A, la terapia debe continuarse por al menos 10 días, para disminuir el riesgo de fiebre reumática y glomerulonefritis.

Si se utiliza la amoxicilina en el tratamiento de infecciones crónicas del tracto urinario, durante la terapia es necesaria una evaluación clínica y bacteriológica frecuente, y esto podría requerirse por algunos meses después de la terapia.

Precauciones

En pacientes con daño renal, las dosis y/o la frecuencia de administración deben ser modificadas en respuesta al grado de daño renal.

El uso de ciertas presentaciones, como tabletas de liberación extendida con 775 mg de amoxicilina o de liberación inmediata con 875 mg de amoxicilina, deben evitarse en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto o en pacientes que requieren hemodiálisis.

Un alto porcentaje de pacientes con infecciones por mononucleosis han desarrollado brotes durante la terapia con amoxicilina; en estos pacientes no se recomiendan antibióticos de la clase ampicilina.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) fatales o severas ocasionales o serias en pacientes en terapia con penicilina, en especial con una historia de hipersensibilidad a betalactámicos, historia de sensibilidad a múltiples alérgenos o con reacciones previas mediadas por la IgE (por ejemplo, anafilaxis, angioedema, urticaria).

Usar con precaución en pacientes asmáticos.

El uso prolongado podría resultar en superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo al *C. difficile* asociado con tratamiento por diarrea y colitis pseudomembranosa.

Efectos adversos

Diarrea, náuseas, brotes, urticaria, alergia, fiebre, vómitos, eritema, dermatitis exfoliativa, angioedema y enfermedad asociada a *Clostridium difficile*.

También podría presentarse anafilaxis, broncoespasmo, decoloración de los dientes, nefritis intersticial, síndrome parecido a la enfermedad del suero, anemia hemolítica, alteraciones electrolíticas (debido al contenido de sodio), neurotoxicidad (por ejemplo, convulsiones con dosis altas o daño de la función renal), desórdenes de la coagulación, discrasias sanguíneas (por ejemplo, neutropenia -relacionada con la dosis y con la duración del tratamiento-, trombocitopenia), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Además, podría presentarse superinfección (incluyendo candidiasis) durante el tratamiento prolongado de penicilinas de amplio espectro.

Ampicilina

Ampicilina base 500 mg (como ampicilina sódica). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

El polvo de ampicilina sódica para inyección contiene entre 2,9 y 3,4 mEq de sodio por gramo de ampicilina. El diluente: agua estéril para inyección.

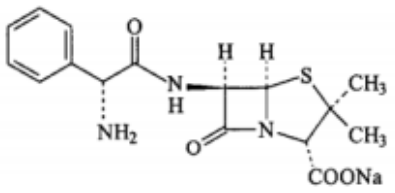
La ampicilina es una aminopenicilina. Esta difiere estructuralmente de la penicilina G solo en la presencia de un grupo amino en la posición alfa sobre el anillo benceno, en la posición R del núcleo de la penicilina.

La ampicilina parenteral está disponible como la sal sódica; la potencia se expresa en términos de la ampicilina.

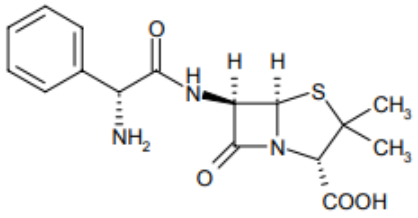
Las soluciones reconstituidas de ampicilina sódica que contienen 10 mg de ampicilina por mililitro poseen un pH de 8,0 a 10,0.

La ampicilina sódica reconstituida con agua estéril para inyección y a una concentración de 100 mg/mL tiene una osmolalidad aproximada de 602 mOsm/kg.

Ampicilina sódica



Ampicilina



Mecanismos de acción

La ampicilina inhibe la última etapa de la síntesis de la pared celular de las bacterias, por unión a una o más de las proteínas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins* -proteínas fijadoras de penicilina-). Mientras el ensamblaje de la pared celular es detenido, la bacteria sufre una lisis, debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de la pared celular (autolisinas e hidrolasas de mureína).

En general, la ampicilina, como antibiótico betalactámico, tiene afinidad por las PBPs, y concretamente su diana son las PBPs de alto peso molecular, que poseen actividad transpeptidasa y que son esenciales para la viabilidad de la bacteria. De tal forma, la inhibición de las PBPs responsables de la síntesis de nuevo peptidoglucano, principalmente PBP1a y PBP1b, por parte de este antibiótico conduce a la lisis de la bacteria, siempre que esté en crecimiento activo.

La ampicilina tiene una similitud estructural con el anillo betalactámico y el dipéptido de la D-alanina que interviene en la formación de los enlaces peptídicos que unen cadenas laterales del peptidoglucano. Eso hace que las enzimas transpeptidasas reconozcan a la penicilina como un falso sustrato y rompan el anillo betalactámico; sin embargo, el antibiótico se une de forma irreversible a un residuo de serina de la enzima, inhibiéndola. Este efecto se debe a la fuerte reactividad (electrofilia) del enlace carbonilo del antibiótico, causada, a su vez, por la distorsión del anillo betalactámico inducida por el heterociclo vecino.

Los antibióticos betalactámicos son bactericidas sobre bacterias en crecimiento, y bacteriostáticos sobre bacterias latentes.

Embarazo: categoría B.

La ampicilina cruza la placenta, conllevando a concentraciones detectables en el cordón y en el líquido amniótico.

La ampicilina está recomendada para uso en mujeres embarazadas para el manejo de ruptura prematura a pretérmino de membranas.

El volumen de distribución de la ampicilina está aumentado durante el embarazo y la vida media está disminuida. Las concentraciones séricas en la mujer embarazada corresponden al 50 % en referencia a la mujer no embarazada recibiendo la misma dosis; por lo que podrían requerirse dosis más altas durante el embarazo.

Lactancia materna

La ampicilina se excreta en la leche materna.

Efectos no relacionados con la dosis pudieran incluir modificación de la flora intestinal y sensibilización alérgica.

Farmacocinética

La ampicilina se absorbe en un 30-55 %. Se distribuye en la bilis. La penetración en el SNC únicamente ocurre con las meninges inflamadas. La unión a proteínas es del 10 % en neonatos y de 15 a 18 % en adultos.

La vida media de eliminación varía de acuerdo con el grupo etario:

- Edad posnatal de 2 a 7 días: 4 horas.
- Edad posnatal de 8 a 14 días: 2,8 horas.
- Edad posnatal de 15 a 30 días: 1,7 horas.
- Niños y adultos: 1 a 1,8 horas.
- Paciente anúrico: 8 a 20 horas.

El tiempo para alcanzar las concentraciones séricas pico es de una a dos horas.

Se excreta principalmente en orina (alrededor del 90 %, sin cambio en 24 horas); también se excreta a través de la bilis y las heces.

Administración

La ampicilina parenteral se administra vía IV directo lento. Las dosis menores a 500 mg generalmente se pasan en un período de tres a cinco minutos; no exceder de 100 mg/min en adultos y de 10 mg/kg/min en infantes y niños. La administración más rápida podría causar convulsiones.

Las soluciones preparadas a una concentración de 100 mg/mL deben ser pasadas en un período máximo de una hora, mientras que las que son preparadas a concentraciones más diluidas son estables por dos a ocho horas.

En caso de ser administrada vía infusión intermitente, pasar en un período de 10 a 15 minutos para dosis muy grandes (por ejemplo, >500 mg), para evitar la posibilidad de convulsiones.

En caso de aplicar vía infusión intermitente, la concentración de la droga y la velocidad de infusión deben ajustarse, para que la dosis total de la droga sea administrada antes de que el 10 % o más de la droga sea inactivada en la solución IV.

En caso de aplicar en infusión intermitente con suero fisiológico, se debe preparar a una concentración menor o igual a 30 mg/mL. No exceder de 10 mg/kg/min en infantes y niños o de 100 mg/min en adultos.

Si se administra vía IV directo, la concentración máxima permitida es de 100 mg/mL en suero fisiológico.

Una vez reconstituida con agua estéril para inyección, la ampicilina tiene un pH de 8 a 10, por lo que debe evitarse la extravasación, ya que puede causar daño tisular, debido a su alto pH o a su alta osmolaridad.

Indicaciones y dosis en pediatría

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la ampicilina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

El esquema de dosificación de la ampicilina vía IV en neonatos es:

- **Dosis de ampicilina de acuerdo con el peso en infecciones susceptibles:**

a. **Siguiente esquema:**

- **Dosis en neonato <7 días:**
  - **Peso <2.000 g:** 25-50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Peso ≥2.000 g:** 25 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Dosis en neonato ≥7 días:**
  - **Peso <1.200 g:** 25-50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Peso entre 1.200 g y 2.000 g:** 25-50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
  - **Peso >2.000 g:** 25-50 mg/kg/dosis cada seis horas.

- **Para el tratamiento de meningitis causada por el estreptococo del grupo B susceptible:**
  - **Neonato <7 días de edad:** 200 a 300 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
  - **Neonato ≥7 días de edad:** 300 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

  a. **Siguiente esquema:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	50 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	75 mg/kg/dosis	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	50 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	50 mg/kg/dosis	8 horas
29-60 días	-	50 mg/kg/dosis	6 horas

Concentraciones séricas deseadas: 20 a 35 µg/mL o 10 x MIC (pico); <7 µg/mL (valle).

  b. **Siguiente esquema:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤34 semanas	≤7 días	50 mg/kg/dosis	12 horas
≤34 semanas	8-28 días	75 mg/kg/dosis	12 horas
>34 semanas	≤28 días	50 mg/kg/dosis	8 horas

- **Meningitis por el estreptococo grupo B independiente de la edad gestacional:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg por dosis, cada ocho horas, por al menos 14 días sino está complicada.

- **Edad posnatal (EPN) 8 a <28 días:** 50 mg/kg por dosis, cada seis horas, por al menos 14 días sino está complicada.

Dosis en edad ≥28 días: 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas. **En meningitis:** 300 a 400 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

Dosis vía IV en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes:

- **Dosis usual en infecciones susceptibles:**
  - **Infección de leve a moderada:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4.000 mg por día.
  - **Infección severa:** 200 a 400 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g por día.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:**
  - **Infantes de tres meses a un año, niños y adolescentes (considerar la combinación con otros antibióticos):**

    Dosis diaria máxima: 12 g por día.

    - **Tratamiento empírico de *S. pneumoniae* (MIC para penicilina ≤2 µg/mL) o *H. influenzae* (betalactamasa negativa) en pacientes inmunizados totalmente:** 150 a 200 mg/kg cada seis horas.
    - ***Streptococcus* grupo A (moderada a severa):** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas.
    - ***S. pneumoniae* (MIC para penicilina ≥4 µg/mL):** 300 a 400 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas.
- **Endocarditis en niños y adolescentes:**
  - **Tratamiento:** 200 a 300 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas, en combinación con otros antibióticos, por al menos cuatro a seis semanas. Algunos patógenos podrían requerir de una duración más larga de tratamiento. Dosis diaria máxima: 12 g por día.
- **Profilaxis:**
  - **En procedimiento (dental, oral, tracto respiratorio, en esófago):** 50 mg/kg dentro de los 30 a los 60 minutos antes del procedimiento (dosis máxima: 2 g o 50 mg/kg).
  - **En procedimiento genitourinario o en el tracto GI:** 50 mg/kg dentro de los 30 minutos antes del procedimiento (dosis máxima: 2 g o 50 mg/kg), seguidos de 25 mg/kg (o 25 mg/kg vía oral con amoxicilina) seis horas más tarde, en pacientes en alto riesgo con procedimientos genitourinarios y del tracto GI. Debe usarse en combinación con la gentamicina.
- **Infección genitourinaria o gastrointestinal:**
  - **En infantes y niños <40 kg:** 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas.

- **En niños y adolescentes ≥40 kg:** 500 mg cada seis horas.

- **Infección intrabdominal complicada:** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis máxima única: 2.000 mg por dosis. Maximizar las dosis si el absceso abdominal no está drenado.

- **Infecciones de leves a moderadas en infantes, niños y adolescentes:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada seis horas (dosis diaria máxima: 2 a 4 g).

- **Infecciones del tracto respiratorio:**

  - **En infantes y niños <40 kg:** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas.

  - **En niños y adolescentes ≥40 kg:** 250 a 500 mg cada seis horas.

- **Infecciones severas, meningitis, septicemia en infantes, niños y adolescentes (el tratamiento debe ser iniciado con infusión IV):** 200 a 400 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria máxima: 6 a 12 g por día.

Dosis vía intraperitoneal en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes:

- **Peritonitis:** 125 mg por litro de dializado, por dos semanas.

Duración de la terapia

La duración de la terapia depende del tipo y la severidad de la infección, y debe ser determinada por el médico con base en la respuesta bacteriológica del paciente. Para la mayoría de las infecciones, la terapia debe ser continuada por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente ha llegado a estar asintomático o hay evidencia de erradicación de la infección.

Ajuste de la dosis en daño renal (en niños de tres meses de edad en adelante)

En pacientes con daño renal, las dosis y/o la frecuencia de administración de la ampicilina deben ser modificadas en respuesta al grado de daño renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante. **Las recomendaciones en la dosis ajustada se basan en dosis vía IV de 100 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas.**

<table>
<tr><th colspan="3">Ajuste de la dosis en insuficiencia renal</th></tr>
<tr><th colspan="3">VFG (mL/min/1,73 m^2)</th></tr>
<tr><th>30 a 50</th><th>10 a 29</th><th><10</th></tr>
<tr><td>35 a 50 mg/kg por dosis cada 6 h</td><td>35 a 50 mg/kg por dosis cada 6 h a cada 12 h</td><td>35 a 50 mg/kg por dosis cada 12 h</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hemodiálisis intermitente</td><td>35 a 50 mg/kg por dosis cada 12 h</td></tr>
<tr><td colspan="2">Diálisis peritoneal</td><td>35 a 50 mg/kg por dosis cada 12 h</td></tr>
</table>

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Indicaciones

Tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles (organismos no productores de betalactamasas), tratamiento o profilaxis de endocarditis infecciosa, infecciones bacterianas susceptibles causadas por estreptococos, neumococos, estafilococos no productores de penicilinasa, *Listeria*, meningococos, algunas cepas de *H. influenzae*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*.

Es indispensable conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la ampicilina en el centro hospitalario.

Dosis vía IV:

La dosis de la ampicilina sódica se expresa en términos de ampicilina.

En los adultos mayores se debe administrar la dosis usual en adultos, a menos que la función renal esté muy reducida.

- **Rango usual de dosis:** 1 a 2 g cada cuatro a cada seis horas, o 50 a 250 mg/kg por día, divididos cada cuatro a cada seis horas (dosis máxima diaria: 12 g).
- **Colangitis (aguda):** 2 g cada cuatro horas con gentamicina.
- **Diverticulitis:** 2 g cada seis horas con metronidazol.
- **Endocarditis:**
  - **Infecciosa (*Enterococcus* nativo o válvula prostética -cepas susceptibles a penicilina/ gentamicina-, estreptococos del grupo *Viridans* y *Streptococcus bovis*):** 12 g por día en infusión continua o divididos cada cuatro horas (2 g cada cuatro horas), en combinación con otros antibióticos. La duración varía según las condiciones clínicas y del germen, y el tipo de válvula (prostésica o nativa) (por ejemplo, por cuatro a seis semanas).
  - **Profilaxis en procedimiento dental o del tracto respiratorio:** 2 g dentro de los 30 a los 60 minutos antes del procedimiento en pacientes no alérgicos a la penicilina e incapaces de tomar amoxicilina oral. Valorar cada caso y, sobre todo, considerar a los pacientes con procedimientos invasivos y en quienes las condiciones cardíacas podrían predisponer a un alto riesgo de resultados adversos en caso de una infección. Las guías de la *American Heart Association* (AHA) recomiendan la profilaxis únicamente en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos y en quienes las condiciones cardíacas de fondo podrían predisponer a un mayor riesgo de resultados adversos por una infección.
  - **Profilaxis en pacientes con reemplazo total de articulaciones:** 2 g una hora antes del procedimiento.
  - **Procedimientos del tracto gastrointestinal y genitourinario:**
    - **Pacientes en alto riesgo:** 2 g dentro de los 30 minutos anteriores al procedimiento, seguidos de 1 g de amoxicilina oral seis horas más tarde. Debe usarse en combinación con gentamicina. Valorar cada caso en forma individual, para ver si se requiere instaurar una profilaxis.

- **Pacientes en riesgo moderado:** 2 g dentro de los 30 minutos anteriores al procedimiento.

- **Infecciones genitourinarias o gastrointestinales:** 500 mg cada seis horas.

- **Infecciones por *Listeria*:**

  - **Bacteremia:** 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por ≥2 semanas.

  - **Absceso cerebral o romboencefalitis:** 200 mg/kg por día, divididos cada cuatro horas, con aminoglicósidos concomitantes, por ≥ 6 semanas.

  - **Endocarditis:** 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas, con aminoglicósidos concomitantes, por ≥4 a 6 semanas.

  - **Meningitis:** 200 mg/kg por día, divididos cada cuatro horas, con aminoglicósidos concomitantes, por ≥3 semanas.

- **Infección en la prótesis de la articulación por *Enterococcus spp* (sensible a penicilina):** 12 g en infusión IV continua cada 24 horas, o 2 g cada cuatro horas, por cuatro a seis semanas (considerar la adición de un aminoglucósido).

- **Infecciones del tracto urinario (sospecha de *Enterococcus*):** 1 a 2 g cada seis horas, con gentamicina.

- **Infecciones del tracto respiratorio:** 250 a 500 mg cada seis horas.

- **Sepsis/meningitis:** 150 a 250 mg/kg por día, divididos cada tres o cada cuatro horas (rango: 6 g a 12 g al día).

- **Profilaxis quirúrgica (perioperatorio) en el trasplante hepático:** 2 g dentro de los 60 minutos previos a la cirugía, en combinación con cefotaxima. Las dosis podrían ser repetidas en dos horas si el procedimiento toma más tiempo o si se presenta una pérdida excesiva de sangre.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño renal, las dosis y/o la frecuencia de administración de la ampicilina deben ser modificadas en respuesta al grado de daño renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante.

Ajuste en insuficiencia renal		
Depuración de creatinina (mL/min)		
Leve (>50)	**Moderada (10-50)**	**Severa (<10)**
Cada 6 h	Cada 6-12 h	Cada 12-24 h

- **Dosis en hemodiálisis intermitente:** administrar posterior a la hemodiálisis, en los **días de diálisis. Dializable entre 20 y 50 %.**

  - **Vía IV:** 1 a 2 g cada 12 a cada 24 horas. La dosis es dependiente, asumiendo sesiones completas de hemodiálisis intermitente y tres veces por semana.

- **Dosis en diálisis peritoneal:** 250 mg cada 12 horas.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1,2 horas	1 a 2 g IV cada 4 o cada 6 horas
Enfermedad renal terminal	7 a 20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	1 a 2 g cada 4 o cada 6 horas
Dep cr 30 a 50	---	1 a 2 g cada 6 o cada 8 horas
Dep cr 10 a 30	---	1 a 2 g cada 8 o cada 12 horas
Dep cr <10	---	1 a 2 g cada 12 horas
Hemodiálisis	---	1 a 2 g cada 12 horas (dar una de las dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	500 mg a 1 g cada 12 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Duración de la terapia

La duración de la terapia depende del tipo y la severidad de la infección, y debe ser determinada por el médico con base en la respuesta bacteriológica del paciente. Para la mayoría de las infecciones, la terapia debe ser continuada por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente ha llegado a estar asintomático o hay evidencia de erradicación de la infección.

Precauciones

Podría requerirse un ajuste de la dosis en pacientes con daño renal.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) fatales o severas ocasionales o serias en pacientes en terapia con penicilina, en especial con una historia de hipersensibilidad a betalactámicos, historia de sensibilidad a múltiples alérgenos o con reacciones previas mediadas por la IgE (por ejemplo, anafilaxis, angioedema o urticaria).

Usar con precaución en pacientes asmáticos.

Un alto porcentaje de pacientes con infecciones por mononucleosis han desarrollado brotes durante la terapia con ampicilina; en estos pacientes no se recomiendan los antibióticos de la clase ampicilina. La

aparición de un brote debe ser evaluado cuidadosamente, con el fin de diferenciar un brote de ampicilina no alérgico de una reacción de hipersensibilidad.

El uso prolongado podría resultar en superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo al *C. difficile* asociado con tratamiento por diarrea y colitis pseudomembranosa.

Efectos adversos

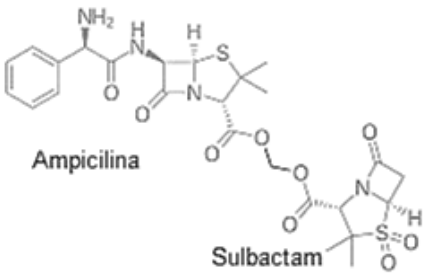
Diarrea, náuseas, brotes, urticaria, alergia, fiebre, vómitos, eritema, dermatitis exfoliativa, angioedema y enfermedad asociada a *Clostridium difficile*.

También podría presentarse anafilaxis, broncoespasmo, decoloración de los dientes, nefritis intersticial, síndrome parecido a la enfermedad del suero, anemia hemolítica, alteraciones electrolíticas (debido al contenido de sodio), neurotoxicidad (por ejemplo, convulsiones con dosis altas o daño de la función renal), desórdenes de la coagulación, discrasias sanguíneas (por ejemplo, neutropenia -relacionada con la dosis y con la duración del tratamiento-, trombocitopenia), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

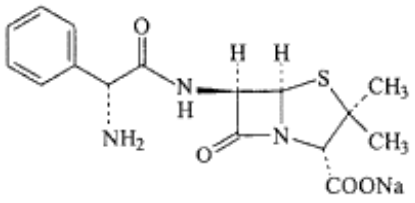
Además, podría presentarse superinfección (incluyendo candidiasis) durante el tratamiento prolongado de penicilinas de amplio espectro.

Ampicilina y sulbactam

Ampicilina base 1.000 mg (como ampicilina sódica) y sulbactam 500 mg (como sulbactam sódico). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.



Ampicilina sódica



Mecanismo de acción

La ampicilina inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

En general, la ampicilina, como antibiótico betalactámico, tiene afinidad por las PBPs, y concretamente su diana son las PBPs de alto peso molecular, que poseen actividad transpeptidasa y que son esenciales para la viabilidad de la bacteria. De tal forma, la inhibición de las PBPs responsables de la síntesis de nuevo peptidoglucano, principalmente PBP1a y PBP1b, por parte de este antibiótico conduce a la lisis de la bacteria, siempre que esté en crecimiento activo.

La ampicilina tiene una similitud estructural con el anillo betalactámico y el dipéptido de la D-alanina que interviene en la formación de los enlaces peptídicos que unen cadenas laterales del peptidoglucano. Eso hace que las enzimas transpeptidasas reconozcan a la penicilina como un falso sustrato y rompan el anillo betalactámico; sin embargo, el antibiótico se une de forma irreversible a un residuo de serina de la enzima, inhibiéndola. Este efecto se debe a la fuerte reactividad (electrofilia) del enlace carbonilo del antibiótico, causada, a su vez, por la distorsión del anillo betalactámico inducida por el heterociclo vecino.

Los antibióticos betalactámicos son bactericidas sobre bacterias en crecimiento, y bacteriostáticos sobre bacterias latentes.

Al adicionar sulbactam (un inhibidor de betalactamasa) a la ampicilina, se extiende su espectro de acción, incluyendo algunas bacterias productoras de betalactamasas.

La ampicilina sulbactam se usa en infecciones graves por enterobacterias y otros bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de clase A.

El sulbactam no induce cefalosporinasas cromosómicas AmpC.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

La ampicilina y el sulbactam se excretan en la leche materna en concentraciones bajas. Se recomienda tener precaución al utilizarlos en mujeres en periodo de lactancia. Los efectos, que pudieran incluir una modificación de la flora intestinal y sensibilización alérgica del infante, no están relacionados a la dosis.

Farmacocinética

La ampicilina por vía oral se absorbe en un 50 %. Se distribuye en la bilis; la penetración en el SNC ocurre únicamente con las meninges inflamadas. La unión a proteínas es del 10 % en neonatos y de 15 a 18 % en adultos.

La vida media de eliminación según el grupo etario:

- Edad posnatal de 2 a 7 días: 4 horas.
- Edad posnatal de 8 a 14 días: 2,8 horas.
- Edad posnatal de 15 a 30 días: 1,7 horas.
- Niños y adultos: 1 a 1,8 horas.
- Paciente anúrico: 8 a 20 horas.

El tiempo para alcanzar las concentraciones séricas pico es de una a dos horas vía oral.

Se excreta principalmente en orina (alrededor del 75-85 % como droga sin cambio en un período de ocho horas). La excreción por heces es mínima.

El sulbactam es ampliamente distribuido a la bilis y líquidos tisulares. Tiene una pobre penetración en el LCR en meninges no inflamadas. Se obtienen concentraciones más altas en pacientes con las meninges inflamadas.

El V_d en niños de 1 a 12 años es de aproximadamente 0,35 L/kg, mientras que en adultos es de 0,25 L/kg.

La unión a proteínas es del 38 %.

La vida media de eliminación en niños de 1 a 12 años y en adultos (con función renal normal) es de 0,7 a 0,9 horas, y de 1 a 1,3 horas, respectivamente.

La cinética de eliminación de la ampicilina y el sulbactam se ve afectada de forma similar en pacientes con deterioro de la función renal; por tanto, se espera que la relación de concentración sanguínea permanezca constante, independientemente del grado de función renal.

Administración

La inyección de ampicilina sódica y sulbactam sódico se administra vía IM, IV lento o por infusión IV. Las soluciones IM e IV producto de la reconstitución deben dejarse en reposo después de esta, con el fin de permitir que la espuma formada se disipe, para poder observar si se efectuó la disolución completa. La inyección IM debe aplicarse en una masa muscular grande, dentro de una hora después de reconstituirse. La administración IV directa de la inyección de ampicilina sódica y sulbactam sódico debe pasarse lentamente en 10 a 15 minutos, con el fin de evitar la posibilidad de convulsiones. Las infusiones IV del antibiótico deben pasarse lentamente en 15 a 30 minutos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la ampicilina sódica y al sulbactam sódico en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis de ampicilina sódica y sulbactam sódico se expresa en términos de ampicilina.

Esquema de dosificación de la ampicilina y sulbactam sódico vía IV en neonatos:

- **Dosis en base a la ampicilina en infecciones susceptibles (no del SNC):**

  a. Siguiente esquema:

  - **Dosis en neonato:**

    - **Prematuro:** 100 mg/kg de ampicilina por día, en dosis dividida cada 12 horas.
    - **Neonato a término total:** 100 mg/kg de ampicilina por día, en dosis dividida cada ocho horas.

Dosis en edad ≥28 días: 100 a 300 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes, vía IV:

- **Dosis de ampicilina en infecciones susceptibles:**

  - **Infecciones de leve a moderada:**

    - **Infantes (>4 semanas a un año):** 100 a 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g (1.000 mg por dosis).

- **Niños y adolescentes:** 100 a 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g (1.000 mg por dosis).

- **Infecciones severas:**

  - **Infantes (>4 semanas a un año):** 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis máxima: 2.000 mg de ampicilina por dosis u 8 g de ampicilina por día.

    En ciertas infecciones, como la meningitis, se podrían requerir dosis de 400 mg/kg/día.

  - **Niños:** 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis máxima: 2.000 mg de ampicilina por dosis u 8 g de ampicilina por día.

    En ciertas infecciones, como la meningitis, se podrían requerir dosis de 400 mg/kg/día de ampicilina.

- **Tratamiento de la endocarditis en niños y adolescentes:** 200 a 300 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas, por al menos cuatro a seis semanas. En algunos patógenos se podría requerir una mayor duración del tratamiento. Dependiendo del germen infeccioso, se debe valorar si se combina con gentamicina, vancomicina y/o rifampicina.

- **Epiglotitis en niños y adolescentes:** 100 a 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas.

- **Infección intraabdominal complicada en infantes, niños y adolescentes:** 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas. Debido a las altas tasas de resistencia de *E. coli*, no se recomienda para el tratamiento de infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica en adolescentes:** 2 g de ampicilina cada seis horas con doxiciclina.

- **Meningitis en infantes, niños y adolescentes:** 200 a 400 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas.

- **Infección severa por rinosinusitis que requiere hospitalización en niños y adolescentes:** 200 a 400 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas, por 10 a 14 días. Dosis máxima: 2.000 mg de ampicilina por dosis, 8 g de ampicilina por día.

- **Absceso peritonsilar o retrofaríngeo en niños y adolescentes:** 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas.

- **Infecciones de piel y tejidos blandos en niños y adolescentes:** 200 mg de ampicilina/kg por día, divididos cada seis horas, por hasta 14 días. Dosis máxima: 2.000 mg de ampicilina por dosis, 8 g de ampicilina por día.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En niños (≥1 a 12 años):**

  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina entre 15 y 29 mL/min/1,73 m^2:** administrar cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina entre 5 y 14 mL/min/1,73 m^2:** administrar cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto mayor y en el adulto

La ampicilina y sulbactam se usa en el tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles involucradas en estructuras de la piel/piel, infecciones intraabdominales, infecciones ginecológicas y en organismos productores de betalactamasas, como en *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* y anaerobios.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la ampicilina-sulbactam en el centro hospitalario.

Dosis

La dosis de la ampicilina sódica y sulbactam sódico se expresa en términos de ampicilina.

- **Infecciones con organismos susceptibles, vía IM, IV:** 1 a 2 g de ampicilina cada seis horas. Dosis máxima de ampicilina: 8 g por día.

- **Rinosinusitis bacteriana aguda, infección severa que requiere hospitalización, vía IV:** 1 a 2 g de ampicilina cada seis horas, por cinco a siete días.

- **Amnionitis, colangitis, diverticulitis, endomiometritis (con doxiciclina), epididimitis/orquitis, endoftalmitis, abscesos hepáticos (con metronidazol), peritonitis, vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas. Debido a las altas tasas de resistencia de *E. coli*, no se recomienda en el tratamiento de infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad (valorar el comportamiento en la sensibilidad).

- **Mordedura (humana, canina/felina) por *Pasteurella multocida*, vía IV:** 1 a 2 g de ampicilina cada seis horas.

- **Endocarditis, vía IV:**

  - **Por *Enterococcus* (resistente a la penicilina/susceptible a aminoglucósido y vancomicina):** 2 g cada seis horas en combinación con gentamicina, por seis semanas (si el enterococo es resistente a la gentamicina, el tratamiento con ampicilina-sulbactam deberá extenderse más allá de seis semanas).

  - **Por HACEK:** 2 g de ampicilina cada seis horas, por cuatro semanas.

    Bacterias HACEK:

    - *Haemophilus* (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*).
    - *Actinobacillus* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus).*
    - *Cardiobacterium hominis*.
    - *Eikenella corrodens*.
    - *Kingella* (*Kingella kingae*).

- **Infección sistémica asociada con catéter intravascular por *Acinetobacter spp.*, vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas.

- **Celulitis orbital, vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas.

- **Osteomielitis (pie diabético), vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica, vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas (por 24 horas más después de que la mejoría clínica es notoria) con doxiciclina (continuada por un total de 14 días).

- **Peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria, vía intraperitoneal:**
  - **Intermitente:** 2 g de ampicilina agregada a un intercambio cada 12 horas. Permitir que permanezca por al menos seis horas.
  - **Continuo:**
    - **Dosis de carga:** 1 g de ampicilina por litro de dializado.
    - **Dosis de mantenimiento:** 150 mg de ampicilina por litro de dializado.
- **Neumonía:**
  - **Por aspiración, adquirida en la comunidad, vía IV:** 1 a 2 g de ampicilina cada seis horas, por cinco o más días. En pacientes internados en la UCI se ha combinado con azitromicina o con una fluoroquinolona.
  - **Adquirida en el hospital (en forma empírica, inicio temprano, no conocido un riesgo de patógenos multirresistentes a antibióticos), o asociada al ventilador debida a *Acinetobacter,* vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas, por cinco o más días.
- **Infecciones del tracto urinario, pielonefritis, vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas, por 14 días.
- **Infecciones en el sitio quirúrgico (tracto intestinal o GI), vía IV:** 2 g de ampicilina cada seis horas en combinación con gentamicina.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Intervalo de dosis en daño renal:** la estimación de la función renal para propósito de dosificación debe hacerse usando la fórmula de Cockcroft-Gault.
- **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina entre 15 y 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 1 a 2 g de ampicilina cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina entre 5 y 14 mL/minuto/1,73 m^2:** 1 a 2 g de ampicilina cada 24 horas.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Ampicilina: 1,4 horas Sulbactam: 1,7 horas	2 g ampicilina IV cada 6 horas
Enfermedad renal terminal	Ampicilina: 7 a 20 horas Sulbactam: 10 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >60 a 90	---	2 g cada 6 horas
Dep cr 30 a 60	---	2 g cada 8 horas

	Vida media	Dosis convencional
Dep cr 10 a 30	---	2 g cada 12 horas
Dep cr <10	---	2 g cada 24 horas
Hemodiálisis	---	2 g cada 24 horas (dar una de las dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	2 g cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

El ajuste de la dosis podría ser necesario en pacientes con daño renal.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoide) fatales o severas ocasionales o serias en pacientes en terapia con penicilina, en especial con una historia de hipersensibilidad a betalactámicos, historia de sensibilidad a múltiples alérgenos o con reacciones previas mediadas por la IgE (por ejemplo, anafilaxis, angioedema, urticaria). Usar con precaución en pacientes asmáticos.

Un alto porcentaje de pacientes con infecciones por mononucleosis han desarrollado brotes durante la terapia con ampicilina; en estos pacientes no se recomiendan antibióticos de la clase ampicilina. La aparición de un brote debe ser evaluado cuidadosamente, con el fin de diferenciar un brote de ampicilina no alérgico de una reacción de hipersensibilidad.

El uso prolongado podría resultar en superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo al *C. difficile* asociado con tratamiento por diarrea y colitis pseudomembranosa.

Azitromicina

Azitromicina 500 mg base (como dihidrato de azitromicina). Tableta recubierta.

Azitromicina 200 mg/5 mL base (como dihidrato de azitromicina). Polvo para suspensión oral. Envase con 300 mg o 600 mg o 900 mg o 1.200 mg.

Mecanismo de acción

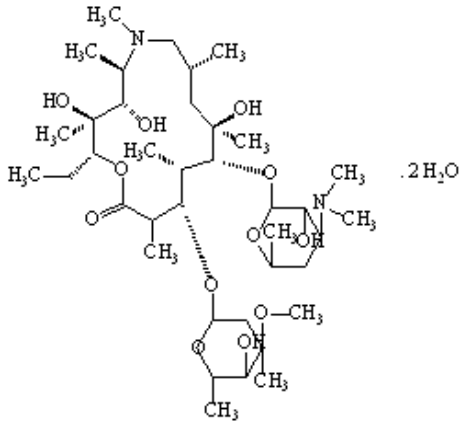
La azitromicina se une reversiblemente a la porción 23 S de la subunidad ribosomal 50S del ARNr de bacterias susceptibles, inhibiendo la síntesis de proteínas e interfiriendo en la función de la subunidad ribosomal 50S ensamblada.

En general, la azitromicina es más activa sobre algunas bacterias gramnegativas, como *H. influenzae* y *B. catharralis,* y menos activa sobre las bacterias grampositivas. Se utiliza para infecciones del tracto respiratorio, en especial las neumonías atípicas por *Legionella* o *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y

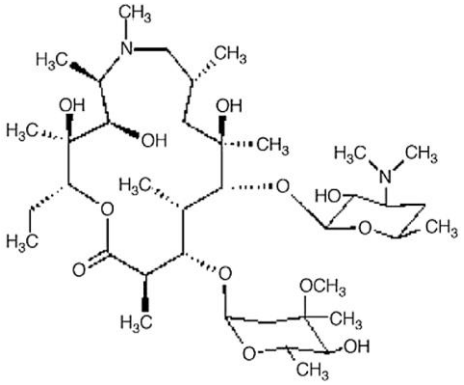
Haemophilus ducreyi, y asociada a la ceftriaxona para infecciones gonocócicas, aunque *N. gonorrhoeae* comienza a desarrollar resistencia.

Su favorable farmacocinética y larga permanencia en las células fagocitarias (hasta siete días) facilita el tratamiento en monodosis y con pautas de tres días de tratamiento.

C38H72N2O12 •2H2O (Dihidrato de azitromicina)



Azitromicina



Embarazo: categoría B.

No hay suficientes datos sobre el uso de azitromicina en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en animales se demostró que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no se observaron efectos teratogénicos. Tampoco se ha confirmado la seguridad del uso del principio activo azitromicina durante el embarazo. Por tanto, la azitromicina solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio supera al riesgo.

La azitromicina está recomendada para el tratamiento de ciertas infecciones severas, como clamidia e infecciones gonocócicas en pacientes embarazadas.

Lactancia materna

Se ha notificado que la azitromicina se secreta en la leche materna; sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en madres lactantes que hayan caracterizado la farmacocinética de la excreción de azitromicina en la leche humana.

En infantes que están siendo amamantados y que han sido expuestos a los antibióticos macrólidos se han reportado efectos como disminución del apetito, diarrea, brotes y somnolencia.

En general, los antibióticos que están presentes en la leche materna podrían causar modificación de la flora intestinal no relacionada a la dosis. Monitorear a los infantes por disturbios GI.

Se ha reportado que los infantes expuestos a los macrólidos vía leche materna, en especial durante las primeras dos semanas de vida, tienen un gran riesgo de presentar estenosis pilórica hipertrófica infantil; sin embargo, los datos son controversiales.

La azitromicina es uno de los antibióticos recomendados para el tratamiento del granuloma inguinal en mujeres en periodo de lactancia.

En el caso del linfogranuloma venéreo, la azitromicina podría considerarse como un antibiótico alternativo en esta población de pacientes.

Farmacocinética

La azitromicina se absorbe rápidamente del tracto GI, y se distribuye en forma extensiva en tejidos, alcanzando buenas concentraciones en la piel, pulmones, esputo, amígdalas y cérvix. Dentro del LCR su penetración es pobre.

Cuando se administra por vía oral, la unión a las proteínas plasmáticas varía de 7 a 51 %, según la concentración alcanzada y las concentraciones de la alfa 1-glicoproteína ácida.

Su biodisponibilidad es de 34 a 52 %. Esta se reduce de manera significativa cuando la azitromicina se administra junto con alimentos.

La vida media de eliminación terminal por vía oral en infantes de cuatro meses en adelante y niños hasta los 15 años es de 54,5 horas. En adultos la presentación de liberación convencional es de 68 a 72 horas.

El tiempo para alcanzar la concentración sérica pico es de dos a tres horas.

La azitromicina se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. Se elimina principalmente en las heces, a través de la excreción biliar (alrededor del 50 % sin cambio). Por vía urinaria se excreta en menor cantidad (de 6 a 14 % sin cambio).

Administración

La suspensión oral y las tabletas de azitromicina pueden tomarse con o sin alimentos. En el caso de las tabletas, la tolerancia es mejor cuando estas se toman con alimentos.

Las preparaciones de azitromicina no deben tomarse junto con antiácidos que contengan aluminio o magnesio.

La presentación en polvo para suspensión oral debe reconstituirse al momento de su uso. Su preparación consiste en agregar 9 mL de agua al envase etiquetado con 300 mg de azitromicina, para obtener una suspensión de 100 mg de azitromicina por 5 mL; o agregar 9, 12 o 15 mL de agua al envase etiquetado con 600 mg, 900 mg o 1,2 g, respectivamente, obteniéndose una suspensión de 200 mg/5 mL de azitromicina. El envase debe mantenerse cerrado en forma hermética y agitarse vigorosamente antes de cada uso.

Una vez reconstituida, la preparación debe ser almacenada a temperaturas de 5 a 30 °C. Cualquier remanente en el envase debe descartarse después de 10 días de haber sido preparado.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de azitromicina disponible como dihidrato se expresa en términos de azitromicina base o anhidra.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana a la azitromicina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

El esquema de dosificación vía oral de la azitromicina en neonatos con infecciones susceptibles es:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	10 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	10 mg/kg/dosis	24 horas
0 a 7 días	>2 kg	10 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	10 mg/kg/dosis	24 horas
29 a 60 días	-	10 mg/kg/dosis	24 horas

**En conjuntivitis o neumonía por clamidia: 20 mg/kg por día, por tres días, en neonatos de pretérmino y término.

Dosis en edad ≥28 días, vía oral: 5 a 12 mg/kg por día, una vez al día.

Monitorear por estenosis hipertrófica infantil.

Dosis vía oral en neonatos por indicación específica de uso

- **Otras infecciones del tracto respiratorio superior:** 10 mg/kg una vez al día el primer día, seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día, por cuatro días.
- **Conjuntivitis o neumonía por clamidia:** 20 mg/kg una vez al día, por tres días.
- **Tratamiento y profilaxis posexposición en pertussis:** 10 mg/kg una vez al día, por cinco días.

Dosis vía oral en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes

- **Dosis de azitromicina en infecciones susceptibles:**
  - **Infección de leve a moderada:**
    - **Infantes (>4 semanas a un año):** 5 a 12 mg/kg por dosis. Iniciar con 10 a 12 mg/kg por dosis en el día uno, seguidos por 5 a 6 mg/kg una vez al día, por los días de duración del tratamiento. Dosis acumulativa usual máxima por el curso total: 1.500 a 2.000 mg.
    - **Niños y adolescentes:** 5 a 12 mg/kg por dosis. Iniciar con 10 a 12 mg/kg por dosis en el día uno, seguidos por 5 a 6 mg/kg una vez al día, por los días de duración del tratamiento. Dosis acumulativa usual máxima por el curso total: 1.500 a 2.000 mg.

- **Otitis media aguda (OMA) en infantes ≥6 meses, niños y adolescentes:** debido al aumento en la tasa de resistencia al *Haemophilus influenzae* y al *Streptococcus pneumoniae*, la azitromicina no se recomienda como una opción de tratamiento en OAM con estos gérmenes.

  La OAM es causada también por *Moraxella catarrhalis*. En este caso, hay tres tipos de regímenes de tratamiento:

  - **Régimen de dosis única:** 30 mg/kg como dosis única. Dosis máxima: 1.500 mg. Si el paciente se vomita dentro de los 30 minutos de haberse tomado la dosis de azitromicina, repetir la dosis de nuevo.

  - **Régimen de tres días:** 10 mg/kg una vez al día, por tres días (dosis máxima: 500 mg por día).

  - **Régimen de cinco días:** consiste en una dosis única de 10 mg/kg el primer día (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima: 250 mg).

- **Bartonelosis:**

  - **Enfermedad del arañazo de gato (*B. henselae*) con linfadenopatía extensiva, no expuesto al VIH/positivo:**

    - **En infantes, niños y adolescentes ≤45 kg:** 10 mg/kg una vez al día en el día uno (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima diaria: 250 mg).

    - **En niños y adolescentes >45 kg:** 500 mg como dosis única en el día uno, seguida de una dosis de 250 mg una vez al día, por cuatro días más.

  - **Angiomatosis bacilar cutánea (*B. henselae* o *B. quintana*), expuesto al VIH/positivo en infantes, niños y adolescentes:** 5 a 12 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 600 mg), por tres meses.

- **Chancroide debido a *Haemophilus ducreyi*:**

  - **Niños y adolescentes <45 kg de peso:** 20 mg/kg como dosis única. Dosis máxima: 1.000 mg.

  - **Adolescentes ≥45 kg de peso:** 1.000 mg como dosis única.

- **Infección por clamidias:**

  - **Cervicitis, uretritis (*Chlamydia trachomatis*) en niños y adolescentes ≥45 kg:** 1.000 mg como dosis única.

  - **Conjuntivitis en infantes (>4 semanas a un año):** 20 mg/kg una vez al día, por tres días.

  - **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes >3 meses de edad, niños y adolescentes:**

    - **En infección leve o terapia a dosis bajas en forma gradual:** 10 mg/kg en el día uno (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima: 250 mg).

- **Profilaxis por endocarditis en infantes, niños y adolescentes:** 15 mg/kg 30 a 60 minutos antes del procedimiento (dosis máxima: 500 mg).

- **Peritonitis (diálisis peritoneal), profilaxis para pacientes recibiendo diálisis peritoneal y que requieren un procedimiento dental:**

  - **Infantes, niños y adolescentes:** 15 mg/kg administrados 30 a 60 minutos antes del procedimiento dental (dosis máxima: 500 mg por dosis).

- **Infección por el *Mycobacterium avium complex* (en pacientes expuestos al VIH/positivos):**

  - **Infantes y niños:**

    - **Tratamiento:** 10 a 12 mg/kg una vez al día en combinación con etambutol (dosis máxima de azitromicina: 500 mg), por al menos 12 meses, dependiendo de la respuesta clínica.

    - **Prevención primaria del primer episodio:** 20 mg/kg una vez a la semana (dosis máxima: 1.200 mg por dosis) o, alternativamente, 5 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 250 mg por dosis).

    - **Prevención secundaria de episodios recurrentes:** 5 mg/kg una vez al día en combinación con etambutol (dosis máxima: 250 mg por dosis).

  - **Adolescentes:**

    - **Tratamiento:** 500 a 600 mg una vez al día en combinación con etambutol.

    - **Profilaxis primaria:** 1.200 mg una vez a la semana o, alternativamente, 600 mg dos veces por semana.

    - **Profilaxis secundaria:** 500 a 600 mg una vez al día en combinación con etambutol.

- **Infecciones diarreicas:**

  - ***Campylobacter* en infantes, niños y adolescentes:** 10 mg/kg una vez al día, por tres días (dosis máxima: 500 mg).

  - ***Shigelosis* en infantes, niños y adolescentes:** 12 mg/kg una vez al día en el día uno (dosis máxima: 500 mg); seguida de una dosis de 6 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima: 250 mg).

    - **Dosis alternativa:** 10 mg/kg una vez al día, por tres días. Las guías de la OMS recomiendan hasta 20 mg/kg por dosis y en algunos casos un rango más amplio de duración del tratamiento (por ejemplo, de uno a cinco días).

- **Infección gonocócica no complicada (cervicitis, uretritis, ano-rectal):**

  - **En niños <45 kg:** 20 mg/kg como dosis única. Dosis máxima: 1.000 mg.

  - **En niños >8 años y ≥45 kg y adolescentes:** 1.000 mg como una dosis única.

- **Infección por el estreptococo grupo A; tratamiento de la tonsilofaringitis:**

  - **Infantes, niños y adolescentes:** 12 mg/kg por dosis una vez al día, por cinco días. Dosis máxima única: 500 mg.

En pacientes con faringitis estreptocócica del grupo A alérgicos a la penicilina se recomienda como alternativa: una dosis de 12 mg/kg en el día uno (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 6 mg/kg una vez al día en el día dos al cinco (dosis diaria máxima: 250 mg).

- **Pertussis:**
  - **Infantes de 1 a 5 meses de edad:** 10 mg/kg por dosis una vez al día, por cinco días.
  - **Infantes de 6 a 12 meses de edad:** 10 mg/kg por día en el primer día (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 5 mg/kg por día en los días dos al cinco (dosis diaria máxima: 250 mg).
  - **Niños ≥12 meses de edad y adolescentes:** 10 mg/kg por día en el primer día (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 5 mg/kg por día en los días dos al cinco (dosis diaria máxima: 250 mg).
- **Rinosinusitis bacteriana:**
  - **Infantes ≥6 meses a 12 meses de edad:** 10 mg/kg por día, por tres días (dosis diaria máxima: 500 mg).
  - **Niños >12 meses de edad y adolescentes:** 10 mg/kg por día, por tres días (dosis diaria máxima: 500 mg).
- **Tracoma:**
  - **Infantes (>4 semanas a un año) y niños:** 20 mg/kg como dosis única (dosis máxima: 1.000 mg).

- El tracoma es una enfermedad ocular que resulta de la infección por la bacteria *Chlamydia trachomatis*.
- Constituye un problema de salud pública en 37 países de África, Asia, América Central y del Sur, Australia y el Oriente Medio.
- En la actualidad, es la principal enfermedad infecciosa causante de ceguera a nivel mundial. Se estima que es la causa de la ceguera o la disfunción visual en alrededor de 1.9 millones de personas. Esto representa aproximadamente el 1,4 % de los casos mundiales de ceguera.
- Según datos de abril de 2018, 158 millones de personas viven en zonas en las que el tracoma es endémico y sufren riesgo de padecer ceguera.
- La ceguera causada por el tracoma es irreversible.
- La infección se transmite de forma directa o indirecta, por contacto personal (mediante las manos, la ropa o la ropa de cama) y a través de moscas que han estado en contacto con secreciones oculares y nasales de personas infectadas, especialmente niños pequeños, que son el principal reservorio de la infección.
- Cuando se producen episodios repetidos de la infección durante varios años, el borde del párpado puede llegar a frotar las pestañas contra el globo ocular, provocando dolores y malestar, así como daños permanentes en la córnea.
- La estrategia de eliminación (denominada SAFE, por su acrónimo en inglés) se basa en la corrección quirúrgica para los casos de enfermedad avanzada, el uso de antibióticos para eliminar la infección por *C. trachomatis*, la higiene facial y las mejoras ambientales para reducir la transmisión.

- En general, África sigue siendo el continente más afectado y el que mayores esfuerzos de control realiza. En 2017, en los 22 países de la Región de África de la OMS en los que el tracoma constituye un problema de salud pública, se operaron de triquiasis cerca de 226.000 personas (el 95 % de las operadas en todo el mundo), y más de 79 millones de personas fueron tratadas de tracoma con antibióticos (el 95 % de las tratadas en todo el mundo).

- **Profilaxis en victimización sexual:** usar en combinación con ceftriaxona e inmunización por hepatitis B; considerar además la profilaxis por tricomoniasis y vaginosis bacteriana.

  - **Niños <45 kg:** 20 mg/kg por dosis única (dosis máxima: 1.000 mg).

  - **Niños ≥45 kg y adolescentes:** 1.000 mg por dosis única (dosis máxima: 1.000 mg).

  No debe darse azitromicina en pacientes con neumonía en los cuales se valoró que no es apropiada la terapia oral, debido a enfermedad de moderada a severa. Tampoco se recomienda cuando hay factores de riesgo, como en pacientes con fibrosis quística, pacientes con infecciones adquiridas en el nosocomio, pacientes con bacteriemia conocida o sospechosa, pacientes que requieren de hospitalización o en pacientes con problemas de salud de fondo que podrían no responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional).

- **Neumonía adquirida en la comunidad (excluyendo infecciones micobacterianas -*Mycoplasma pneumoniae*-) y clamidias en infantes >3 meses, niños y adolescentes:** 10 mg/kg una vez al día en el día uno (dosis máxima: 500 mg por dosis), seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima: 250 mg por dosis).

- **Neumonía adquirida en la comunidad (infecciones micobacterianas -*Mycoplasma pneumoniae*-) y clamidias en infantes >3 meses, niños y adolescentes:**

  - **Infección leve o ir disminuyendo a la dosis en forma gradual:** 10 mg/kg una vez al día en el día uno (dosis máxima: 500 mg por dosis), seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día en los días dos al cinco (dosis máxima: 250 mg por dosis).

Dosis en daño renal

- **En infantes ≥6 meses de edad y niños:** tener precaución en pacientes con VFG <10 mL/minuto.

  No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con hemodiálisis intermitente o en diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

La azitromicina es eliminada principalmente por metabolismo hepático; sin embargo, no se reporta un ajuste en la dosis.

Usar con precaución debido al potencial de hepatoxicidad (aunque rara) en pacientes con daño hepático de leve a moderado.

Suspender de forma inmediata el tratamiento en pacientes por signos o síntomas de hepatitis.

En pacientes con daño hepático severo su uso está contraindicado.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Tratamiento de la otitis media aguda debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*; faringitis/ tonsilitis debida a *S. pyogenes*; neumonía adquirida en la comunidad debida a *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* o *S. pneumoniae*; enfermedad inflamatoria pélvica debida a *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* o *M. hominis*; enfermedad con úlcera genital (hombres) debida a *H. ducreyi* (chancroide); exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*; prevención de *Mycobacterium avium complex* (AMC) en pacientes con infección avanzada por VIH; tratamiento de MAC diseminado (en combinación con etambutol) en pacientes con infección avanzada por VIH; infecciones en piel y estructuras de la piel (no complicada) debida a *S. aureus*, *S. pyogenes* o *S. agalactiae*; uretritis y cervicitis debida a *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la azitromicina en el centro hospitalario.

Vía oral

- **Sinusitis bacteriana aguda:** 500 mg por día, por un total de tres días.
- **Enfermedad del arañazo de gato, >45,5 kg:** 500 mg como dosis única, seguida de una dosis de 250 mg una vez al día, por cuatro días.
- **Chancroide debido a *Haemophilus ducreyi*:** 1 g como dosis única.
- **Infección por *Chlamydia trachomatis* (cervicitis, uretritis):** 1 g como dosis única.
- **Cólera:** 1 g como dosis única.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:** 500 mg en el día uno, seguida de una dosis de 250 mg una vez al día en los días dos al cinco.
- **Enfermedad diseminada por *M. avium complex* en pacientes con infección avanzada por el VIH:**
  - **Tratamiento:** 600 mg una vez al día, en combinación con etambutol.
  - **Profilaxis primaria:** 1.200 mg una vez a la semana (dosis preferida) o, alternativamente, 600 mg dos veces a la semana.
  - **Profilaxis secundaria:** 500 a 600 mg al día, en combinación con etambutol.
- **Infección gonocócica no complicada (cérvix, recto, uretra):** 1 g como dosis única, en combinación con una cefalosporina, preferiblemente ceftriaxona.

  Nota: la monoterapia con la azitromicina (2 g) se ha asociado con resistencia y/o falla al tratamiento; usar en combinación con una cefalosporina.
  - **Pacientes con alergia severa a la cefalosporina:** 2 g como dosis única en combinación con gentamicina IM y una prueba de valoración de cura en siete días.
- **Conjuntivitis por infección gonocócica:** 1 g como dosis única, en combinación con ceftriaxona.
- **Infección gonocócica diseminada (artritis, artritis-dermatitis, meningitis, endocarditis):** 1 g como dosis única, en combinación con ceftriaxona.

- **Infección gonocócica no complicada (faringe):** 1 g como dosis única, en combinación con ceftriaxona.

- **Granuloma inguinal (donovanosis):** 1 g una vez a la semana, por al menos tres semanas (y hasta que las lesiones se hayan curado), o 500 mg una vez al día, por al menos tres semanas y hasta que las lesiones se hayan curado. Sí los síntomas no mejoran dentro de los primeros días de terapia, podría valorarse la adición de gentamicina.

- **Infección por *Helicobacter pylori*:** 500 mg una vez al día, por tres a siete días, en combinación con un inhibidor de bomba de protones y otros antibióticos (según protocolo).

- **Enfermedad de Lyme (eritema migrans o linfocitoma borrelial -linfadenosis benigna cutánea- por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*):** 500 mg una vez al día, por siete a 10 días.

- **Infecciones de leves a moderadas (tracto respiratorio, piel, tejidos blandos):** 500 mg en una dosis de carga única en el día uno, seguida de 250 mg como dosis única en los días dos al cinco. Régimen alternativo para exacerbación bacteriana de EPOC: 500 mg por día, para un total de tres días.

- **Infección por *M. genitalium* (casos confirmados en hombres o en mujeres, o una uretritis persistente clínicamente de forma significativa en hombres):** 1 g como dosis única o 500 mg en el día uno, seguida de una dosis de 250 mg por día en los días dos al cinco. Dar seguimiento a los pacientes en ambos regímenes de tratamientos, en tres a cuatro semanas por cura.

- **Pertusis:** 500 mg en el día uno, seguida de una dosis de 250 mg por día en los días dos al cinco. Dosis máxima diaria: 500 mg.

- **Faringitis (incluyendo al estreptococo grupo A susceptible) y tonsilitis (como una alternativa a pacientes alérgicos a la penicilina):** 12 mg/kg en el día uno (dosis máxima: 500 mg), seguida de una dosis de 6 mg/kg una vez al día (dosis máxima: 250 mg), del día dos al cinco.

- **Prevención de exacerbaciones pulmonares en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística:** 500 mg por día, por tres días por semana. La duración del tratamiento se ha reportado hasta por seis meses. Más de ese tiempo no ha sido evaluado. Valorar en pacientes que tuvieron una o más exacerbaciones en el último año, sin tratamiento por más de tres meses en los últimos seis meses, y que fueron tamizados por infección micobacteriana no tuberculosa previo al tratamiento. Se ha sugerido un abordaje más selectivo para pacientes con enfermedad leve funcionalmente.

- **Profilaxis contra endocarditis infecciosa:** 500 mg 30 a 60 minutos previo al procedimiento.

  Nota: se recomienda profilaxis únicamente en pacientes que están experimentando un procedimiento invasivo y en quienes la condición cardíaca de fondo podría predisponer a un mayor riesgo de resultados adversos.

- **Profilaxis contra enfermedad transmitida sexualmente siguiente a un asalto sexual:** 1 g de azitromicina como dosis única, en combinación con una cefalosporina (ceftriaxona) y metronidazol.

- **Disentería por *Shigella* tipo 1:** 1.000 a 1.500 mg una vez al día, del día dos al cinco.

- **Síndrome de la bronquiolitis obliterante:** 250 mg por día, por cinco días, seguida de una dosis de 250 mg tres veces por semana, por un mínimo de tres meses, previa valoración médica.

- **Infección por el *Mycobacterium avium complex* (MAC):**

- **Enfermedad diseminada en pacientes infectados con el VIH:**
    - **Tratamiento:** 500 a 600 mg una vez al día, en combinación con etambutol.
    - **Prevención primaria (pacientes con conteo CD4 <50 cél/mm^3):** 1.200 mg una vez a la semana (preferido) o 600 mg dos veces a la semana. Se puede suspender la profilaxis cuando el conteo de CD4 >100 cél/mm^3 por ≥3 meses en respuesta a la terapia AR.
    - **Prevención secundaria:** 500 a 600 mg por día, en combinación con etambutol. Se podría suspender cuando el paciente ha completado ≥12 meses de tratamiento, no posee signos/ síntomas de MAC y tiene un conteo sostenido de CD4 >100 cél/mm^3 (>6 meses) en respuesta a la terapia AR.

- ***Mycoplasma genitalium*:** 1 g como dosis única.

- **Neumonía adquirida en la comunidad:** dependiendo de la severidad de la enfermedad y/o de los factores de riesgo y el patrón de susceptibilidad (bacterias resistentes) en combinación con otros antibióticos: tratar por ≥5 días (pacientes deben estar afebriles por 48 a 72 horas y clínicamente estables previo a la suspensión del tratamiento):
    - **Paciente ambulatorio:** 500 mg en el día uno, seguida de una dosis de 250 mg una vez al día en los días dos al cinco. En neumonía más severa (requiriendo hospitalización), dar a dosis de 500 mg una vez al día, por el tiempo que dure el tratamiento.
    - **Paciente hospitalizado:** 500 mg una vez al día.

Dosis en caso de daño renal

La azitromicina es poco dializable, por lo que no es necesaria una dosis suplementaria o ajuste de dosis, incluyendo pacientes en hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o en terapia de reemplazo renal continua.

Usar con precaución en pacientes con VFG <10 mL/minuto (AUC aumentado en un 35 % en comparación con pacientes con una función renal normal).

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	68 horas	250 a 500 mg VO cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	68 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	250 a 500 mg cada 24 horas
Dep cr <10	---	250 a 500 mg cada 24 horas
Hemodiálisis	---	250 a 500 mg cada 24 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	250 a 500 mg cada 24 horas

Dosis en caso de daño hepático

A pesar de que la azitromicina es eliminada en forma predominante por vía hepática, no se requiere un ajuste de la dosis.

Usar con precaución, debido a su potencial por hepatotoxicidad (raro).

Suspender en forma inmediata por signos o síntomas de hepatitis.

Consideraciones especiales en pacientes geriátricos

La azitromicina se considera una droga de escogencia en el tratamiento ambulatorio de neumonía adquirida en la comunidad. No se requiere un ajuste de la dosis en el adulto mayor; sin embargo, se debe tener precaución por un mayor riesgo de la prolongación QT o torsades de pointes.

Alertas

Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente, ya que se ha observado daño hepático, incluyendo hepatitis hepatocelular y/o colestática con o sin ictericia.

Suspender si se presentan síntomas de malestar general, náusea, vómitos, cólico abdominal y fiebre.

Se han reportado reacciones alérgicas (raras). Además, sin exposición adicional a la azitromicina, se podría presentar reaparición de una reacción alérgica.

También podría enmascarar o retardar los síntomas de gonorrea incubando o sífilis, por lo que previo al inicio del tratamiento con azitromicina debe realizarse un cultivo apropiado y pruebas de susceptibilidad.

El uso prolongado podría conllevar a una superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo al *C. difficile* asociado a la diarrea y colitis pseudomembranosa.

Usar con precaución con la disfunción renal.

La prolongación del intervalo QT_c se ha reportado con los antibióticos macrólidos; usar con precaución en pacientes en riesgo de repolarización cardíaca prolongada.

Usar también con precaución en pacientes con miastenia gravis.

La azitromicina no debe usarse en pacientes con neumonía que no se encuentran en condición para recibir terapia oral debida a una enfermedad de moderada a severa o en quienes presentan los siguientes factores de riesgo:

- Fibrosis quística.
- Infecciones adquiridas a nivel de nosocomio.
- Bacteremia conocida o con sospecha.
- Requerimiento de hospitalización.
- Adultos mayores o pacientes debilitados.
- Problemas significativos de salud de fondo que pueden llegar a comprometer su habilidad para responder a su enfermedad (incluyendo inmunodeficiencia o asplenia funcional).

Cabe destacar que la penicilina vía IM es la droga de escogencia en la infección por *Streptococcus pyogenes* y en la profilaxis de fiebre reumática. La azitromicina suele ser efectiva en la erradicación de cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes* de la nasofaringe. Debido a que algunas cepas son resistentes, deben realizarse pruebas de susceptibilidad cuando los pacientes son tratados con azitromicina. No existen datos que determinen la eficacia de la azitromicina en la prevención subsiguiente de fiebre reumática.

La azitromicina a la dosis recomendada no debe utilizarse para tratar la sífilis. Agentes antimicrobianos usados en dosis altas por períodos cortos de tiempo para tratar la uretritis no gonocócica podrían enmascarar o retardar los síntomas de sífilis incubando. Todos los pacientes con uretritis transmitida sexualmente o con cervicitis deben tener una prueba serológica para sífilis y cultivos apropiados para gonorrea realizados al momento del diagnóstico. Una terapia apropiada y pruebas de seguimiento para estas enfermedades debe iniciarse si se confirma la infección.

Previo al tratamiento se deben efectuar cultivos apropiados, así como pruebas de susceptibilidad, para determinar el organismo causante y su susceptibilidad a la azitromicina. La terapia con azitromicina podría comenzarse antes de que los resultados de estas pruebas sean conocidos; una vez que los resultados lleguen a estar disponibles, la terapia antimicrobiana debe ajustarse.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de la azitromicina y de otras drogas antimicrobianas, la azitromicina debe usarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que son probadas o con fuerte sospecha de ser causada por la bacteria susceptible. Cuando los cultivos e información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos deben considerarse en la selección o modificación de la terapia antimicrobiana.

En ausencia de esos datos, patrones de susceptibilidad y epidemiología local podrían contribuir en la selección empírica de la terapia.

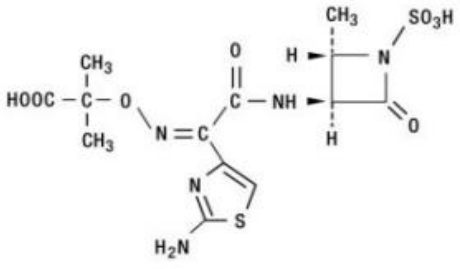
Aztreonam

El aztreonam es un antibiótico monobactámico.

Aztreonam 1 g. Polvo para inyección. Frasco ampolla.

Contiene aproximadamente 780 mg de arginina por gramo de aztreonam.

La solución acuosa tiene un pH en el rango de 4,5 a 7,5.



$C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$

Mecanismo de acción

El aztreonam inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido. La estructura de monobactama hace que la alergenicidad cruzada con betalactamas no sea probable.

Específicamente, la acción bactericida se produce por la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana, debido a la alta afinidad del aztreonam por la proteína 3 ligadora de penicilina (PBP3).

A diferencia de la mayoría de los antibióticos betalactámicos, el aztreonam no suele inducir actividad betalactamasa y su estructura molecular le confiere un alto grado de resistencia a la hidrólisis por las betalactamasas (como penicilinasas y cefalosporinasas) producidas por la mayoría de los patógenos gramnegativos y grampositivos; por consiguiente, suele estar activo frente a organismos gramnegativos aerobios resistentes a antibióticos hidrolizados por betalactamasas.

In vitro, el aztreonam se mantiene activo frente a un amplio espectro de patógenos aerobios gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*.

Desde el punto de vista farmacodinámico:

Aztreonam es activo frente a la mayoría de las cepas de los siguientes organismos, incluyendo muchos de los que presentan resistencias múltiples a otros antibióticos (como ciertas cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos):

- *Escherichia coli.*
- Especies de *Enterobacter.*
- Especies de *Klebsiella* (incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*).
- *Proteus mirabilis.*
- *Proteus vulgaris.*
- *Morganella morganii (*antes *Proteus morganii).*
- Especies de *Providencia* incluyendo *P. stuartii* y *P. rettgeri* (antes *Proteus rettgeri*).
- Especies de *Pseudomonas* incluyendo *Pseudomonas aeruginosa.*
- *Serratia marcescens.*
- *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de penicilinasas).
- *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a ampicilina y otras cepas productoras de penicilinasas).
- Especies de *Citrobacter.*
- Algunas cepas de *Acinetobacter calcoaceticus*.

Embarazo: categoría B.

El aztreonam atraviesa la placenta y puede ser detectado en el feto.

Lactancia materna

El aztreonam se excreta en la leche materna en concentraciones inferiores al 1 % de la correspondiente concentración sérica materna. Valorar la suspensión de la lactancia materna mientras la madre está en tratamiento con el aztreonam.

Farmacocinética

El aztreonam tiene buena absorción vía intramuscular. Las dosis vía IM e IV producen concentraciones séricas comparables.

El aztreonam se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, líquido cefalorraquídeo, secreciones bronquiales, líquido peritoneal, bilis y hueso.

El V_d en neonatos es de 0,26 a 0,36 L/kg, en niños es de 0,2 a 0,29 L/kg y en adultos es de 0,2 L/kg.

La penetración del aztreonam en el LCR es adecuada únicamente con las meninges inflamadas (excede los MICs usuales).

El nivel de relación LCR/sangre en meninges inflamadas es de 8 a 40 %; mientras que en condiciones normales es de aproximadamente el 1 %.

La unión a proteínas plasmáticas es del 56 %.

El aztreonam no se metaboliza extensamente en el hígado.

La vida media de eliminación es:

- En neonatos:
  - En edad <7 días, peso ≤2,5 kg: 5,5 a 9,9 horas
  - En edad <7 días, peso >2,5 kg: 2,6 horas
  - En edad de 1 semana a 1 mes: 2,4 horas.
- En niños de 2 meses a 12 años: 1,7 horas.
- En niños con fibrosis quística: 1,3 horas.
- En adultos con función renal normal: 1,7 a 2,9 horas.
- En enfermedad renal terminal: 6 a 8 horas.

El tiempo para la concentración pico es:

- Vía IM y bolo IV: 60 minutos.
- Infusión IV: 1,5 horas.

Se excreta principalmente en orina (60 a 70 % sin cambio), y en menor cantidad en heces (13 a 15 %).

Preparación

Reconstitución

- **Vía IV (bolo):** al frasco ampolla con el polvo se le agregan 6 a 10 mL de agua estéril para inyección.

- **Vía infusión IV intermitente:** cada gramo de aztreonam debe reconstituirse con al menos 3 mL de agua estéril para inyección y posteriormente diluirse con suero fisiológico o suero glucosado al 5 %, a una concentración final que no exceda del 2 % p/v (20 mg/mL).

Administración

- **Vía IV directa (bolo):** se administra lentamente, en un período de tres a cinco minutos.

- **Infusión IV intermitente:** se administra en un período de 20 a 60 minutos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias al aztreonam en el centro hospitalario.

- **Dosis en neonatos, vía IV:**
  - **Peso corporal <1 kg:**
    - **Edad posnatal <14 días:** 30 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal 14 a 28 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal 29 a 60 días:** 30 mg/kg cada seis horas.
  - **Peso corporal 1 a ≤2 kg:**
    - **Edad posnatal ≤7 días:** 30 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal 8 a 28 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal 29 a 60 días:** 30 mg/kg cada seis horas.
  - **Peso corporal >2 kg:**
    - **Edad posnatal ≤7 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal 8 a 60 días:** 30 mg/kg cada seis horas.

Otro esquema de dosificación en neonatos:

- **Dosis en neonatos con edad cronológica ≤28 días, vía IV:**
  - **Peso corporal ≤2 kg:**
    - **0 a 7 días:** 30 mg/kg cada 12 horas.
    - **8 a 28 días:** 30 mg/kg cada ocho horas. Usar la dosis de 0 a 7 días hasta una edad de 14 días si el peso al nacer es <1 kg.
  - **Peso corporal >2 kg:**
    - **0 a 7 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
    - **8 a 28 días:** 30 mg/kg cada seis horas.
    - **29 a 60 días:** 30 mg/kg cada seis horas

Otro esquema de dosificación:

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
<34 semanas	≤7 días	30 mg/kg/dosis	12 horas
<34 semanas	>7 días	30 mg/kg/dosis	8 horas

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≥34 semanas	≤7 días	30 mg/kg/dosis	8 horas
≥34 semanas	>7 días	30 mg/kg/dosis	6 horas

Dosis en edad ≥28 días: 90 a 120 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

Dosis máxima diaria: 8 g.

- **Dosis en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Dosis general vía IV en:**
    - **Infección de leve a moderada:** 30 mg/kg cada ocho horas.
    - **Infección severa:** 30 mg/kg cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 120 mg/kg por día (8 g por día).
  - **Fibrosis quística (*Pseudomonas aeruginosa*), vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 12 g por día.
  - **Infección intraabdominal complicada, vía IV:** 90 a 120 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas. Dosis máxima: 2 g por dosis (8 g por día).
  - **Peritonitis (diálisis peritoneal), vía intraperitoneal continua:** dosis de carga: 1 g por litro de dializado. Dosis de mantenimiento: 250 mg por litro.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes (>1 mes a 12 meses), niños (≥1 a 12 años) y adolescentes, con base en la dosis de 90 a 120 mg/kg por día, dividida cada ocho horas:**
  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina entre 10 y 29 mL/min/1,73 m^2:** 15 a 20 mg/kg cada ocho horas
  - **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** 7,5 a 10 mg/kg cada 12 horas.
  - **Hemodiálisis intermitente:** 7,5 a 10 mg/kg cada 12 horas.
  - **Diálisis peritoneal:** 7,5 a 10 mg/kg cada 12 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

Vía IV

- **Infección del tracto urinario:** 500 mg a 1 g cada ocho a cada 12 horas.
- **Infección sistémica moderadamente severa:** 1 g o 2 g cada ocho o cada 12 horas.

- **Infección sistémica severa (por ejemplo, por *P. aeruginosa*):** 2 g cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 8 g. Podría requerirse dosis diaria máxima de 12 g en pacientes con fibrosis quística.

- **Neumonía adquirida en el hospital o asociada con ventilador:** 2 g cada ocho horas, por siete o más días.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Vía IV en adultos:**

  - **Depuración de creatinina entre 10 y 30 mL/min:** 50 % de la dosis usual al intervalo usual.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/min:** 25 % de la dosis usual al intervalo usual.
  - **Hemodiálisis intermitente (dializable en un 20 a 50 %):** dosis de carga de 500 mg, 1 g o 2 g, seguida de un 25 % de la dosis inicial al intervalo usual. En infecciones serias que amenacen la vida del paciente, dar el 12,5 % de la dosis inicial después de cada sesión de hemodiálisis (dada en adición a la dosis de mantenimiento). Las dosis son dependientes del esquema de sesiones de tres veces por semana.

  - **Diálisis peritoneal:**

    - **Depuración de creatinina <10 mL/min:** 25 % de la dosis usual al intervalo usual.

En pacientes de edad avanzada, el estado renal es el factor de mayor importancia en la determinación de la dosis, ya que estos pacientes en particular pueden tener disminuida la función renal. La creatinina sérica podría no medir adecuadamente la función renal en esos pacientes; por tanto, al igual que con otros antibióticos que se eliminan por vía renal, deberá obtenerse el aclaramiento de creatinina para llevar a cabo los ajustes necesarios para que la dosificación sea apropiada.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 horas	2 g IV cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	6 a 8 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	2 g cada 8 horas
Dep cr 10 a 50	---	1 a 1,5 g cada 8 horas
Dep cr <10	---	1 a 2 g cada 24 horas
Hemodiálisis	---	1 a 2 g cada 24 horas (dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	500 mg cada 8 horas

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis; sin embargo, se debe usar con precaución, ya que existe una eliminación menor a nivel hepático.

Se recomienda una reducción de la dosis del 20 al 25 % para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad hepática crónica con cirrosis, especialmente en casos de cirrosis alcohólica y cuando la función renal se encuentre alterada.

Precauciones

Los antibióticos, como otros medicamentos, deben ser administrados con precaución en pacientes con historial de reacciones alérgicas a compuestos estructuralmente relacionados.

Los estudios actuales señalan que no se produce reacción de hipersensibilidad cruzada con antibióticos betalactámicos. Sin embargo, como medida de precaución en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafiláctica o urticaria) a penicilinas, cefalosporinas y/o carbapenemos, solo se administrará aztreonam cuando el beneficio que se espera obtener justifique el riesgo de una hipotética reacción alérgica grave. El tratamiento con aztreonam puede provocar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin exposición previa a aztreonam.

No hay datos que avalen la existencia de reactividad cruzada mediada por IgE entre aztreonam y otros antibióticos betalactámicos. No obstante, se han dado casos de sensibilización “de novo” a aztreonam en pacientes de alto riesgo a esas reacciones, incluyendo aquellos repetidamente expuestos a antibióticos betalactámicos, como pacientes con fibrosis quística.

Si se produce una reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento e instaurar la terapia de soporte adecuada.

Reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de adrenalina u otras medidas de emergencia.

Se han notificado trastornos graves de la sangre (incluyendo pancitopenia) y la piel (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de aztreonam. Ante modificaciones graves en el hemograma o la piel, se recomienda interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Se han reportado casos raros de convulsiones durante el tratamiento con antibióticos betalactámicos, incluyendo aztreonam.

Se ha informado sobre casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con casi todos los antibacterianos, incluyendo aztreonam, y su rango de gravedad puede variar de diarrea leve a colitis fatal. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que desarrollen diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario realizar una anamnesis médica cuidadosa, ya que se ha notificado CDAD hasta dos meses después del tratamiento con antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con antibióticos que no estén destinados a tratar específicamente *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo intestinal.

Se han notificado casos raros de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con aztreonam. También se han reportado numerosos casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes en tratamiento con antibióticos, incluyendo los betalactámicos. Parecen ser factores de riesgo la presencia de inflamación o de infección grave, la edad y la condición general del paciente. Se debe realizar un seguimiento apropiado cuando se administren anticoagulantes de forma concomitante. Podrían requerirse ajustes en la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel adecuado de la coagulación.

Si se utiliza un aminoglucósido de forma simultánea con aztreonam, especialmente si se usan dosis altas del aminoglucósido o si el tratamiento es prolongado, se debe vigilar la función renal, debido a la potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Las terapias que contienen antibióticos betalactámicos, como el aztreonam, pueden causar encefalopatía (por ejemplo, confusión, pérdida de consciencia, epilepsia y trastornos del movimiento), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y en caso de sobredosis con betalactámicos.

El uso de antibióticos puede provocar el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo grampositivos y hongos. Si se produjese una sobreinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas oportunas.

El aztreonam puede interferir con las siguientes determinaciones analíticas: aumento de las transaminasas en sangre (en 15 a 40 % de los pacientes) y falsos positivos de glucosa en orina.

Durante el tratamiento con este medicamento pueden obtenerse resultados positivos en un test de Coombs directo o indirecto.

El aztreonam contiene arginina. Estudios en lactantes nacidos con bajo peso han demostrado que la arginina administrada con este medicamento puede conllevar a aumentos en la insulina, la bilirrubina indirecta y la arginina en suero. Las consecuencias de la exposición de los neonatos a este aminoácido durante el tratamiento con aztreonam no se han establecido con certeza. Por consiguiente, el uso en esta población debe evaluarse cuidadosamente.

Bencilpenicilina sódica o potásica (Penicilina G sódica o potásica)

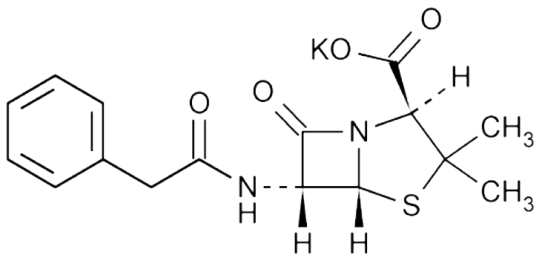
Bencilpenicilina 1.000.000 U.I. (como bencilpenicilina sódica o potásica) en polvo cristalino para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

Bencilpenicilina 5.000.000 unidades (como bencilpenicilina sódica o potásica) en polvo cristalino para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

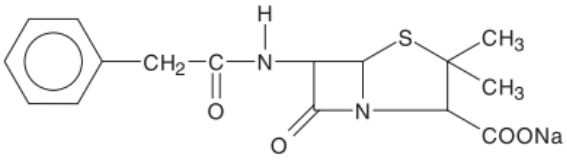
La penicilina G potásica contiene 1,7 mEq de potasio y 0,3 mEq de sodio por cada millón de unidades de penicilina G. La penicilina G sódica contiene 1,68 a 2 mEq de sodio por cada millón de unidades de penicilina G.

Según el *WHO Model formulary for children 2010*, 600 mg de bencilpenicilina sódica o potásica es igual a un millón de UI; y 3 g de bencilpenicilina sódica o potásica es igual a cinco millones de UI.

Penicilina G potásica



Penicilina G sódica



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

Mecanismo de acción

La penicilina interfiere con la síntesis de la pared celular durante la multiplicación activa, causando la muerte de la bacteria y conllevando a una actividad bactericida contra bacterias susceptibles.

Embarazo: categoría B.

La penicilina G atraviesa la placenta.

Lactancia materna

La penicilina G está presente en la leche materna. Las concentraciones pico en leche se presentan aproximadamente una hora después de una dosis vía IM, y los niveles son superiores si se dan dosis múltiples. Efectos no relacionados a la dosis pudieran incluir una modificación de la flora intestinal y sensibilización alérgica.

Farmacocinética

La penicilina G tiene una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica, a pesar de estar con las meninges inflamadas.

La penetración de la penicilina G dentro del LCR es limitada, a menos que las meninges estén inflamadas (excede los MICs usuales).

El nivel de relación LCR/sangre en meninges inflamadas es del 2 al 6 %.

La vida media de eliminación en neonatos <6 días de edad es de 3,1 horas y en edad ≥14 días es de 1,4 horas.

En adultos con función renal normal la vida media de eliminación es de 31 a 50 minutos; mientras que en pacientes con enfermedad renal terminal es de 6 a 20 horas.

La concentración sérica pico se alcanza inmediatamente después de la infusión IV.

La excreción en orina es del 58 al 85 % como droga sin cambio.

Administración

La bencilpenicilina potásica se administra por infusión IV continua o intermitente.

La bencilpenicilina sódica se administra por infusión IV continua.

Generalmente, la bencilpenicilina potásica o sódica debe aplicarse IV cuando se requieren dosis grandes (10 millones de unidades o más).

Las dosis altas de bencilpenicilina sódica o potásica (por ejemplo, 20 millones de UI) deben administrarse preferiblemente vía infusión IV continua.

Al administrarse vía infusión IV intermitente o continua, se debe considerar el contenido de sodio o de potasio por dosis cuando se determine la velocidad de infusión.

Por infusión IV continua, las soluciones reconstituidas de bencilpenicilina potásica o sódica deben ser agregadas a 1-2 litros de una solución IV compatible (suero glucosado al 5 % o suero fisiológico). Por ejemplo, si la dosis diaria es de 10 millones de UI y el fluido requerido es de 2 litros en 24 horas, se deben agregar 5 millones de UI a 1 litro de suero glucosado al 5 % o de suero fisiológico y ajustar la velocidad de flujo a pasar en 12 horas (83 mL/hora); los otros 5 millones de UI se deben agregar a 1 litro de suero glucosado al 5 % o suero fisiológico a pasar en las segundas 12 horas (83 mL/hora). Debe determinarse el volumen del fluido IV y la velocidad de administración requerida por el paciente en un período de 24 horas, así como la dosis diaria apropiada de bencilpenicilina agregada al fluido.

Por lo general, por infusión IV intermitente, la bencilpenicilina potásica o sódica a una concentración de 50.000 a 100.000 UI/mL en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico debe ser pasada en infusión sobre una a dos horas. Las dosis divididas de la droga han sido pasadas también en infusión IV intermitente, sobre 15 a 30 minutos, en neonatos y niños.

El contenido de electrolitos (potasio) debe ser considerado cuando se determine la velocidad de infusión.

La bencilpenicilina sódica o potásica debe administrarse en forma separada de otros antibióticos.

Se debe evitar la administración IV rápida de dosis grandes de bencilpenicilina sódica o potásica, ya que se podrían presentar convulsiones.

Un tiempo de administración más largo es muy importante cuando se utilizan dosis ≥83.333,33 UI/kg (50 mg/kg), ya que esto permite evitar toxicidad en el SNC.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la bencilpenicilina sódica o potásica en el centro hospitalario.

Niños de 12 años o mayores podrían recibir la dosis de penicilina G potásica o sódica usual en adultos.

Las dosis de penicilina G potásica o sódica para niños menores de 12 años debe basarse en el peso del niño y la severidad de la infección.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Esquema de dosificación de la bencilpenicilina sódica o potásica en neonatos con infecciones susceptibles (no en el SNC):

a. Siguiente esquema vía IV:

- **Dosis en neonato menor de una semana de edad:**
  - **Pesa de 1.200 g a 2.000 g:** 25.000 UI a 50.000 UI/kg cada 12 horas.
  - **Pesa más de 2.000 g:** 25.000 UI a 50.000 UI/kg cada ocho horas.
- **Dosis en neonato ≤4 semanas de edad:**

- **Pesa menos de 1.200 g:** 25.000 UI a 50.000 UI/kg cada 12 horas.

- **Dosis en neonato de una a cuatro semanas de edad:**
  - **Pesa de 1.200 g a 2.000 g:** 25.000 UI a 50.000 UI/kg cada ocho horas.
  - **Pesa más de 2.000 g:** 25.000 UI a 50.000 UI/kg cada seis horas.

b. Siguiente esquema vía IV:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	50.000 UI/kg/dosis (Sepsis por estreptococo grupo B, sífilis congénita) (Meningitis por estreptococo grupo B: 150.000 UI/kg/dosis)	(Sepsis: 12 horas) (Meningitis: 8 horas)
8 a 28 días	≤2 kg	50.000 UI/kg/dosis (Sepsis por estreptococo grupo B, sífilis congénita) (Meningitis por estreptococo grupo B: 125.000 UI/kg/dosis)	(Sepsis: 8 horas) (Meningitis: 6 horas)
0 a 7 días	>2 kg	50.000 UI/kg/dosis (Sepsis por estreptococo grupo B, sífilis congénita) (Meningitis por estreptococo grupo B: 150.000 UI/kg/dosis)	(Sepsis: 12 horas) (Meningitis: 8 horas)
8 a 28 días	>2 kg	50.000 UI/kg/dosis (Sepsis por estreptococo grupo B, sífilis congénita) (Meningitis por estreptococo grupo B: 125.000 UI/kg/dosis)	(Sepsis: 8 horas) (Meningitis: 6 horas)
29-60 días	_	50.000 UI/kg/dosis (Sepsis por estreptococo grupo B, sífilis congénita) (Meningitis por estreptococo grupo B: 125.000 UI/kg/dosis)	(Sepsis: 6 horas) (Meningitis: 6 horas)

c. Siguiente esquema vía IV:

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤34 semanas	≤7 días	50.000 UI/kg/dosis	12 horas
≤34 semanas	8-28 días	50.000 UI/kg/dosis	8 horas
>34 semanas	≤7 días	50.000 UI/kg/dosis	12 horas
>34 semanas	8-28 días	50.000 UI/kg/dosis	8 horas

- **Meningitis en neonatos a pretérmino y término:**
  - **Incluyendo el *estreptococo grupo B*: la duración del tratamiento depende del germen.**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 150.000 UI/kg/dosis cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 8 a 60 días:** 125.000 UI/kg/dosis cada seis o cada ocho horas.
  - **Otros patógenos susceptibles:**
    - **Edad posnatal (EPN) 0 a 7 días:** 50.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada ocho horas o cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 200.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada seis horas o cada ocho horas.

  Una dosis de 250.000 u/kg por día, dividida cada cuatro horas, resulta en concentraciones en el LCR de 0,8 µg/mL, sostenidas a través de las cuatro horas entre infusiones.

  En el caso de la sífilis congénita, en neonatos sintomáticos o con diagnóstico confirmado o presunto, se recomienda readministrar el curso total de terapia si se omite más de un día de tratamiento.

  En niños mayores a cuatro semanas de edad con sospecha de tener sífilis congénita o que presentan compromiso neurológico y en aquellos mayores de un año con sífilis congénita tardía, previamente no tratada, debe darse penicilina G potásica o sódica IV en una dosis de 200.000 a 300.000 u/kg por día (dada en 50.000 u/kg cada cuatro a seis horas), por 10 días. Algunos recomiendan que este régimen sea seguido por un régimen de penicilina G benzatínica IM (50.000 u/kg una vez por semana, por una a tres semanas).

  Dosis en edad ≥28 días: 150.000 UI a 300.000 UI/kg por día, divididos cada cuatro o cada seis horas.

  Dosis máxima diaria: 12 a 24 millones de UI en infecciones severas.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes, vía IV

- **Dosis usual en infecciones susceptibles:**

- **Infección de leve a moderada:** 100.000 UI a 150.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada seis horas. Dosis diaria máxima: 8 millones UI por día.

- **Infecciones severas:** 200.000 UI a 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro horas. Dosis diaria máxima: 24 millones UI por día.

- **Ántrax adquirido en la comunidad en infantes, niños y adolescentes:** 100.000 UI a 150.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro horas o cada seis horas.

- **Artritis gonocócica:**

  - **Infantes (>4 semanas a un año) y niños:** 100.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada seis horas, por siete a 10 días.

- **Mionecrosis por clostridio (gangrena gaseosa) en infantes, niños y adolescentes:** 250.000 UI a 400.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro horas o cada seis horas, con o sin clindamicina.

- **Difteria en infantes, niños y adolescentes:** 150.000 UI a 250.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada seis horas, por siete a 14 días.

- **Endocarditis bacteriana (tratamiento) en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Endocarditis enterocócica (válvula nativa o válvula prostética):** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas (dosis diaria máxima: 24 millones de unidades por día), con gentamicina, por cuatro a seis semanas.

  - **Estreptococo grupo *Viridans* y *Streptococcus bovis* (altamente susceptible a penicilina):**

    - **Válvula nativa:** 200.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por cuatro semanas o dos semanas si se da con gentamicina.

    - **Válvula prostética:** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por seis semanas, con dos a seis semanas de gentamicina.

  - **Endocarditis por mordedura de rata (fiebre de Haverhill o eritema artrítico epidémico) causado por la bacteria *Streptobacillus moniliformis***: 150.000 UI a 250.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro horas, por siete a 14 días. Dosis diaria máxima: 30 millones UI por día.

  - **Estreptococo grupo *Viridans* y *Streptococcus bovis* (relativamente resistente a penicilina):**

    - **Válvula nativa:** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por cuatro semanas con dos semanas de gentamicina.

    - **Válvula prostética:** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por seis semanas, con dos a seis semanas de gentamicina.

- **Enfermedad de Lyme en infantes, niños y adolescentes:** 200.000 UI a 400.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro horas. Dosis diaria máxima: 24 millones UI por día.

  En la enfermedad de Lyme, como una alternativa a la terapia con ceftriaxona IV o cefotaxima IV para el tratamiento de manifestaciones neurológicas, cardíacas y/o artríticas serias de la enfermedad de Lyme temprana o tardía, se recomienda el tratamiento con penicilina G IV, por 14 a 28 días. En el tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana con enfermedad neurológica aguda, manifestada por meningitis o radiculopatía, como una alternativa al tratamiento con ceftriaxona IV o cefotaxima IV,

los niños pueden recibir una dosis de penicilina G de 200.000 a 400.000 UI/kg por día (máximo 18 a 24 millones de unidades por día), en dosis divididas cada cuatro o cada seis horas, por 14 a 28 días.

Para el tratamiento de la carditis severa de la enfermedad de Lyme, manifestada por un bloqueo cardíaco AV grado III o un intervalo PR que excede de 0,3 segundos, los niños deben recibir 200.000 a 400.000 UI/kg por día de penicilina G IV (máximo 18 a 24 millones de unidades por día), en dosis divididas cada cuatro o cada seis horas, por 14 a 21 días.

- **Meningitis:** la dosis varía según el germen causante de la infección.
  - ***Streptococcus grupo B:***
    - **Infantes (>4 semanas a un año):** 450.000 UI a 500.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada seis horas.
  - ***Streptococcus pneumoniae* en infantes, niños y adolescentes:** 250.000 UI a 400.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas.
  - **Otros gérmenes susceptibles en infantes, niños y adolescentes:** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 24 millones de unidades.
- **Enfermedad meningocócica en infantes, niños y adolescentes:** 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 millones de unidades.
- **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes >3 meses y niños:**
  - ***Streptococcus grupo A* (moderado a severo)*:*** 100.000 UI a 200.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas.
  - ***Streptococcus pneumoniae* (moderado a severo, MICs a penicilina ≤2 µg/mL):** 200.000 UI a 250.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas o, alternativamente, a la dosis de 250.000 UI a 400.000 UI/kg por día, dividida cada cuatro o cada seis horas.
- **Sífilis:**
  - **Congénita:**
    - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños:** 200.000 UI a 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por 10 días.
  - **Neurosífilis (incluyendo sífilis ocular):**
    - **Infantes y niños:** 200.000 UI a 300.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro o cada seis horas, por 10 a 14 días. Dosis máxima: 24 millones de unidades por día.
    - **Adolescentes:** 3 a 4 millones UI cada cuatro horas o como una infusión continua por 10 a 14 días. Dosis máxima: 24 millones de unidades por día.
- **Tétano en infantes, niños y adolescentes:** 100.000 UI/kg por día, en dosis dividida cada cuatro a cada seis horas, por 10 a 14 días. Dosis máxima: 12 millones de unidades por día.
- **Infección necrotizante de piel y tejidos blandos debida a especies de *Clostridium* en infantes, niños y adolescentes:** 60.000 UI a 100.000 UI/kg por dosis, cada seis horas (240.000 a 400.000 UI/kg por día), en combinación con clindamicina. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

- **Infección estreptocócica de piel, incluyendo infección necrotizante de piel y tejidos blandos, en infantes, niños y adolescentes:** 60.000 UI a 100.000 UI/kg por dosis (dosis máxima por dosis: 4 millones UI; total por día: 16 millones UI) cada seis horas (240.000 a 400.000 UI/kg por día), en combinación con clindamicina. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes (>4 semanas a un año) y niños:**

  - **Paciente urémico con depuración de creatinina >10 mL/minuto:** administrar una dosis normal, seguida por el 50 % de la dosis normal cada cuatro a cada cinco horas.

  - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar una dosis normal, seguida por el 50 % de la dosis normal cada ocho a cada 10 horas.

    Dosis altas pueden causar neurotoxicidad con convulsiones.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la penicilina G sódica o potásica en el centro hospitalario.

Vía IV

- **Infección por *Actinomyces species:*** 10 a 20 millones de unidades por día, divididas cada cuatro a cada seis horas, por cuatro a seis semanas.

- **Infección por *Clostridium perfringens*:** 24 millones de unidades por día, divididas cada cuatro a cada seis horas, con clindamicina.

- **Infección por *Clostridium species*:**

  - **Dosis:** 20 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro a cada seis horas.

  - **Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos:** dos a cuatro millones de unidades cada cuatro a cada seis horas; usar en combinación con clindamicina. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

- **Infección por *Corynebacterium diphtheriae*:** dos a tres millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro a cada seis horas, por 10 a 12 días.

- **Infección por erisipelas:** uno a dos millones de unidades cada cuatro a cada seis horas.

- **Infección por *Erysipelothrix*:** dos a cuatro millones de unidades cada cuatro horas.

- **Infecciones en el espacio de la fascia:** dos a cuatro millones de unidades cada cuatro a cada seis horas, más metronidazol.

- **Infección por leptospirosis:** un millón y medio (1.5 millones) de unidades cada seis horas, por siete días.

- **Infección por *Listeria*:** 15 a 20 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro a cada seis horas, por dos semanas (meningitis) o por cuatro semanas (endocarditis).

- **Infección por enfermedad de Lyme (meningitis):** 20 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro horas a cada seis horas.

- **Neurosífilis:** 18 a 24 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro horas (o por infusión IV continua), por 10 a 14 días.

- **Infección por *Streptococcus*:**

  - **Absceso cerebral:** 18 a 24 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro horas, más metronidazol.

- **Endocarditis u osteomielitis:** tres a cuatro millones de unidades cada cuatro horas, por al menos cuatro semanas.

- **Infecciones necrotizantes en piel, incluyendo infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos:** dos a cuatro millones de unidades cada cuatro a cada seis horas; usar en combinación con clindamicina por infecciones necrotizantes. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

- **Shock tóxico:** 24 millones de unidades por día, en dosis divididas cada cuatro a cada seis horas, más clindamicina.

- **Infección por articulación protésica:**

  - ***Enterococcus spp.* (susceptible a penicilina), estreptococo (betahemolítico):** 20 a 24 millones de unidades por día en infusión continua, cada 24 horas o en dosis dividida cada cuatro horas, por cuatro a seis semanas. En el caso del ***Enterococcus spp.* (susceptible a penicilina)**, considerar la adición de un aminoglucósido.

  - ***Propionibacterium acnes*:** 20 millones de unidades por día en infusión continua, cada 24 horas o en dosis divididas cada cuatro horas, por cuatro a seis semanas.

- **Neumonía estreptocócica:** dos a tres millones de unidades cada cuatro horas.

- **Enfermedad de Whipple:** dos millones de unidades cada cuatro horas, por dos semanas, seguidas por trimetoprima/sulfametoxazol oral o doxiciclina, por un año. En la recaída o compromiso del SNC: cuatro millones de unidades cada cuatro horas, por cuatro semanas.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Pacientes urémicos con depuración de creatinina >10 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar una dosis normal, seguida del 50 % de la dosis normal cada cuatro a cada cinco horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar una dosis normal, seguida del 50 % de la dosis normal cada ocho a cada 10 horas.

Recomendaciones alternas

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina entre 10-50 mL/minuto:** administrar el 75 % de la dosis normal.

- **Depuración de creatinina menor a 10 mL/minuto:** administrar del 20 al 50 % de la dosis normal.
- **Hemodiálisis intermitente (administrar después de la hemodiálisis en el día de la diálisis; la dosis se asume sobre tres veces por semana):** administrar la dosis normal, seguida por un 25 a 50 % de la dosis normal cada cuatro a cada seis horas o un 50 a 100 % de la dosis normal cada ocho a cada 12 horas. En infecciones de leves a moderadas, administrar 0,5 a un millón de unidades cada cuatro a cada seis horas o uno a dos millones de unidades cada ocho a cada 12 horas. En el caso de la neurosífilis, la endocarditis o las infecciones serias: administrar hasta dos millones de unidades cada cuatro a cada seis horas; administrar después de la diálisis en los días de la diálisis o suplementos con 500.000 unidades después de la diálisis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	0,5 horas	0,5 a 4 millones UI IV cada 4 horas
Enfermedad renal terminal	6 a 20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	0,5 a 4 millones UI IV cada 4 horas
Dep cr 10 a 50	---	0,5 a 4 millones UI IV cada 8 horas
Dep cr <10	---	0,5 a 4 millones UI IV cada 12 horas
Hemodiálisis	---	0,5 a 4 millones UI IV cada 12 horas (dar una de las dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	0,5 a 4 millones UI IV cada 12 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis. Solo en pacientes con daño hepático y renal se requieren ajustes adicionales de dosis, según daño renal.

Precauciones

Realizar pruebas de función hepática, renal, cardíaca y hematológica, además de una determinación de electrolitos durante una terapia prolongada y a dosis altas.

Hacer la prueba de sensibilidad a la penicilina, y monitorear por signos y síntomas de anafilaxis.

En el adulto mayor no se requiere un ajuste en la dosis; sin embargo, es importante calcular la depuración de creatinina y ajustar la dosis en caso necesario.

Evitar la administración intraarterial o la inyección dentro o cerca de un nervio periférico mayor o vasos sanguíneos, ya que las inyecciones podrían causar daño neurovascular severo y/o permanente.

Usar con precaución en pacientes con daño renal (se requiere reducción de la dosis), daño concomitante renal y hepático (podrían requerirse ajustes adicionales de la dosis), desórdenes convulsivos preexistentes o con una historia de hipersensibilidad a cefalosporinas.

El uso prolongado podría conllevar a superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo diarrea asociada al *C. difficile* y colitis pseudomembranosa.

Se han reportado reacciones serias y ocasionalmente severas o fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes en tratamiento con penicilina, en especial con historia de hipersensibilidad a betalactámicos (incluyendo cefalosporinas) o con una historia de sensibilidad a múltiples alergenos. Usar con precaución en pacientes asmáticos.

Los neonatos podrían tener una depuración renal disminuida de penicilina, requiriendo de un ajuste de la dosis dependiendo de la edad.

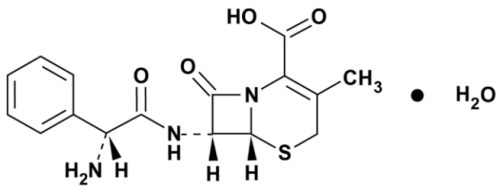
Valorar los niveles de sodio y potasio presentes en cada formulación respectiva.

Cefalexina

Cefalexina base 250 mg/5 mL (como cefalexina monohidrato). Polvo para suspensión oral. Envase de 60 mL. Con sabor agradable.

Cefalexina base 500 mg (como monohidrato). Tableta, cápsula.

Cefalexina base 500 mg (como hidrocloruro monohidrato). Tableta, cápsula.



Mecanismo de acción

La cefalexina es un agente bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. No es activa contra la mayoría de los aislados de *Enterobacter spp*., *Morganella morganii* y *Proteus vulgaris*. Tampoco tiene actividad contra *Pseudomonas spp*. o *Acinetobacter calcoaceticus*.

El *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina usualmente es resistente en forma cruzada a otros antibióticos betalactámicos.

En las infecciones del tracto respiratorio, la cefalexina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por aislados susceptibles de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.

En la otitis media, la cefalexina está indicada para el tratamiento causado por aislados susceptibles de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis*.

En las infecciones de la piel y estructuras de la piel, la cefalexina está indicada en aislados susceptibles de las bacterias grampositivas: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

En las infecciones óseas, la cefalexina está indicada en aislados susceptibles de *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis*.

En las infecciones del tracto genitourinario, incluyendo prostatitis aguda, la cefalexina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por aislados susceptibles de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

Embarazo: categoría B.

La cefalexina cruza la placenta y produce concentraciones terapéuticas en la circulación fetal y el líquido amniótico.

Las concentraciones pico en pacientes embarazadas son similares a las de mujeres no embarazadas.

Una labor prolongada podría disminuir la absorción oral.

Lactancia materna

La cefalexina se excreta en la leche materna.

Se ha reportado diarrea en infantes siendo amamantados. En general, los antibióticos que están presentes en la leche materna podrían causar una modificación de la flora intestinal no relacionada a la dosis. Es importante monitorear a los infantes por trastornos GI.

Farmacocinética

La absorción de la cefalexina es rápida (90 %). En niños menores está retardada y en neonatos podría estar disminuida hasta en un 50 %.

La cefalexina es ampliamente distribuida en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo la vesícula, el hígado, los riñones, los huesos, el esputo, la bilis y el líquido pleural y sinovial. En el LCR su penetración es pobre.

La cefalexina es ácido estable y puede darse con o sin comidas.

Dosis de 250 mg, 500 mg y 1 g de cefalexina generan niveles séricos pico promedio de 9, 18 y 32 µg/mL, respectivamente, los cuales se obtienen en una hora. Los niveles séricos fueron detectados seis horas después de la administración (a un nivel de detección de 0,2 µg/mL).

La cefalexina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 6 a 15 %.

La cefalexina se excreta en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. En estudios realizados se observó que cerca del 90 % de la cefalexina fue excretada en la orina como droga sin cambio en un período de ocho horas. Durante este período, las concentraciones pico urinarias en dosis de 250 mg, 500 mg y 1 g fueron de alrededor de 1.000, 2.200 y 5.000 µg/mL, respectivamente.

La vida media de eliminación en neonatos es de cinco horas, en niños de 3 a 12 meses es de 2,5 horas y en adultos es de 30 minutos a 1,2 horas (prolongada en daño renal).

Administración

Preferiblemente, dar la cefalexina sin alimentos, dos horas antes de las comidas o una hora después de estas. Tomar siempre a la misma hora.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefalexina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis se expresa en términos de la base.

- **Dosis en neonatos vía oral:**

  Esquema de dosificación de la cefalexina en neonatos con infecciones susceptibles:

  - **Neonatos <7 días de edad:** 25 mg/kg (máximo 125 mg) cada 12 horas.
  - **Neonatos entre 7 y 21 días de edad:** 25 mg/kg (máximo 125 mg) cada ocho horas.
  - **Neonatos de 21 a 28 días de edad:** 25 mg/kg (máximo 125 mg) cada seis horas.

- **Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños, vía oral:**

  > **Dosis en edad ≥28 días:** 25 a 100 mg/kg por 24 horas, divididos cada seis horas.
  >
  > **Dosis máxima diaria:** 4 g.

  - **En infecciones susceptibles:**
    - **Infecciones de leves a moderadas:** 25 a 50 mg/kg por día, divididos cada seis o cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 2.000 mg por día.
    - **Infecciones severas:** 75 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 4.000 mg por día.
  - **Otitis media aguda en niños:** 75 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas
  - **Faringitis y tonsilitis (estreptococo del grupo A):** la dosis usual para el tratamiento de la faringitis estreptocócica es de 25 a 50 mg/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas o cada seis horas, por al menos 10 días. Dosis máxima: 500 mg por dosis. En caso de que la dosis calculada sea mayor a 500 mg por dosis, no se recomienda usar la frecuencia de administración cada 12 horas; valorar la frecuencia de administración cada seis horas.
  - **Impétigo (estafilococo o estreptococo):** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis dividida cada seis o cada ocho horas, por 7-10 días. Dosis máxima: 250 mg por dosis.
  - **Infecciones de la piel y estructuras de la piel:** 25 a 50 mg/kg por día, en dosis dividida cada 12 horas por 7-10 días. Dosis máxima: 500 mg por dosis. En caso de que la dosis calculada sea mayor a 500 mg por dosis, no se recomienda usar la frecuencia de administración cada 12 horas; valorar la frecuencia de administración cada seis horas. En infecciones por estreptococo β-hemolítico se recomienda una duración de 10 días.
  - **Infecciones del tracto urinario no complicadas, en infantes y niños hasta dos años:** en pacientes febriles, 50 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por 7-14 días.
  - **Prevención de la endocarditis bacteriana:** 50 mg/kg administrados 30 a 60 minutos previo al procedimiento. Dosis máxima: 2.000 mg por dosis.

- **Dosis en adolescentes <15 años:** 25 a 100 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas (máximo: 4 g por día).

- **Dosis en adolescentes ≥15 años:** 250 a 1.000 mg cada seis horas (máximo: 4 g por día).

Dosificación en daño renal

- **Depuración de creatinina de 10 a 40 mL/min:** administrar la dosis cada ocho a cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina menor a 10 mL/min:** administrar la dosis cada 12 a cada 24 horas.

Ajuste de la dosis en daño renal

El ajuste en la dosis oral renal se basa en la dosis de 25 a 50 mg/kg por día, dividida cada seis horas. El esquema es el siguiente:

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste en la dosis.
- **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 5 a 10 mg/kg por dosis cada 12 horas (dosis máxima: 500 mg por dosis).
- **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** 5 a 10 mg/kg por dosis cada ocho horas (dosis máxima: 500 mg por dosis).
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** 5 a 10 mg/kg por dosis cada 24 horas (dosis máxima: 500 mg por dosis).
- **Hemodiálisis intermitente:** 5 a 10 mg/kg por dosis cada 24 horas después de la diálisis (dosis máxima: 500 mg por dosis).
- **Diálisis peritoneal:** 5 a 10 mg/kg por dosis cada 24 horas (dosis máxima: 500 mg por dosis).

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefalexina en el centro hospitalario.

La dosis se expresa en términos de la base.

Vía oral:

- **Rango de dosis:** 250 mg a 1 g cada seis horas (dosis máxima diaria: 4 g).

- **Celulitis y mastitis:** 500 mg cada seis horas.

- **Forunculosis/abscesos en piel:** 250 mg cada seis horas.

- **Impétigo:** 250 mg cada seis horas; continuar por siete días, dependiendo de la respuesta clínica.

- **Profilaxis contra endocarditis infecciosa (procedimiento dental, oral o respiratorio):** tomar 2 g 30 a 60 minutos previos al procedimiento. Se recomienda profilaxis únicamente en pacientes que serán sometidos a un procedimiento invasivo y en quienes la condición cardíaca de fondo podría predisponer a un mayor riesgo de resultados adversos.

- **Profilaxis en pacientes con reemplazo total de una articulación y que están experimentando un procedimiento dental que produce bacteremia:** 2 g una hora antes del procedimiento.

- **Infección en la prótesis de la articulación, supresión antimicrobiana oral crónica:**

- ***Propionibacterium spp.*** **(alternativo a penicilina o a amoxicilina):** 500 mg cada seis a cada ocho horas.

- ***Staphylococcus*** **susceptible a oxacilina (preferido):** 500 mg cada seis a cada ocho horas.

- ***Streptococci betahemolítico*** **(alternativo a penicilina o a amoxicilina):** 500 mg cada seis a cada ocho horas.

- **Infecciones de la piel y estructuras de la piel:** 500 mg cada 12 horas o cada seis horas.

- **Faringitis estreptocócica:** 500 mg cada 12 horas. Se recomienda como un antibiótico alternativo en pacientes con faringitis por estreptococos del grupo A alérgicos a la penicilina (evitar su uso en pacientes con hipersensibilidad tipo I a la penicilina), con una duración de 10 días.

- **Cistitis no complicada:** 500 mg cada 12 horas, por 7-14 días.

- **Infecciones estreptocócicas de la piel:** 500 mg cada seis horas.

- **Infección en el sitio quirúrgico (tronco o extremidad lejano de la axila o perineo):** 500 mg cada seis horas.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina de 10 a 50 mL/minuto:** 500 mg cada ocho a cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina menor a 10 mL/minuto:** 250 a 500 mg cada 12 a cada 24 horas.
- **Hemodiálisis:** 250 mg cada 12 a cada 24 horas; es moderadamente dializable (20 a 50 %). Dar la dosis después de cada sesión de diálisis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1 hora	500 mg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	500 mg cada 6 horas
Dep cr 10 a 50	---	500 mg cada 12 horas
Dep cr <10	---	250 mg cada 12 horas
Hemodiálisis	---	250 mg cada 12 horas (dar una de la dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	500 mg cada 12 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis

Precauciones

Se han reportado reacciones alérgicas (como brotes, urticaria, angioedema, anafilaxis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de la cefalexina.

Usar con precaución en pacientes con historia de desórdenes convulsivos; altos niveles, en particular en presencia de daño renal, podrían aumentar el riesgo de convulsiones. Modificar la dosis en pacientes con daño renal severo.

Usar también con precaución en pacientes con historia de alergia a la penicilina, en especial, reacciones mediadas por la IgE (por ejemplo, anafilaxis, urticaria).

Se ha reportado prueba de Coombs directa positiva y hemólisis intravascular aguda.

En caso de presentarse anemia durante o después del tratamiento, suspender su uso, por anemia hemolítica inducida por la cefalexina.

El uso prolongado de cefalexina podría conllevar a superinfección bacteriana o fúngica, incluyendo diarrea asociada con el *C. difficile* y colitis pseudomembranosa.

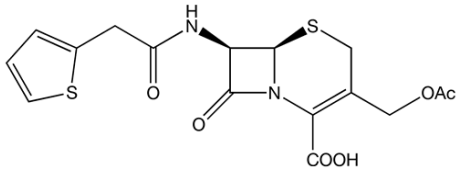
Podría asociarse con un incremento del INR, en especial en pacientes con deficiencia nutricional, con tratamiento prolongado o con enfermedad renal o hepática.

Cefalotina

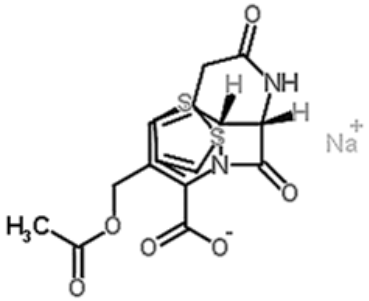
Cefalotina base 1 g (como cefalotina sódica). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

El diluente es agua estéril para inyección.

Cefalotina



Cefalotina sódica



Mecanismo de acción

La acción bactericida *in vitro* de la cefalotina se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Embarazo: categoría B.

No se han hecho estudios apropiados bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en el humano, este medicamento se debe usar durante el embarazo solo cuando claramente se le necesita.

Lactancia materna

La administración de cefalotina a una mujer en periodo de lactancia debe hacerse con precaución.

Al igual que la mayoría de las cefalosporinas de las que se tienen datos, se excreta en leche materna en muy pequeña cantidad, clínicamente insignificante.

Las cefalosporinas son muy utilizadas en pediatría con muy buena tolerancia, incluso desde el periodo neonatal, por lo que es muy improbable que, en pequeñas cantidades a través de la leche, puedan causar problemas al lactante.

Se debe tener en cuenta la posible negatividad de cultivos en lactantes febriles cuyas madres toman antibióticos, así como la posibilidad de gastroenteritis por alteración de la flora intestinal.

Farmacocinética

La cefalotina sódica es un antibiótico de amplio espectro para administración por vía parenteral. Después de la administración intramuscular de una dosis de 500 mg a voluntarios normales, el promedio de la concentración antibiótica máxima en el suero sanguíneo fue de 10 mg/mL a la media hora; con una dosis de 1 g, el promedio fue de unos 20 mg/mL. Después de la administración de una dosis única de 1 g de cefalotina por vía intravenosa, las concentraciones sanguíneas han sido de aproximadamente 30 mg/mL a los 15 minutos.

Dichas concentraciones han variado de 3 a 12 mg/mL a la hora de haber administrado el antibiótico y han disminuido a las cuatro horas a aproximadamente 1 mg/mL. Con la venoclisis continua, a razón de 500 mg/hora, se han obtenido concentraciones de 14 a 20 mg/mL de suero sanguíneo. Las dosis de 2 g administradas por vía intravenosa en el curso de 30 minutos han producido concentraciones séricas de 80 a 100 mg/mL a la media hora de haber administrado la venoclisis; las concentraciones variaron de 10 a 40 mg/mL a la hora y de 3 a 6 mg/mL a las dos horas y después de cinco horas no eran medibles.

Los riñones excretan el 60-70 % de una dosis intramuscular durante las seis primeras horas, lo cual redunda en altas concentraciones urinarias; por ejemplo, 800 mg/mL de orina después de 500 mg, y 2.500 mg/mL después de administrar 1 g. El probenecid retarda la excreción por los túbulos renales y aumenta casi al doble las concentraciones máximas del antibiótico en el suero sanguíneo.

Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo han variado de 0,4 a 1,4 mg/mL en un niño y de 0,15 a 5 mg/mL en adultos con procesos inflamatorios de las meninges. El antibiótico pasa fácilmente a otros líquidos del organismo, como los líquidos pleural, sinovial y ascítico.

Los exámenes del líquido amniótico y de la sangre del cordón umbilical muestran que la cefalotina pasa rápidamente a través de la placenta.

Después de dosis intramusculares únicas de 1 g de cefalotina, las concentraciones maternas máximas se alcanzaron entre 31 y 45 minutos después de la inyección. Las concentraciones máximas en los lactantes

ocurrieron alrededor de 15 minutos después. Todas las concentraciones plasmáticas en los lactantes estuvieron muy por debajo de las de las madres. Las concentraciones obtenidas en el humor acuoso han sido en promedio de 0,5 mg/mL a los 30 minutos de haber administrado una dosis única de 1 g por vía intravenosa. Se han hallado cantidades de dicho antibiótico en la bilis.

Farmacodinamia

La cefalotina es eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles a los microorganismos que se indican a continuación. El tratamiento puede iniciarse antes de recibir los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

- Infecciones del aparato respiratorio causadas por *Diplococcus pneumoniae*, estafilococos (productores o no de penicilinasa), estreptococos betahemolíticos del grupo A, *Klebsiella* y *Haemophilus influenzae*.
- Infecciones de la piel, tejido subcutáneo y peritonitis causadas por estafilococos (productores o no de penicilinasa), estreptococos betahemolíticos del grupo A, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*.
- Infecciones del aparato genitourinario causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*.

La administración de cefalotina como medida profiláctica antes, durante y después de las intervenciones quirúrgicas reduce significativamente la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en sitios contaminados o que se puedan contaminar. La administración profiláctica de esta especialidad también puede ser eficaz en pacientes quirúrgicos con disminución de las defensas orgánicas o en quienes una infección postoperatoria presentaría un riesgo serio.

En general, los mejores resultados se observan cuando se administra antes del procedimiento quirúrgico, ya que el antibiótico está presente en los tejidos antes de que ocurra la contaminación bacteriana.

La administración postoperatoria de cefalotina debe suspenderse después de uno o dos días, a menos que el paciente presente signos de infección, caso en el cual se deben efectuar cultivos e instituir el tratamiento apropiado. La administración de cursos más prolongados de antibioterapia preventiva puede considerarse necesaria cuando los procedimientos quirúrgicos incluyen la implantación de prótesis.

Administración

La cefalotina sódica se administra vía IV, intraperitoneal o IM profunda. Sin embargo, la administración intramuscular es muy dolorosa y raramente se utiliza.

Con frecuencia se presenta tromboflebitis en pacientes que reciben cefalotina IV en dosis mayores a 6 g al día, por más de tres días. El riesgo de tromboflebitis podría ser reducido alternando las venas y usando agujas IV pequeñas en venas grandes.

La concentración máxima permitida para la administración IV directa o en infusión debe ser menor o igual a 100 mg/mL.

En caso de administrarse vía IV directa, debe aplicarse en un período de tres a cinco minutos o lentamente en la vía de un fluido de infusión IV compatible.

La aplicación de la droga vía infusión IV intermitente debe hacerse en un período de 10 a 60 minutos.

Si se aplica la infusión IV intermitente vía un equipo de infusión Y, debe detenerse la otra infusión mientras se pasa la cefalotina por esta vía.

La inyección IM de la droga debe ser aplicada profundamente en una masa muscular grande, para minimizar el dolor y la induración.

En los procedimientos de diálisis peritoneal se ha agregado la cefalotina a fluidos de diálisis en concentraciones de hasta 6 mg/dL (6 mg/100 mL) e instiladas en el espacio peritoneal durante el procedimiento de diálisis (16 a 30 horas). Se ha utilizado la administración intraperitoneal de 1 a 40 mg de cefalotina por mililitro en suero fisiológico (0,1 a 4 %) en el tratamiento de la peritonitis o de cavidades peritoneales contaminadas.

Debe considerarse la dosis total diaria de la cefalotina cuando se da la droga conjuntamente por vía intraperitoneal e IV, ya que se ha reportado que hasta un 44 % de la dosis entra en el torrente sanguíneo siguiente a la administración intraperitoneal.

Dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefalotina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis se expresa en términos de la base.

- **Dosis en neonatos de 0 a 7 días de edad, vía IV:**
  - **Pesan menos de 2.000 g:** 40 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
  - **Pesan ≥2.000 g:** 60 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
- **Dosis en neonatos mayores a 7 días de edad, vía IV:**
  - **Pesan menos de 2.000 g:** 40 a 60 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada 12 horas.
  - **Pesan ≥2.000 g:** 80 mg/kg por día, divididos cada seis horas.
- **Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños, vía IV:** 80 a 160 mg/kg por día, divididos cada cuatro horas o cada seis horas.

> La dosis debe ser proporcionalmente menor, de acuerdo con la edad, el peso del paciente y la gravedad de la infección.
>
> La administración diaria de 100 mg/kg (80 a 160 mg por kg) en dosis fraccionadas ha sido eficaz para el tratamiento de la mayoría de las infecciones susceptibles a la cefalotina.
>
> En el uso profiláctico para prevenir infección postoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, se recomienda administrar 2 g por vía intravenosa inmediatamente antes de la operación, 2 g durante esta, dependiendo de la duración del acto quirúrgico, y 2 g cada seis horas durante uno o dos días en el postoperatorio.

Dosis en daño renal

Tener precaución en pacientes con daño renal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefalotina en el centro hospitalario.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis se expresa en términos de la base.

- **Dosis vía IV:** 500 mg a 1 g cada cuatro a cada seis horas. En infecciones graves: 500 mg a 1 g cada cuatro horas.

- **Profilaxis quirúrgica vía IV:** 1 a 2 g 30 a 60 minutos antes de la intervención; después, 1 a 2 g durante la intervención; y 1 a 2 g cada seis horas durante un mínimo de 24 horas tras la intervención.

Dosis en daño renal

Tener precaución en pacientes con daño renal.

Cuando se observa una disminución de la función renal, puede administrarse una dosis inicial de 1 a 2 g por vía intravenosa. La continuación del régimen posológico depende del grado de insuficiencia renal, la gravedad de la infección y la susceptibilidad del microorganismo patógeno. Las dosis máximas deben basarse en las siguientes recomendaciones en pacientes adultos:

- **Depuración de creatinina de 80 a 50 mL/minuto:** 2 g cada seis horas.
- **Depuración de creatinina de 50 a 25 mL/minuto:** 1,5 g cada seis horas.
- **Depuración de creatinina de 25 a 10 mL/minuto:** 1 g cada seis horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** 500 mg cada seis horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Utilizar con precaución en caso de sensibilidad a antibióticos β-lactámicos (evitar si existen antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata) y en insuficiencia renal.

Antes de instituir el tratamiento se debe interrogar al paciente para determinar si en alguna ocasión ha experimentado reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas y a las penicilinas. Los derivados de la cefalosporina C deben ser administrados con cautela a los pacientes hipersensibles a la penicilina. Existe cierta evidencia de alergia parcial cruzada entre penicilinas y cefalosporinas.

Algunos pacientes han experimentado reacciones graves (incluso anafilaxis a ambos medicamentos). Por tanto, los antibióticos, incluyendo la cefalotina, se deben administrar con cautela y únicamente cuando sea necesario en pacientes con antecedentes de alguna forma de alergia, en especial a los medicamentos.

No se ha establecido la inocuidad de la cefalotina durante el embarazo.

Este fármaco contiene 58 mg de sodio (2,6 mEq de ion sódico) por gramo de cefalotina sódica, lo cual debe ser tomado en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

La administración por venoclisis de cefalotina en dosis mayores a 6 g al día durante más de tres días puede producir tromboflebitis y se deberá cambiar de vena. La incidencia de tromboflebitis se puede reducir mediante la adición de 10 a 25 mg de hidrocortisona a las soluciones intravenosas que contienen 4 a 6 g de cefalotina. Se prefiere el uso de agujas hipodérmicas muy delgadas para la administración intravenosa en las venas más grandes.

El uso prolongado de cefalotina podría conllevar a hiperproliferación de microorganismos no susceptibles a su acción, por lo cual es esencial observar cuidadosamente al paciente. Si durante el tratamiento con la cefalotina se presenta una infección sobreagregada, se deberán tomar las medidas adecuadas.

Los antibióticos de amplio espectro deben recetarse con cautela en los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Se han observado erupciones cutáneas maculopapulares, reacciones semejantes a la enfermedad del suero, urticaria y anafilaxis.

Se ha informado de eosinofilia y fiebre medicamentosa asociadas con otras reacciones alérgicas. Estas reacciones se presentan más a menudo en los pacientes con antecedentes de alergia, particularmente a la penicilina.

Hay informes de neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica.

Se ha observado un aumento en el nitrógeno ureico sanguíneo y una disminución en la depuración de creatinina, en especial en los pacientes que previamente han presentado insuficiencia renal.

Es difícil evaluar la acción de la cefalotina sódica en presencia de insuficiencia renal, ya que generalmente hay otros factores presentes que predisponen a una azotemia prerrenal o insuficiencia renal aguda.

Se ha informado de dolor, induración, sensibilidad y elevación de la temperatura después de repetidas inyecciones intramusculares.

Se ha presentado tromboflebitis, pero esta suele ocurrir con la administración por venoclisis de dosis de cefalotina que exceden de 6 g al día durante más de tres días.

Pueden presentarse síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento con la cefalotina.

Aunque raros, ha habido informes de diarrea, náuseas y vómitos.

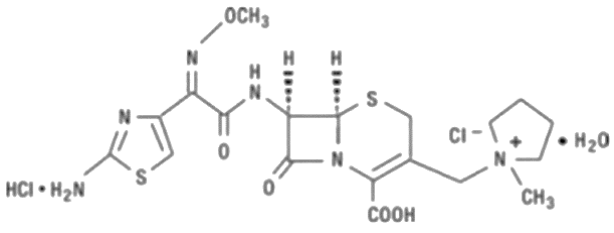
Cefepima

Cefepima 0,5 g (como hidrocloruro y monohidrato). Polvo para inyección. Frasco ampolla.

Cefepima 1 g (como hidrocloruro y monohidrato). Polvo para inyección. Frasco ampolla.

Cefepima 2 g (como hidrocloruro). Polvo para inyección. Frasco ampolla.

Contiene además una concentración aproximada de 707 mg de L-arginina por gramo de cefepima. La solución reconstituida tiene un pH en un rango de 4 a 6.



Mecanismo de acción

La cefepima es un antibiótico bactericida. Inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

Farmacodinamia

La cefepima ha mostrado ser activa contra la mayoría de los aislados de las siguientes bacterias:

Bacterias gramnegativas:

- *Enterobacter spp.*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter koseri (Citrobacter diversus)*
- *Citrobacter freundii*
- *Serratia marcescens*

Bacterias grampositivas:

- *Staphylococcus aureus* (únicamente aislados susceptibles a meticilina)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Viridans group streptococci*

La mayoría de los aislados de enterococos, como el *Enterococcus faecalis* y el estafilococo resistente a meticilina, son resistentes a la cefepima.

La cefepima es inactiva contra muchos de los aislados de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Este medicamento es altamente resistente a la hidrólisis provocada por la mayoría de las betalactamasas. Tiene una afinidad reducida por las betalactamasas cromosómicas y muestra una rápida penetración en las células de bacterias gramnegativas.

La resistencia de la cefepima a las bacterias puede depender de uno o varios mecanismos:

- Hidrólisis de las betalactamasas. La cefepima es estable frente a la mayoría de las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas, pero puede ser hidrolizada por ciertas betalactamasas de amplio espectro que están presentes sobre todo en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como por enzimas cromosómicas.

- Afinidad reducida de las proteínas ligadoras de penicilina (PLP) a la cefepima.

- Resistencia desarrollada a *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos provocada por mutación de las PLP.

- Resistencia de estafilococos a meticilina causada por la producción de PLP adicionales con afinidad reducida a cefepima.

- Membrana exterior no penetrable.
- Bombas de expulsión activa de fármaco.

Podría existir simultáneamente más de un mecanismo de resistencia en cada pared celular.

En función de los mecanismos presentes, podría existir resistencia cruzada a varios o a todos los demás betalactámicos y/u otros antibióticos.

Durante el tratamiento se podría desarrollar resistencia a las siguientes especies: *Citrobacter, Morganella*, *Pseudomonas* (especialmente *aeruginosa*) *y Serratia.*

Embarazo: categoría B.

La cefepima atraviesa la placenta.

Lactancia materna

Pequeñas cantidades de cefepima se excretan en la leche materna a una concentración de 0,5 µg/mL. Un infante siendo amamantado y consumiendo aproximadamente 1 litro de leche materna por día pudiera recibir alrededor de 0,5 mg de cefepima por día.

Efectos no relacionados a la dosis podrían incluir una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

La farmacocinética de cefepima es lineal en el rango de dosis de 250 mg a 2 g.

La absorción de cefepima vía IM es rápida. Se distribuye de manera homogénea en los líquidos y los tejidos corporales, incluyendo la mucosa bronquial.

La cefepima atraviesa la barrera hematoencefálica inflamada.

El V_d es el siguiente:

- En neonatos con edad posnatal <30 semanas: 0,51 L/kg.
- En neonatos con edad posnatal >30 semanas: 0,39 L/kg.
- En infantes y niños de 2 meses a 11 años: 0,3 L/kg.
- En adultos: 18 L; 0,26 L/kg.

El V_{dss} es de 16 a 20 L.

La cefepima penetra dentro del líquido a concentraciones aproximadas al 80 % de las concentraciones séricas y dentro de la mucosa bronquial a concentraciones aproximadas al 60 % de las concentraciones plasmáticas.

Se une a las proteínas en plasma en aproximadamente el 20 % y es independiente de su concentración en sangre.

Su metabolismo hepático es mínimo. Es metabolizada a N-metilpirrolidina, convirtiéndose rápidamente en N-óxido N-metilpirrolidina.

La vida media de eliminación promedio es de 1,7 a 2,3 horas. En neonatos es de cuatro a cinco horas; en infantes y niños de dos meses a seis años es de 1,77 a 1,96 horas; en adultos es de dos horas; en pacientes en hemodiálisis es de 13,5 horas; y en pacientes en diálisis peritoneal continua es de 19 horas.

El tiempo para alcanzar la concentración sérica pico vía IM es de una a dos horas, y por vía IV es de 30 minutos. La depuración corporal total es de 112 a 128 mL/min en voluntarios sanos.

La excreción urinaria es del 85 % como droga sin cambio. Menos del 1 % de la dosis administrada de cefepima es recuperada en la orina como N-metilpirrolidina, el 6,8 % como N-óxido N-metilpirrolidina y el 2,5 % como un epímero de cefepima.

Debido a que la excreción renal es una vía de eliminación significativa, los pacientes con disfunción renal y los pacientes en hemodiálisis requieren un ajuste de la dosis.

Preparación

Reconstitución

Al frasco ampolla que contiene el polvo se le añade el agua estéril para inyección como diluente.

Frasco ampolla con cefepima	Volumen de agua estéril para inyección para la reconstitución del polvo	Concentración obtenida
0,5 g	5 mL	100 mg/mL
1 g	10 mL	100 mg/mL
2 g	10 mL	160 mg/mL (aumenta a un volumen de 12,5 mL)

La solución reconstituida se diluye en suero fisiológico o suero glucosado al 5 %, a una concentración final entre 1 y 40 mg/mL.

Preparar una solución en suero fisiológico del reconstituido a partir de la presentación de 1 g de cefepima, para obtener una concentración final de 20 mg/mL de cefepima:

$$10 \text{ mL} \times 100 \text{ mg/mL} = \text{volumen} \times 20 \text{ mg/mL}$$

Volumen = 50 mililitros (extraer la solución reconstituida del frasco ampolla y llevar hasta 50 mL de suero fisiológico).

Estabilidad

El frasco ampolla con el polvo se debe mantener almacenado a temperatura ambiente controlada de 15 a 25 °C y protegido de la luz.

Las soluciones diluidas en suero fisiológico o suero glucosado al 5 % se deben mantener a temperatura ambiente controlada (15 a 25 °C) o por siete días en refrigeración (2 a 8°C).

Administración

La solución diluida en suero fisiológico o suero glucosado al 5 % se administra vía infusión IV, a pasar en un período de 30 minutos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefepima en el centro hospitalario.

- **Dosis en neonatos, vía IV (meningitis e infecciones por *Pseudomonas*):**
  - **Peso corporal <1 kg:**
    - **Edad posnatal 0 a 14 días:** 50 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal >14 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.
  - **Peso corporal 1 a 2 kg:**
    - **Edad posnatal >7 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.
  - **Peso corporal >2 kg:** 50 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal 0 a 30 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.

Otro esquema de dosificación en neonatos:

- **Dosis en neonatos con edad cronológica ≤28 días, vía IV:**
  - **Peso corporal ≤2 kg:**
    - **0 a 7 días:** 30 mg/kg cada 12 horas.
    - **8 a 28 días:** 30 mg/kg cada 12 horas.
  - **Peso corporal >2 kg:**
    - **0 a 7 días:** 50 mg/kg cada 12 horas.
    - **8 a 28 días:** 50 mg/kg cada 12 horas.
- **Dosis en neonatos con edad cronológica 29 a 60 días, vía IV:** 50 mg/kg cada ocho horas.
- **Dosis en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Dosis general vía IV en:**
    - **Infección de leve a moderada:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada 12 horas.
    - **Infección severa:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada ocho o cada 12 horas.
  - **Fibrosis quística, exacerbación pulmonar, vía IV:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada ocho horas. En pacientes con aislados más resistentes de pseudomonas (MIC ≥16 mg/mL) se podría requerir una dosis de 50 mg/kg cada seis horas.
  - **Endocarditis, válvula protésica, tratamiento dentro de un año de reemplazo (en niños y adolescentes), vía IV:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada ocho o cada 12 horas, por seis semanas, en combinación con vancomicina y rifampicina, más gentamicina por las primeras dos semanas.

- **Infección intraabdominal complicada (infantes, niños y adolescentes), vía IV:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada 12 horas, por siete días, en combinación con metronidazol.

- **Meningitis (infantes y niños), vía IV:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada ocho horas.

- **Peritonitis (diálisis peritoneal):**

  - **Vía intraperitoneal intermitente:** 15 mg/kg cada 24 horas, dentro del reservorio.

  - **Vía intraperitoneal continua:**

    - **Dosis de carga:** 500 mg por litro de dializado.

    - **Dosis de mantenimiento:** 125 mg por litro.

- **Neumonía de moderada a severa (infantes ≥2 meses, niños y adolescentes), vía IV:**

  - **Debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada ocho horas, por 10 días.

  - **No debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada 12 horas, por 10 días.

- **Infecciones en la piel (infantes ≥2 meses a un año, niños y adolescentes), vía IV:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada 12 horas, por 10 días.

- **Infección en el tracto urinario (complicada y no complicada) (infantes ≥2 meses, niños y adolescentes), vía IV:**

  - **Infección de leve a moderada:** 50 mg/kg (máximo 1 g por dosis) cada 12 horas, por siete a 10 días.

  - **Infección severa:** 50 mg/kg (máximo 2 g por dosis) cada 12 horas, por 10 días.

- **En neutropenia febril en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 mg/kg cada ocho horas (dosis máxima: 2.000 mg por dosis, 6 g por día).

Ajuste de la dosis en daño renal

En infantes ≥2 meses a un año, niños y adolescentes (con base a la dosis de 50 mg/kg cada ocho o cada 12 horas):

- **VFG >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **VFG 10 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** 50 mg/kg cada 24 horas.
- **VFG <10 mL/minuto/1,73 m^2:** 50 mg/kg cada 48 horas.
- **Hemodiálisis intermitente:** 50 mg/kg cada 24 horas.
- **Diálisis peritoneal:** 50 mg/kg cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefepima en el centro hospitalario.

Dosis vía IV:

- **Neutropenia febril:** 2 g cada ocho horas.
- **Infecciones intrabdominales complicadas, severas, en combinación con metronidazol:**
  - **Debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 2 g cada ocho horas, por siete a 10 días.
  - **No debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 2 g cada ocho o cada 12 horas, por siete a 10 días.
- **Neumonía:**
  - **Debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 2 g cada ocho horas, por 10 días.
  - **No debida a *Pseudomonas aeruginosa*:** 1 a 2 g cada ocho o cada 12 horas, por 10 días.
- **Infecciones en la piel no complicadas (moderadas a severas):** 2 g cada 12 horas, por 10 días.
- **Infecciones en el tracto urinario complicadas y no complicadas (moderadas a severas):**
  - **Leve a moderada:** 0,5 a 1 g cada 12 horas, por siete días.
  - **Severa:** 2 g cada 12 horas, por 10 días.
- **Meningitis bacteriana:** 2 g cada ocho horas (la duración del tratamiento depende de la bacteria susceptible a la cefepima).
- **Infección en articulación prostética debida a *Enterobacter spp.* o a *Pseudomonas aeruginosa*:** 2 g cada 12 horas, por cuatro a seis semanas (cuando la bacteria es *Pseudomonas aeruginosa* se debe considerar la adición de un aminoglucósido).

Ajuste de la dosis en daño renal

Esquema de dosis en adultos con depuración de creatinina ≤60 mL/min				
	Esquema de dosis de mantenimiento			
Depuración de creatinina >60 mL/min	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
Depuración de creatinina 30 a 60 mL/min	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
Depuración de creatinina 11 a 29 mL/min	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas

Esquema de dosis en adultos con depuración de creatinina ≤60 mL/min				
	Esquema de dosis de mantenimiento			
Depuración de creatinina <11 mL/min	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis (la cefepima debe administrarse siguiente a la hemodiálisis), a la misma hora cada día	1 g en el día 1, luego 500 mg cada 24 horas en adelante	1 g en el día 1, luego 500 mg cada 24 horas en adelante	1 g en el día 1, luego 500 mg cada 24 horas en adelante	1 g cada 24 horas

En pacientes sometidos a hemodiálisis, al principio de la diálisis, en una diálisis de tres horas, se eliminará aproximadamente el 68 % de la cantidad total de cefepima presente en el organismo.

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua, la cefepima podría administrarse a las mismas dosis que las recomendadas para los pacientes con función renal normal; es decir, 500 mg, 1 g o 2 g, dependiendo de la gravedad de la infección, pero con un intervalo de 48 horas entre dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Se ha observado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo a la cefepima; su gravedad varía desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa potencialmente mortal. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes con diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica precisa, como los casos de DACD que se han notificado hasta dos meses después de la administración de antibióticos. Si se sospecha o se confirma DACD, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento continuado con antibióticos que no vayan dirigidos contra *C. difficile*.

Los antibióticos deben ser administrados con precaución en pacientes que han demostrado alguna forma de alergia, en particular a medicamentos. Si se presenta una reacción alérgica a la cefepima, se debe interrumpir el medicamento y aplicar el tratamiento apropiado.

Al igual que otros antibióticos, el uso de cefepima puede conllevar al desarrollo de microorganismos resistentes. Si durante el tratamiento aparece superinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

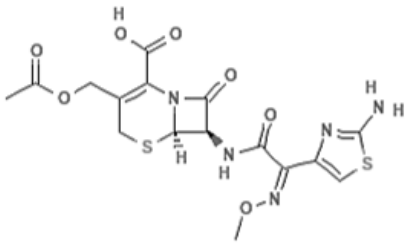
Se sabe que la cefepima es sustancialmente excretada por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal deteriorada, en estas personas se debe tener cuidado al momento de seleccionar la dosis y debe monitorizarse la función renal. En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal que recibieron la dosis habitual de cefepima se han presentado eventos adversos graves, tales como encefalopatía reversible (pérdida de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonías y convulsiones (incluyendo condiciones no epilépticas), así como insuficiencia renal.

Cefotaxima

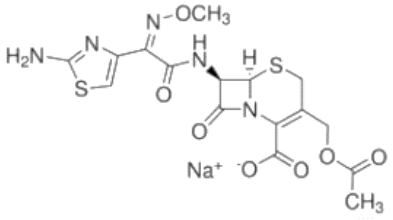
Cefotaxima base 1 g (como cefotaxima sódica). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

El polvo de cefotaxima sódica para inyección contiene aproximadamente 2,2 mEq (50,5 mg) de sodio por gramo de cefotaxima.

Cefotaxima



Cefotaxima sódica



Mecanismo de acción

La cefotaxima inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

Este antibiótico, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, tiene actividad en presencia de algunas betalactamasas, ambas penicilinasas y cefalosporinasas de bacterias gramnegativas y grampositivas.

Enterococcus species podría ser intrínsicamente resistente a la cefotaxima.

La mayoría de aislados productores de carbapenemasas y de betalactamasas de espectro extendido son resistentes a la cefotaxima.

Embarazo: categoría B.

La cefotaxima atraviesa la placenta y puede ser encontrada en el tejido fetal.

Lactancia materna

Concentraciones bajas de cefotaxima son encontradas en la leche materna. Efectos no relacionados a la dosis pudieran incluir una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

La cefotaxima se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el humor acuoso, el líquido ascítico, el líquido prostático y el tejido óseo. En el LCR penetra mejor cuando las meninges están inflamadas.

Se une a las proteínas entre el 31 y el 50 %.

Se metaboliza en forma parcial a nivel hepático a un metabolito activo llamado desacetilcefotaxima.

Tiene una vida media de eliminación de 4,6 horas en neonatos ≤1.500 g; de 3,4 horas en neonatos >1.500 g; de 1,5 horas en niños; y de 1 a 1,5 horas en adultos. En pacientes con daño renal la vida media se prolonga. La desacetilcefotaxima tiene una vida media de 1,3 a 1,9 horas y se prolonga en daño renal.

El tiempo para alcanzar el pico sérico vía IM es de 30 minutos.

La cefotaxima se excreta en orina (aproximadamente el 60 % como droga sin cambio y metabolito).

Administración

La cefotaxima sódica se administra vía IV o IM profunda. La vía IV debe utilizarse en pacientes con septicemia, bacteriemia, peritonitis, meningitis u otras infecciones severas o que comprometan la vida del paciente, así como en personas con una resistencia disminuida, que resulta en condiciones debilitantes (desnutrición, trauma, cirugía, diabetes, insuficiencia cardíaca, neoplasias, entre otros), particularmente si el shock está presente.

Las soluciones reconstituidas para ser administradas por vía infusión IV intermitente podrían diluirse a concentraciones entre 10 y 60 mg de cefotaxima por mililitro, con suero glucosado al 5 % o 10 %, suero fisiológico o suero mixto.

En neonatos la cefotaxima ha sido administrada vía IV directa, a una concentración menor a 200 mg/mL y pasada en un período de tres a cinco minutos. No se aconseja administrar en periodos menores a tres minutos, sobre todo menores a un minuto, ya que esto ha sido consistentemente asociado con arritmias con un potencial compromiso de la vida.

En neonatos se recomienda administrar en 45 minutos (rango: 5 a 45 minutos).

La administración IV rápida de cefotaxima a dosis grandes podría conllevar a convulsiones, en especial si se utilizan dosis altas inapropiadas en pacientes con daño renal.

Las infusiones IV intermitentes se pasan en un período de 20 a 30 minutos.

La inyección IM debe aplicarse profundamente en una masa muscular como el cuadrante externo superior del gluteus maximus; debe aspirarse para evitar la aplicación en los vasos sanguíneos.

La dosis de cefotaxima sódica se expresa en términos de cefotaxima y es idéntica para ambas vías.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la cefotaxima en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Esquema de dosificación de la cefotaxima en neonatos con infecciones susceptibles:

- **Edad posnatal ≤7 días:**
  - **Peso <2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Peso ≥2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas o cada 12 horas.
- **Edad posnatal >7 días:**
  - **Peso <1.200 g:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Peso entre 1.200 g y 2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
  - **Peso >2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada seis o cada ocho horas.

a. Siguiente esquema vía IV:

- **Edad posnatal ≤7 días:**
  - **Peso ≤2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- **Edad posnatal 8 a 28 días:**
  - **Peso ≤2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Edad posnatal 29 a 60 días:**
  - **Peso ≤2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada seis horas.
- **Edad posnatal ≤7 días:**
  - **Peso >2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- **Edad posnatal 8 a 28 días:**
  - **Peso >2.000 g:** 37,5 mg/kg/dosis cada seis horas.
- **Edad posnatal 29 a 60 días:**
  - **Peso >2.000 g:** 50 mg/kg/dosis cada seis horas.

b. Siguiente esquema vía IV:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	50 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	50 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	50 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	37,5 mg/kg/dosis	6 horas
29-60 días	--	50 mg/kg/dosis	6 horas

c. Siguiente esquema vía IV considerando:

Alcanzar concentraciones mayores a MICs (concentraciones inhibitorias mínimas) para el 75 % del intervalo de la dosis cuando el MIC es ≤2 mg/L durante la primera semana después de nacer y ≤4 mg/L en la segunda semana después de nacer. Es importante revisar el MIC.

- **Edad gestacional <32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) ≥7 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Edad gestacional ≥32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) >7 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.

d. Siguiente esquema vía IV:

- **Edad posnatal (EPC) ≤7 días:**
  - **<2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **≥2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas o cada 12 horas.
- **Edad posnatal (EPC) >7 días:**
  - **<1,2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **1,2 a 2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
  - **>2 kg:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas.

e. Siguiente esquema vía IV considerando:

- **Edad gestacional <32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 7 a 28 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Edad gestacional ≥32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.

f. Otro esquema de dosificación vía IV por:

- **Infección gonocócica:**
  - **Diseminada o absceso en cuero cabelludo:** 25 mg/kg por dosis cada 12 horas, por siete días. La terapia debe extenderse por 10 a 14 días si la meningitis está documentada.

- **Oftalmia neonatal:** 100 mg/kg como dosis única.

- **Meningitis (mínimo 21 días de terapia):**
  - **Neonato pesa ≥2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) >7días:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes

- **En infecciones susceptibles, vía IV:**
  - **Infecciones de leves a moderadas:** 50 a 180 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g por día.
  - **Infecciones severas:** 200 a 225 mg/kg por día (se han utilizado hasta 300 mg/kg/día en meningitis), divididos cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g por día.
  - **Alternativamente:**
    - **<50 kg:** 50 a 180 mg/kg por día, divididos en dosis cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g por día.
    - **≥50 kg:**
      - **Infecciones no complicadas:** 1 g cada 12 horas.
      - **Infecciones de moderadas a severas:** 1 a 2 g cada ocho horas.
      - **Infecciones severas:** 2 g cada cuatro horas.
- **Rinosinusitis bacteriana aguda, infección severa, requiriendo hospitalización:**
  - **Niños >12 meses de edad y adolescentes, vía IV:** 100 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por 10 a 14 días. Dosis máxima: 2.000 mg por dosis.
- **Artritis séptica en niños ≥50 kg y adolescentes, vía IV:** 1 g cada ocho horas.
- **Absceso cerebral en niños ≥50 kg y adolescentes, vía IV:** 2 g cada cuatro o cada seis horas, en combinación con otro antibiótico.
- **En gonorrea (alternativa al uso de ceftriaxona):**
  - **Niños pesando ≥45 kg:**
    - **Gonorrea no complicada del cérvix, uretra o recto, vía IM:** 500 mg como dosis única, en combinación con azitromicina oral o doxiciclina oral.
    - **Gonorrea diseminada (incluyendo artritis y síndrome artritis-dermatitis), vía IV:** 1 g cada ocho horas, por siete a 10 días. **O en el siguiente esquema:** 25 mg/kg cada 12 horas, por siete días; continuar por 10 a 14 días si se documenta meningitis.

- **Infección intraabdominal complicada adquirida en la comunidad en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis a cada ocho horas. Dosis máxima: 2.000 mg por dosis. Usar en combinación con metronidazol.

- **Enfermedad de Lyme, con manifestaciones cardíacas o del SNC, o artritis recurrente en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas, por 14 a 28 días. Dosis diaria máxima: 6 g por día.

- **Meningitis y otras infecciones del SNC en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** si hay sospecha de meningitis causada por *S. pneumoniae*, se recomienda que los infantes y niños de un mes de edad en adelante reciban una dosis de cefotaxima de 225 a 300 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas.

  Para tratar una meningitis no complicada causada por *H. influenzae* o *N. meningitidis* susceptible, podría ser adecuada una duración de siete días de tratamiento. En casos complicados de meningitis o meningitis causada por *S. pneumoniae,* se recomienda una duración de tratamiento de al menos 10 a 14 días, mientras que en una meningitis causada por *Enterobacteriaceae* susceptible (por ejemplo, *E. coli* y *Klebsiella*) se recomienda una duración de al menos 21 días.

- **Peritonitis (diálisis peritoneal) en infantes, niños y adolescentes, vía intraperitoneal:**

  - **Intermitente:** 30 mg/kg por dosis cada 24 horas en el reservorio.

  - **Continuo:**

    - **Dosis de carga:** 500 mg por litro de dializado.

    - **Dosis de mantenimiento**: 250 mg por litro de dializado.

- **Neumonía, vía IV:**

  - **Neumonía bacteriana (expuesto al VIH/positivo) en infantes, niños y adolescentes:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos en dosis cada seis a cada ocho horas. Dosis máxima única: 2.000 mg.

  - **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes >3 meses, niños y adolescentes:** 50 mg/kg por dosis cada ocho horas. Dosis máxima: 2.000 mg. Se debe valorar la combinación con otros antibióticos.

- **Infección del tracto urinario, vía IV:** 150 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

- **Endocarditis en niños y adolescentes, vía IV:** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas, por cuatro a seis o más semanas, en combinación con gentamicina dependiendo de la bacteria patógena. Dosis diaria máxima: 12 g por día.

- **Infecciones en piel, tejidos blandos, necrotizantes, en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 mg/kg por dosis cada seis horas, en combinación con metronidazol o clindamicina. Dosis diaria máxima: 8 g por día (2 g por dosis).

- **Fiebre tifoidea en infantes y niños ≤12 años, vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho o cada seis horas (dosis diaria máxima: 12 g por día). En fluoroquinolona resistente: 80 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g por día.

Duración de la terapia

La duración de la terapia con cefotaxima depende del tipo de infección; sin embargo, generalmente debe continuarse por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente llegue a estar sin fiebre o con evidencia de erradicación de la infección.

Aun cuando por lo general se prefieren otras drogas, si la cefotaxima se utiliza en infecciones causadas por estreptococo β-hemolítico del grupo A, la terapia debe continuarse por al menos 10 días, para reducir el riesgo de fiebre reumática o glomerulonefritis.

Infecciones crónicas del tracto urinario podrían requerir ciertas semanas de terapia. Durante el tratamiento y por varios meses después de que este sea descontinuado, deben realizarse con frecuencia evaluaciones bacteriológicas y clínicas.

Ajuste de la dosis en daño renal

Las recomendaciones en el ajuste de la dosis se basan sobre el esquema de 100 a 200 mg/kg por día, divididos cada ocho horas:

- **Depuración de creatinina 30 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** 35 a 70 mg/kg por dosis cada ocho o cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 35 a 70 mg/kg por dosis cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** 35 a 70 mg/kg por dosis cada 24 horas.
- **Hemodiálisis intermitente:** 35 a 70 mg/kg por dosis cada 24 horas.
- **Diálisis peritoneal:** 35 a 70 mg/kg por dosis cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Indicada en infecciones por bacterias susceptibles a la cefotaxima.

La cefotaxima es activa contra la mayoría de los bacilos gramnegativos (no *Pseudomonas*) y cocos gram-positivos (no enterococos). También es activa contra muchos neumococos resistentes a la penicilina.

> La cefotaxima no es activa contra *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* o anaerobios.

Se deben conocer las pruebas de sensibilidad a la cefotaxima por las bacterias en cada centro hospitalario.

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** incluyendo la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) y otros estreptococos (excluyendo al enterococo, como el *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus aureus* (productor de penicilinasa y no penicilinasa), *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a la ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter species* y *Proteus indol-positivo*.

- **Infecciones genitourinarias:** incluyendo infecciones del tracto urinario causadas por *Enterococcus species*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (productores de penicilinasa y no penicilinasa), *Citrobacter species*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus*

mirabilis, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* y *Serratia marcescens*. Además, la gonorrea no complicada (cervical/uretral y rectal) causada por *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo las cepas productoras de penicilinasa.

- **Infecciones ginecológicas:** incluyendo enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis y celulitis pélvica causada por *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus species*, *Enterococcus species*, *Enterobacter species*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

  La cefotaxima, al igual que otras cefalosporinas, no tiene actividad contra *Chlamydia trachomatis*.

- **Bacteremia/septicemia:** causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* y *Streptococcus species* (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*).

- **Infecciones de la piel y estructuras de la piel:** causadas por *Staphylococcus aureus* (productores de cepas de penicilinasa y no penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) y otros estreptococos, *Enterococcus species*, *E. coli*, *Citrobacter species* (incluyendo *Citrobacter freundii*), *Enterobacter species*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, M. morganii, P. rettgeri* y *S. marcescens*.

- **Infecciones intraabdominales:** incluyendo peritonitis causada por *Escherichia coli*, *Streptococcus species*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis*.

- **Infecciones de hueso y/o articulaciones:** causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa y no penicilinasa), *Streptococcus species* (incluyendo *Streptococcus pyogenes*) y *Proteus mirabilis*.

- **Infecciones del SNC:** por ejemplo, meningitis y ventriculitis, causadas por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

  Aun cuando muchas cepas de enterococos (por ejemplo, *S. faecalis*) y *Pseudomonas species* son resistentes a la cefotaxima sódica *in vitro*, esta se ha usado con éxito en el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por organismos susceptibles. En todo caso, lo importante es conocer la información de pruebas de sensibilidad a los antibióticos en el centro hospitalario.

Dosis

La dosis de cefotaxima sódica se expresa en términos de cefotaxima.

La dosis máxima no debe exceder de 12 g por día.

- **Rango de dosis usual vía IV:**
  - **Infecciones no complicadas:** 1 g cada 12 horas.
  - **Infecciones de moderadas a severas:** 1 a 2 g cada ocho horas.
  - **Infecciones severas que amenacen la vida del paciente:** 2 g cada cuatro horas.
- **Rinosinusitis bacteriana aguda, infección severa que requiere de hospitalización, vía IV:** 2 g cada cuatro a cada seis horas, por cinco a siete días.
- **Artritis (séptica), vía IV:** 1 g cada ocho horas.
- **Mordeduras por animales, vía IV:** 1 a 2 g cada seis a cada ocho horas, en combinación con clindamicina o metronidazol para cubrir por anaerobios.

- **Absceso cerebral y meningitis, vía IV:** 2 g cada cuatro o cada seis horas, en combinación con otras terapias antimicrobianas.

- **Infección intraabdominal, complicada, adquirida en la comunidad, de leve a moderada en severidad, incluyendo abscesos hepáticos (en combinación con metronidazol), vía IV:** 1 a 2 g cada seis o cada ocho horas, por cuatro a siete días. En caso de infecciones severas, considerar además otros antibióticos.

- **Gonorrea (como una alternativa a ceftriaxona):**

  - **Gonorrea no complicada de cérvix, uretra o recto, vía IM:** 500 mg como dosis única, en combinación con azitromicina oral (preferida) o doxiciclina oral (alternativa preferida). Además, podría considerarse 1 g como dosis única en la gonorrea rectal en hombres.

  - **Gonorrea diseminada, vía IV:** 1 g cada ocho horas. Continuar por 24 a 48 horas después de que empieza la mejoría y luego, cambiar a un tratamiento oral con un antibiótico indicado. La duración total de la terapia es de siete días.

- **Enfermedad de Lyme (como una alternativa a la ceftriaxona):**

  - **Manifestaciones cardíacas, vía IV:** 2 g cada ocho horas, por 14 a 21 días.

  - **Manifestaciones del SNC, vía IV:** 2 g cada ocho horas, por 10 a 28 días.

- **Peritonitis (espontánea), vía IV:** 2 g cada ocho horas. Si es una condición que amenaza la vida, la dosis es de 2 g cada cuatro horas.

- **Septicemia, vía IV:** 2 g cada seis a cada ocho horas.

- **Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos:**

  - **Infección polimicrobiana, vía IV:** 2 g cada seis horas, con metronidazol o con clindamicina como terapia empírica de infecciones polimicrobianas. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

  - **Infección necrotizante debida a *Vibrio vulnificus*, vía IV:** 2 g cada ocho horas, en combinación con doxiciclina. Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas.

Ajuste de dosis en daño renal

La cefotaxima es sustancialmente excretada por el riñón. El riesgo de reacciones tóxicas a esta droga podría ser mayor en pacientes con daño de la función renal.

Debido a que los adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, además de monitorear la función renal.

La función renal podría estimarse usando la fórmula de Cockcroft-Gault, para un ajuste de la dosis.

- **Depuración de creatinina <20 mL/minuto/1,73 m^2:** la dosis debe disminuirse en un 50 %.

Recomendaciones alternativas

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:** administrar cada seis horas.

- **Depuración de creatinina de 10 a 50 mL/minuto:** administrar cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar cada 24 horas o reducir la dosis en un 50 % (y administrar a intervalos usuales).
- **Diálisis peritoneal:** 1 g cada 24 horas.
- **Hemodiálisis intermitente:** dar la dosis después de cada sesión de diálisis. Es moderadamente dializable (20 a 50 %): 1 a 2 g cada 24 horas.

  Nota: la dosis en el entendido de sesiones completas tres veces por semana.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1,5 horas	2 g IV cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	15 a 35 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	2 g IV cada 8 o cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	2 g cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	2 g cada 24 horas
Hemodiálisis	---	2 g cada 24 horas (más una dosis extra de 1 g después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	0,5 a 1 g cada 24 horas

Dosis en daño hepático

Aun cuando la depuración y la vida media sérica de la cefotaxima y su metabolito principal podrían ser prolongadas en pacientes con daño de la función hepática, no se requieren ajustes de dosis en estos casos. Sin embargo, se debe valorar la función hepática por un posible ajuste de la dosis.

Duración de la terapia

La duración de la terapia con cefotaxima depende del tipo de infección, aunque por lo general debe continuarse por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente llegue a estar sin fiebre o con evidencia de erradicación de la infección.

Incluso cuando suelen preferirse otras drogas, si se utiliza la cefotaxima en infecciones causadas por estreptococo β-hemolítico del grupo A, la terapia debe continuarse por al menos 10 días, para disminuir el riesgo de fiebre reumática o glomerulonefritis.

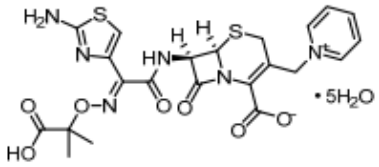
Infecciones crónicas del tracto urinario podrían requerir ciertas semanas de terapia. Durante el tratamiento y por varios meses después de que este sea descontinuado, deben realizarse con frecuencia evaluaciones bacteriológicas y clínicas.

Ceftazidima

Ceftazidima base 1 g (como ceftazidima pentahidrato) más 117 a 118 mg de carbonato de sodio. Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

El diluente es agua estéril para inyección.

Cada gramo de ceftazidima contiene aproximadamente 2,3 mEq (54 mg) de sodio.



Mecanismo de acción

La ceftazidima es un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

Farmacodinamia

Una amplia variedad de cepas patógenas y aislados son susceptibles *in vitro* a la ceftazidima, incluyendo cepas resistentes a la gentamicina y a otros aminoglucósidos. Este medicamento es altamente estable a la mayoría de las β-lactamasas clínicamente importantes, producidas por organismos grampositivos y gramnegativos; por ello, es activa frente a muchas cepas resistentes a la ampicilina y a la cefalotina.

La ceftazidima presenta una alta actividad intrínseca *in vitro* y actúa dentro de un margen estrecho de concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los géneros, con muy pocas variaciones en las concentraciones inhibitorias mínimas a diferentes niveles de inóculo.

In vitro, las actividades de la ceftazidima y de los aminoglucósidos administrados en combinación son aditivas. Existe evidencia de sinergismo en algunas cepas.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

Cantidades muy pequeñas de ceftazidima son excretadas en la leche materna. Efectos no relacionados a la dosis pudieran no incluir una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

La administración parenteral produce niveles séricos altos y prolongados que descienden con una vida media aproximada de dos horas. Después de la administración IM de 500 mg y de 1 g, rápidamente se alcanzaron niveles máximos de 18 y 37 mg/ L, respectivamente. Cinco minutos después de una inyección IV en dosis única de 500 mg, 1 g o 2 g, los niveles séricos fueron de 46, 87 y 170 mg/L, respectivamente. Concentraciones terapéuticamente eficaces están todavía presentes en suero a las 8-12 horas después de una administración intravenosa o intramuscular. La unión a proteínas plasmáticas es de 10 %.

La ceftazidima no es metabolizada en el organismo. Se excreta inalterada, en su forma activa, en orina, por filtración glomerular; alrededor de un 80-90 % de la dosis es recuperada en orina a las 24 horas. La eliminación de la ceftazidima es menor en pacientes con disfunción renal, por lo que la dosis debe ser reducida. Menos de un 1 % de la dosis se excreta en bilis, lo que limita la cantidad que alcanza el intestino.

Concentraciones que exceden la concentración inhibitoria mínima para patógenos comunes se pueden alcanzar en tejidos como hueso, corazón, bilis, esputo y humor acuoso, así como en los líquidos sinovial, pleural y peritoneal.

La ceftazidima pasa libremente la placenta y se excreta en leche materna.

La penetración a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre, obteniéndose niveles bajos de ceftazidima en líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. No obstante, niveles terapéuticos de 4 a 20 mg/L o mayores se alcanzan en líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

Administración

La ceftazidima sódica se administra vía IV intermitente o en infusión IV intermitente o IM profunda. También se administra intraperitoneal en soluciones para diálisis.

Esta droga no debe ser administrada vía intraarterial, ya que puede ocurrir un arterioespasmo y necrosis distal.

La vía IV debe usarse en pacientes con septicemia, bacteriemia, peritonitis, meningitis u otras infecciones severas o que comprometan la vida del paciente, o en personas con una resistencia disminuida que resulta en condiciones debilitantes (como desnutrición, trauma, cirugía, diabetes, insuficiencia cardíaca y neoplasias), particularmente si el shock está presente.

Si un aminoglucósido o la vancomicina se administran de manera concomitante con la ceftazidima sódica, estas deben ser administradas separadamente.

Las inyecciones IV intermitentes deben aplicarse en un período de tres a cinco minutos dentro de la vena o en la vía de una solución IV compatible.

Las infusiones IV intermitentes deben ser pasadas en un período de 15 a 30 minutos en adultos, niños y neonatos. La concentración para la administración vía infusión IV en una solución para infusión compatible (como el suero mixto, el suero glucosado al 5 % y el suero fisiológico) es de 1 a 40 mg/mL.

Si se utiliza un equipo de administración tipo Y, la otra solución que está siendo pasada a través de la vía debe suspenderse mientras se aplica la ceftazidima sódica.

La inyección IM de la ceftazidima sódica debe ser aplicada profundamente dentro de una masa muscular grande, como el cuadrante externo superior del gluteus maximus o la parte lateral del muslo, empleando las técnicas usuales y las precauciones del caso.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana a la ceftazidima en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en edad ≥28 días: 150 a 200 mg/kg por 24 horas, divididos cada ocho horas.

Esquema de dosificación de la ceftazidima en neonatos con infecciones susceptibles:

a. Siguiente esquema vía IV:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	50 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	50 mg/kg/dosis (usar esquema de 0 a 7 días incluido hasta 14 días, si el neonato pesa <1 kg)	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	50 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	50 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	--	50 mg/kg/dosis	8 horas

b. Siguiente esquema vía IV considerando:

- **Edad gestacional <32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) ≥7 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Edad gestacional ≥32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) >7 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.

c. Siguiente esquema vía IV:

- **Edad posnatal (EPC) ≤7 días:**
  - **<2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **≥2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas o cada 12 horas.
- **Edad posnatal (EPC) >7 días:**
  - **<1,2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **≥1,2 kg:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.

d. Siguiente esquema vía IV considerando:

- **Edad gestacional <32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.
- **Edad gestacional ≥32 semanas:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 50 mg/kg/dosis cada ocho horas.

e. Otro esquema de dosificación por:

- **Meningitis, vía IV:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) >7días:** 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

  Para el tratamiento de la meningitis en neonatos se recomienda continuar el tratamiento por dos semanas más luego del primer cultivo estéril del LCR o por al menos tres semanas.
- **Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños, vía IV:**
  - **Infecciones susceptibles:** 30 a 50 mg/kg por dosis cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g.
- **Dosis alternativas en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**
  - **Infección de leve a moderada:** 90 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 3 g.
  - **Infección severa:** 200 a 300 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g. En pacientes con fibrosis quística podría usarse la dosis de 300 mg/kg por día.
- **Meningitis en infantes y niños, vía IV:** debido a la alta tasa de recaída, el tratamiento en pacientes con meningitis causada por bacilos gramnegativos debe ser continuado por al menos tres semanas. Dosis: 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada ocho horas o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 6 g.
- **Fibrosis quística, infección pulmonar causada por *Pseudomonas spp.* en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g. En infecciones serias: 200 a 400 mg/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 12 g.
- **Endocarditis en niños y adolescentes, vía IV:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 4 g por día. Usar en combinación con gentamicina o con algún otro antibiótico dependiendo de la bacteria causante.
- **Terapia empírica en infantes, niños y adolescentes con neutropenia febril, vía IV:** 50 a 100 mg/kg por dosis cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g. Debe valorarse en el centro hospitalario por la aparición de patrones de resistencia.
- **Infecciones intrabdominales complicadas en infantes, niños y adolescentes:** 50 mg/kg por dosis cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 6 g.

- **Peritonitis (diálisis peritoneal), vía intraperitoneal:**
  - **Intermitente:** 20 mg/kg por dosis cada 24 horas en el reservorio.
  - **Continuo:**
    - **Dosis de carga:** 500 mg por litro de dializado.
    - **Dosis de mantenimiento:** 125 mg por litro de dializado.
- **Infección del tracto urinario en infantes y niños >12 a 24 meses de edad, vía IV:** 100 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

Ajuste de la dosis en daño renal

En pacientes con daño renal debe modificarse la dosis y/o frecuencia de administración de la ceftazidima, en respuesta al grado de daño renal, severidad de la infección y susceptibilidad del organismo causante.

Dosis excesivas y elevadas concentraciones plasmáticas de la droga en pacientes con daño renal pueden precipitar una neurotoxicidad seria (convulsiones, encefalopatía, excitabilidad neuromuscular, asterixis, coma, entre otros).

Las recomendaciones para el ajuste de la dosis se basan en el esquema de 25 a 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas:

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** 50 mg/kg por dosis cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 50 mg/kg por dosis cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina ≤10 mL/minuto/1,73 m^2:** 50 mg/kg por dosis cada 48 horas.
- **Hemodiálisis (dializable en un 50 % a 100 %):** 50 mg/kg por dosis cada 48 horas. Dar después de la diálisis y de los días de dializado.
- **Diálisis peritoneal:** 50 mg/kg por dosis cada 48 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se deben conocer las pruebas de sensibilidad de las bacterias a la ceftazidima en el centro hospitalario.

Terapia empírica en el paciente inmunocomprometido:

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** incluyendo la neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a ampicilina), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp*., *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina).

- **Infecciones del tracto urinario:** tanto las complicadas como las no complicadas, causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus spp.*, incluyendo al *Proteus mirabilis* y al *Proteus* indol positivo, *Klebsiella spp.*, y *Escherichia coli*.

- **Infecciones ginecológicas:** incluyendo endometritis, celulitis pélvica y otras infecciones del tracto genital femenino causadas por *Escherichia coli*.

- **Infecciones de la piel y estructuras de la piel:** causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*., *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*., *Proteus spp*., incluyendo al *Proteus mirabilis* y al *Proteus* indol positivo, *Enterobacter spp*., *Serratia spp*., *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina), y *Streptococcus pyogenes* (estreptococo betahemolítico del grupo A).

- **Infecciones intraabdominales:** incluyendo peritonitis causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*., *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina) e infecciones polimicrobianas causadas por organismos aeróbicos y anaeróbicos y *Bacteroides spp*. (muchas cepas de *Bacteroides fragilis* son resistentes).

- **Infecciones de hueso y articulaciones:** causadas por *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp*., *Enterobacter spp*., y *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina).

- **Infecciones del SNC:** por ejemplo, meningitis causada por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. También se ha utilizado con éxito en meningitis debidas a *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae*.

La ceftazidima también puede utilizarse en forma conjunta con otros antibióticos, como aminoglicósidos, vancomicina y clindamicina, en infecciones severas y que amenacen la vida del paciente, y en pacientes inmunocomprometidos.

En personas adultas mayores la dosis debe basarse en la función renal, con un intervalo de dosificación no más frecuente de cada 12 horas.

Dosis:

- **Artritis bacteriana (bacilos gramnegativos), vía IV:** 1 a 2 g cada ocho horas.

- **Terapia empírica en pacientes inmunocomprometidos, vía IV:** 2 g cada ocho horas.

- **Infección en prótesis de la articulación por *Pseudomonas aeruginosa* (tratamiento alternativo con meropenem), vía IV:** 2 g cada ocho horas, por cuatro a seis semanas (considerar la adición de un aminoglucósido).

- **Fibrosis quística, vía IV:** 90 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (dosis máxima: 6 g por día).

    - **Alternativamente:**

        - **Vía infusión IV intermitente:** 200 a 400 mg/kg/día, divididos cada seis horas o cada ocho horas (dosis máxima: 8 a 12 g por día).

        - **Vía infusión IV continua:** 100 a 200 mg/kg/día (dosis máxima: 12 g por día).

- **Endoftalmitis bacteriana, vía intravítrea:** 2 mg/0,1 mL a 2,25 mg/0,1 mL en suero fisiológico, en combinación con vancomicina.

- **Infección intraabdominal severa (en combinación con metronidazol), vía IV:** 2 g cada ocho horas, por cuatro a siete días. No recomendada para infección adquirida intrahospitalariamente asociada con bacterias gramnegativas multidrogas resistentes o en infección de leve a moderada adquirida en la comunidad, debido al riesgo de toxicidad y al desarrollo de organismos resistentes.

- **Melioidosis:**

- **Fase aguda severa:** 50 mg/kg por dosis cada ocho horas vía IV (dosis máxima: 2 g por dosis) o 0,2 g para una dosis, seguida por 6 g por día en infusión continua por 10 o más días, seguida o no por terapia oral con trimetoprima/sulfametoxazol.

  Cambiar a meropenem si la condición del paciente empeora; por ejemplo, presenta falla orgánica o desarrolla un foco de nueva infección. Repetir cultivos sanguíneos que permanecen positivos.

  Se recomienda una terapia de erradicación oral después de completado el tratamiento en fase intensiva (agudo).

- **Peritonitis, vía intraperitoneal:**

  - **Intermitente:** 1 g a 1,5 g cada 24 horas por intercambio en el procedimiento largo (≥6 horas).

  - **Continua (por litro de intercambio):**

    - **Dosis de carga:** 500 mg.

    - **Dosis de mantenimiento:** 125 mg.

    Si el paciente tiene una función renal residual (por ejemplo, mayor a 100 mL por día de gasto urinario), aumentar en forma empírica cada dosis en un 25 %.

- **Neumonía, vía IV:**

  - **No complicada:** 500 mg a 1 g cada ocho horas.

  - **Adquirida en la comunidad o asociada con ventilador:** 2 g cada ocho horas, por siete días. Valorar extender la duración del tratamiento dependiendo la evolución clínica del paciente.

- **Infección en articulación protésica por *Pseudomonas aeruginosa*, vía IV:** 2 g cada ocho horas, por cuatro a seis semanas (valorar la adición de un aminoglucósido).

- **Infecciones de la piel y tejidos blandos, vía IV:** 500 mg a 1 g cada ocho horas.

- **Infecciones severas, incluyendo meningitis, osteomielitis e infección del SNC y ginecológicas, vía IV:** 2 g cada ocho horas.

- **Infecciones del tracto urinario, vía IV:**

  - **No complicada:** 250 mg cada 12 horas.

  - **Complicada o severa:** 500 mg cada ocho o cada 12 horas. Alternativamente, se podría valorar a la dosis de 1 a 2 g cada ocho o cada 12 horas.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño renal debe modificarse la dosis y/o frecuencia de administración de la ceftazidima, en respuesta al grado de daño renal, severidad de la infección y susceptibilidad del organismo causante.

Dosis excesivas y elevadas concentraciones plasmáticas de la droga en pacientes con daño renal pueden precipitar una neurotoxicidad seria (convulsiones, encefalopatía, excitabilidad neuromuscular, asterixis, coma, mioclonía, entre otros).

La ceftazidima es excretada por los riñones casi exclusivamente por filtración glomerular.

Si la dosis recomendada de acuerdo con la indicación de uso es más baja que la indicada a continuación, se debe utilizar la dosis más baja:

- **Depuración de creatinina de 31 a 50 mL/minuto:** 1 g cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina de 16 a 30 mL/minuto:** 1 g cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina de 6 a 15 mL/minuto:** 500 mg cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina <5 mL/minuto:** 500 mg cada 48 horas.
- **Dosis en hemodiálisis intermitente:** administrar después de la hemodiálisis, el mismo día en que esta se realiza. Dializable (50 a 100 %): 500 mg a 1 g cada 24 horas o 1 a 2 g cada 48 a 72 horas.

  Nota: la dosis en el entendido de sesiones completas tres veces por semana.

- **Dosis en diálisis peritoneal:**

  - **Intermitente:** dosis de carga de 1 g, seguida de 500 mg cada 24 horas.

  - **Continua:** dosis de 1 g, seguida de 500 mg cada 24 horas. Una dosis adicional de 125 mg por litro de líquido de intercambio podría agregarse al dializado, si clínicamente está garantizado.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1,9 horas	2 g IV cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	13 a 25 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	2 g cada 8 o cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	2 g cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	2 g cada 24 o cada 48 horas
Hemodiálisis	---	2 g cada 24 o cada 48 horas (más una dosis extra de 1 g después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática.

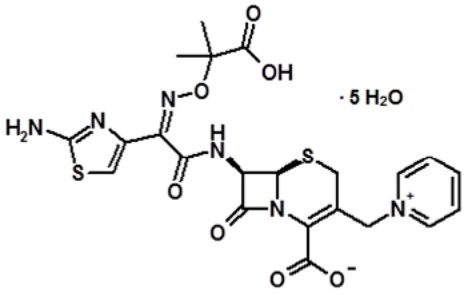
Ceftazidima y avibactam

Ceftazidima base 2 g (como ceftazidima pentahidrato) y avibactam 0,5 g (como avibactam sódico). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.

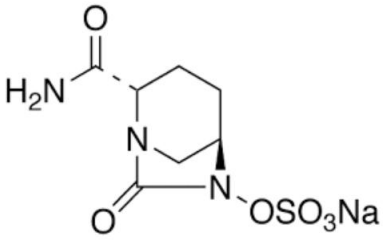
La formulación contiene además 239,6 mg de carbonato de sodio por frasco ampolla. El contenido total de sodio en la mezcla por frasco ampolla es de aproximadamente 146 mg (6,4 mEq o 6,4 mmol) a 148 mg (6,43 mEq o 6,43 mmol).

El diluente es agua estéril para inyección.

Ceftazidima pentahidrato



Avibactam sódico



Mecanismo de acción

La ceftazidima es un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

El avibactam, por su parte, es un inhibidor no β-lactámico de la enzima β-lactamasa, que actúa mediante la formación de un enlace covalente con esta enzima, el cual es estable en hidrólisis. Este mecanismo permite inactivar ciertas β-lactamasas que degradan a la ceftazidima, sin reducir su actividad frente a bacterias susceptibles.

El avibactam inhibe principalmente a las β-lactamasas de clase A y C, según la clasificación de Ambler, y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β-lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. No inhibe las enzimas de la clase B (metalo-β-lactamasas) y es incapaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

La combinación de ambos antibióticos ha demostrado actividad *in vitro* contra *Enterobacteriaceae* ante la presencia de algunas β-lactamasas y β-lactamasas de espectro extendido de los siguientes grupos: TEM, SHV, CTX-M, carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*, AmpC y ciertas oxacilinasas; además, ha demostrado actividad *in vitro* contra *P. aeruginosa* ante la presencia de algunas β-lactamasas AmpC y

ciertas cepas, faltándoles porinas en la membrana externa. La combinación no es activa contra bacterias que producen metalo-β-lactamasas y podría no tener actividad contra las bacterias gramnegativas que sobreexpresan las bombas de eflujo o tienen mutaciones en la porina.

Farmacodinamia

Una amplia variedad de cepas patógenas y aislados son susceptibles *in vitro* a la ceftazidima, incluyendo cepas resistentes a la gentamicina y a otros aminoglucósidos. Este medicamento es altamente estable a la mayoría de las β-lactamasas clínicamente importantes, producidas por organismos grampositivos y gramnegativos; por ello, es activa frente a muchas cepas resistentes a la ampicilina y a la cefalotina.

La ceftazidima presenta una alta actividad intrínseca *in vitro* y actúa dentro de un margen estrecho de concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los géneros, con muy pocas variaciones en las concentraciones inhibitorias mínimas a diferentes niveles de inóculo.

In vitro, las actividades de la ceftazidima y de los aminoglucósidos administrados en combinación son aditivas. Existe evidencia de sinergismo en algunas cepas.

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para ceftazidima/avibactam son los siguientes:

Bacterias	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	≤8 mg/L	>8 mg/L
Pseudomonas aeruginosa	≤8 mg/L	>8 mg/L

Embarazo: categoría B.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de la ceftazidima en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Los estudios en animales con avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos.

Ceftazidima/avibactam solo debe usarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia materna

Cantidades muy pequeñas de ceftazidima son excretadas en la leche materna. Efectos no relacionados a la dosis pudieran no incluir una modificación de la flora intestinal.

Se desconoce si el avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ceftazidima/ avibactam, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Farmacocinética

La unión de la ceftazidima y el avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10 % y del 8 %, respectivamente.

En adultos sanos, tras dosis múltiples de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam perfundidas durante dos horas cada ocho horas, los volúmenes de distribución de la ceftazidima y del avibactam en el estado estacionario son de alrededor de 22 L y 18 L, respectivamente,

Tanto la ceftazidima como el avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF) en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30 % de las concentraciones plasmáticas. Los perfiles de tiempo de concentración son similares para ELF y plasma.

La penetración de la ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de ceftazidima de 4 a 20 mg/L o mayores en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. En el caso del avibactam, la penetración en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea las concentraciones en el LCR de la ceftazidima y del avibactam fueron el 43 % y 38 % del AUC plasmático, respectivamente.

La ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna. No se metaboliza.

En preparados de hígado humano (microsomas y hepatocitos) no se ha observado metabolización del avibactam.

El avibactam inalterado es el principal componente relacionado con la droga presente en orina y en plasma humano tras la administración de [14C]-avibactam.

La vida media terminal (t½) de la ceftazidima y del avibactam es de aproximadamente dos horas tras la administración intravenosa.

La ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90 % de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 h.

El avibactam se excreta inalterado en la orina, con una depuración renal aproximada de 158 mL/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular.

Alrededor del 97 % de la dosis de avibactam se recupera en la orina; el 95 % dentro de las primeras 12 horas.

Menos del 1 % de la ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25 % del avibactam se excreta en las heces.

La farmacocinética de la ceftazidima y del avibactam es aproximadamente lineal en todo el rango de dosis estudiado (50 mg a 2.000 mg) para una administración única intravenosa.

No se observó acumulación apreciable de ceftazidima y avibactam tras múltiples perfusiones intravenosas de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administradas cada ocho horas hasta 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Reconstitución

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Volumen del diluente (agua estéril para inyección) para reconstituir el polvo para inyección que contiene ceftazidima base 2 g (como ceftazidima pentahidrato) y avibactam 0,5 g (como avibactam sódico)	Concentración del reconstituido (volumen final del reconstituido es igual a aproximadamente 12 mL)	Concentración de la dilución final para la administración en infusión intravenosa
10 mL	167,3 mg/mL de ceftazidima 41,8 mg/mL de avibactam Se puede obtener una dosis de 1.000 mg/250 mg o de 750 mg/187,5 mg con alícuotas de 6,0 mL o 4,5 mL, respectivamente.	Una bolsa de 100 mL puede contener alguna de las siguientes soluciones: suero fisiológico o suero glucosado al 5 %. Se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 mL para preparar la solución para infusión IV, según las necesidades de volumen del paciente. El tiempo total transcurrido entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la solución para la infusión intravenosa no debe exceder de 30 min. La dilución a 250 mL debe utilizarse únicamente para la dosis de 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam.
Estabilidad	Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. De no ser así, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/ dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.	

Administración

La ceftazidima/avibactam se administra vía infusión intravenosa a pasar en un período de 120 minutos, en un volumen de infusión IV de 100 mL.

Indicaciones y dosis

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la ceftazidima y al avibactam en el centro hospitalario.

El cálculo de las dosis se realiza a partir de la ceftazidima.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Las indicaciones de uso en:

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

La eficacia ha sido demostrada en estudios clínicos frente a los siguientes patógenos que fueron sensibles *in vitro* a ceftazidima/avibactam:

Infecciones intrabdominales complicadas

Bacterias aeróbicas gramnegativas:

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis

Bacterias aeróbicas gramnegativas:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter freundii*

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación

Bacterias aeróbicas gramnegativas:

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Haemophilus influenzae*

No se ha establecido su eficacia clínica frente a los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas, aunque estudios *in vitro* indican que serían sensibles a ceftazidima/avibactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

Microorganismos gramnegativos:

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*

Los datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftazidima/avibactam:

- *Staphylococcus aureus* (susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina)
- *Anaerobios*
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

Dosis en neonatos:

El cálculo de las dosis se realiza a partir de la ceftazidima.

- **Infección intraabdominal complicada:**

  Se usa en combinación con el metronidazol por cinco a 14 días.

  - **Dosis en neonatos a pretérmino, con base a la edad posmenstrual:**

Edad gestacional	Edad posmenstrual	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
31 a <37 semanas	≤44 semanas	20 mg/kg/dosis	8 horas
31 a <37 semanas	>44 semanas	30 mg/kg/dosis	8 horas

  - **Dosis en neonatos a término, con base a la edad cronológica:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
≥37 semanas	≤28 días	20 mg/kg/dosis	8 horas
≥37 semanas	>28 días	30 mg/kg/dosis	8 horas

- **Infección del tracto urinario complicada (incluyendo pielonefritis):**

  - **Dosis en neonatos a pretérmino, con base a la edad posmenstrual:**

Edad gestacional	Edad posmenstrual	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
31 a <37 semanas	≤44 semanas	20 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas
31 a <37 semanas	>44 semanas	30 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas

- **Dosis en neonatos a término, con base a la edad cronológica:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
≥37 semanas	≤28 días	20 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas
≥37 semanas	>28 días	30 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas

- **Neumonía adquirida en el hospital o asociada al ventilador:**
  - **Dosis en neonatos a pretérmino, con base a la edad posmenstrual:**

Edad gestacional	Edad posmenstrual	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
31 a <37 semanas	≤44 semanas	20 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas
31 a <37 semanas	>44 semanas	30 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas

  - **Dosis en neonatos a término, con base a la edad cronológica:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis con base a la ceftazidima	Intervalo
≥37 semanas	≤28 días	20 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas
≥37 semanas	>28 días	30 mg/kg/dosis (por 7 a 14 días)	8 horas

- **Siguiente esquema vía IV considerando:**

Edad cronológica	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	---	30 mg/kg/dosis	8 horas

Dosis en infantes, niños y adolescentes:

- **Edad 3 meses a <6 meses:** 50 (40/10) mg/kg cada 8 h.
- **Edad 6 meses a <2 años:** 62,5 (50/12,5) mg/kg cada 8 h.
- **Edad 2 a <18 años:** 62,5 (50/12,5) mg/kg cada 8 h.

Dosis en pacientes con edades de 3 meses a <18 años (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)			
Infección	**Dosis**	**Tiempo de infusión intravenosa**	**Duración del tratamiento**
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol)	**2 años a <18 años** Ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg cada 8 horas. Dosis máxima: 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam **6 meses a <2 años** Ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg cada 8 horas. **3 meses a <6 meses** Ceftazidima 40 mg/kg y avibactam 10 mg/kg cada 8 horas.	120 minutos	5 a 14 días

Dosis en pacientes con edades de 3 meses a <18 años (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)			
Infección	**Dosis**	**Tiempo de infusión intravenosa**	**Duración del tratamiento**
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis	**2 años a <18 años** Ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg cada 8 horas. Dosis máxima: 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam **6 meses a <2 años** Ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg cada 8 horas. **3 meses a <6 meses** Ceftazidima 40 mg/kg y avibactam 10 mg/kg cada 8 horas.	120 minutos	7 a 14 días

Ajuste de dosis en daño renal

Dosis en pacientes ≥2 años a <18 años (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g) con daño renal con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis		
VFG estimada (mL/min/1,73 m^2) Schwartz bedside fórmula: VFG estimada = 0,413 x (altura/Cr sérica) si la altura es expresada en centímetros o 41,3 x (altura/Cr sérica) si la altura es expresada en metros	**Dosis (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)**	**Tiempo de infusión intravenosa**
31 a 50	Ceftazidima 25 mg/kg y avibactam 6,25 mg/kg cada 8 horas. Dosis máxima: 1 g de ceftazidima y 0,25 g de avibactam	120 minutos

Dosis en pacientes ≥2 años a <18 años (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g) con daño renal con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis		
VFG estimada (mL/min/1,73 m^2) Schwartz bedside fórmula: VFG estimada = 0,413 x (altura/Cr sérica) si la altura es expresada en centímetros o 41,3 x (altura/Cr sérica) si la altura es expresada en metros	**Dosis (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)**	**Tiempo de infusión intravenosa**
16 a 30	Ceftazidima 19 mg/kg y avibactam 4,75 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima: 0,75 g de ceftazidima y 0,19 g de avibactam	120 minutos
6 a 15	Ceftazidima 19 mg/kg y avibactam 4,75 mg/kg cada 24 horas. Dosis máxima: 0,75 g de ceftazidima y 0,19 g de avibactam	120 minutos
≤5	Ceftazidima 19 mg/kg y avibactam 4,75 mg/kg cada 48 horas. Dosis máxima: 0,75 g de ceftazidima y 0,19 g de avibactam	120 minutos

Nota: la ceftazidima y el avibactam son hemodializables; administrar ambos después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y de 7 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, respectivamente.

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado ≥51 a ≤80 mL/min).

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis en daño hepático.

En el adulto y en el adulto mayor:

Dosis en el adulto y en el adulto mayor con depuración de creatinina >50 mL/min (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)			
Infección	**Dosis**	**Tiempo de infusión intravenosa**	**Duración del tratamiento**
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol).	2,5 g cada 8 horas	120 minutos	5 a 14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis.	2,5 g cada 8 horas	120 minutos	7 a 14 días
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación.	2,5 g cada 8 horas	120 minutos	7 a 14 días
Infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas. **Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso.** **Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos grampositivos cuando estos sean conocidos o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso.**	2,5 g cada 8 horas	120 minutos	A determinar según la gravedad de la infección, el patógeno o patógenos y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Ajuste de dosis en daño renal

La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y de 7 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, respectivamente.

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado ≥51 a ≤80 mL/min).

Dosis en pacientes adultos (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g) con daño renal con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis		
Depuración estimada de creatinina (mL/min) Fórmula Cockcroft-Gault: Depuración de creatinina= {((l40– edad) x peso en kg)/(72 x creatinina sérica (mg/100 mL))} x 0,85 (si es mujer)	**Dosis (ceftazidima 2 g y avibactam 0,5 g)**	**Tiempo de infusión intravenosa**
31 a 50	Ceftazidima 1 g y avibactam 0,25 g cada 8 horas	120 minutos
16 a 30	Ceftazidima 0,75 g y avibactam 0,19 g cada 12 horas	120 minutos
6 a 15	Ceftazidima 0,75 g y avibactam 0,19 g cada 24 horas	120 minutos
≤5	Ceftazidima 0,75 g y avibactam 0,19 g cada 48 horas	120 minutos

Nota: la ceftazidima y el avibactam son hemodializables; administrar ambos después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

	Vida media	**Dosis convencional**
Función renal normal	Ceftazidima 2,8 horas Avibactam 2,7 horas	2,5 g cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	Ceftazidima 13 a 25 horas	---

	Vida media	Dosis convencional
Depuración de creatinina (Dep cr) >50	---	2,5 g cada 8 horas
Dep cr 31 a 50	---	1,25 g cada 8 horas
Dep cr 16 a 30	---	0,94 g cada 24 horas
Dep cr 6 a 15	---	0,94 g cada 48 horas
Dep cr <5	---	0,94 g cada 48 horas
Hemodiálisis	---	0,94 g cada 48 horas (dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis en daño hepático.

Ceftriaxona

Ceftriaxona base 250 mg (como ceftriaxona sódica hemiheptahidrato). Inyectable. Frasco ampolla. En polvo para inyección.

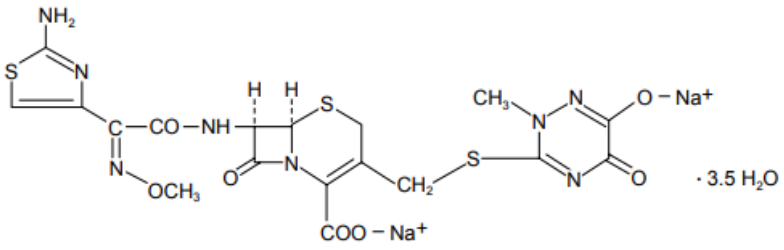
Diluyentes: agua estéril para inyección, lidocaína anhidra al 1 % como hidrocloruro de lidocaína monohidrato, sin epinefrina.

Ceftriaxona base 1 g (como ceftriaxona sódica hemiheptahidrato). Inyectable. Frasco ampolla. En polvo para inyección.

Diluyente: agua estéril para inyección.

Contiene aproximadamente 83 mg (3,6 mEq) de sodio por gramo de ceftriaxona.

C18H16N8Na2O7S3.3.5H2O (ceftriaxona sódica hemiheptahidrato):



Alertas

La ceftriaxona podría formar complejos con el calcio, conllevando a una precipitación. Un daño pulmonar y renal asociado con precipitados de calcio-ceftriaxona se ha observado en neonatos prematuros y a término.

No reconstituir o coadministrar con soluciones que contengan calcio, incluidas vías o sitios de infusión separados o a tiempos diferentes en neonatos.

La ceftriaxona no debe ser diluida o administrada en forma simultánea con soluciones que contengan calcio.

La pseudolitiasis se ha reportado posiblemente debido a los precipitados de ceftriaxona-calcio, con mayor probabilidad en pacientes pediátricos; por tanto, se debe suspender en aquellos pacientes que presenten signos y síntomas de enfermedad de la vesícula.

Se ha presentado pancreatitis secundaria a obstrucción biliar. La mayoría de los pacientes tuvieron estasis biliar o factores de riesgo para el desarrollo de barro biliar (por ejemplo, precediendo una cirugía mayor, enfermedad severa, nutrición parenteral).

Usar con precaución en pacientes con historia de enfermedad GI, en especial colitis.

En pacientes recibiendo cefalosporinas, incluyendo a la ceftriaxona, se han reportado casos severos de anemia hemolítica inmune (en ocasiones con algunas fatalidades).

Raramente se ha asociado a una elevación del INR, en especial en pacientes con deficiencia nutricional, tratamiento prolongado, enfermedad hepática o renal. Monitorear el INR durante el tratamiento si el paciente tiene un daño en la síntesis o reservas bajas de la vitamina K.

Utilizar con precaución en pacientes con daño hepático y enfermedad renal significativa; la dosis no debe exceder de 2 g por día.

Usar con extrema precaución en neonatos, por el riesgo de hiperbilirrubinemia, en particular en neonatos prematuros (la ceftriaxona está contraindicada en neonatos hiperbilirrubinémicos, así como en neonatos <41 semanas de la edad posmenstrual).

Mecanismo de acción

La ceftriaxona es una cefalosporina de amplio espectro semisintética, que inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), bloqueando así el paso final de la transpeptidación en la formación del peptidoglucano. Esta acción interfiere con la biosíntesis de la pared celular, provocando la muerte de la bacteria, al sufrir una lisis debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de dicha estructura (autolisinas e hidrolasas de mureína) mientras que el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

La ceftriaxona puede ser activa contra organismos productores de ciertos tipos de beta-lactamasa, como el TEM-1. Sin embargo, hay beta-lactamasas que hidrolizan cefalosporinas y que pueden inactivar a la

ceftriaxona, entre ellas las beta-lactamasas de espectro extendido presentes en algunas especies como *Klebsiella spp*. y *Escherichia coli;* por ello, a pesar de su aparente sensibilidad *in vitro*, deben considerarse resistentes desde un punto de vista clínico.

Algunas cepas de *Enterobacter spp*., *Citrobacter freundii*, *Morganella spp*., *Serratia spp*. y *Providencia spp*. producen cefalosporinasas cromosómicas inducibles, tipo AmpC. La inducción o desrepresión estable de estas beta-lactamasas cromosómicas antes o durante la exposición a cefalosporinas produce resistencia frente a todas las cefalosporinas.

La ceftriaxona no es activa contra la mayoría de bacterias que presentan proteínas de unión a penicilinas con afinidad reducida por los fármacos beta-lactámicos, como es el caso del *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

La resistencia también puede deberse a impermeabilidad bacteriana o a la presencia de bombas de eflujo.

En el mismo microorganismo puede hallarse presente más de una de esas cuatro formas de resistencia.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

Dado que la ceftriaxona se excreta en bajas concentraciones por la leche materna, se debe utilizar con precaución en mujeres en periodo de lactancia.

Farmacocinética

La farmacocinética que presenta la ceftriaxona es no lineal dosis-dependiente para todos los parámetros farmacocinéticos básicos, con excepción de la vida media de eliminación.

La concentración plasmática máxima posterior a una dosis única intramuscular de 1 g es de alrededor de 81 mg/L y se alcanza en dos a tres horas tras su administración. El área bajo la curva/concentración en plasma tiempo, tras la administración intramuscular, se corresponde con la administración intravenosa de una dosis equivalente, lo que indica que la biodisponibilidad de la ceftriaxona administrada intramuscular es del 100 %.

El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7 a 12 L, diseminándose por numerosos tejidos y fluidos corporales. Tras una dosis de 1 a 2 g intravenosa se pueden encontrar concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los patógenos responsables de infecciones en más de 60 tejidos y fluidos corporales, incluyendo pulmón, corazón, tractos biliar y hepático, amígdala, oído medio y mucosa nasal, hueso y fluidos cerebroespinal, pleural prostático y sinovial.

En neonatos el V_d es de 0,34 a 0,55 L/kg, en infantes y niños es de 0,3 a 0,4 L/kg, y en adultos es de 6 a 14 L/kg.

La ceftriaxona penetra en las meninges inflamadas de recién nacidos, lactantes y niños. En el LCR las concentraciones de ceftriaxona son >1,4 mg/L 24 horas después de su administración por vía intravenosa en dosis de 50 a 100 mg/kg (recién nacidos y lactantes, respectivamente). La concentración máxima en el LCR se alcanza a las cuatro horas tras la inyección intravenosa, obteniéndose un valor medio de 18 mg/L. En la meningitis bacteriana la difusión media en el LCR es del 17 % con respecto a la concentración plasmática, mientras que en pacientes con meningitis aséptica es del 4 %.

En los pacientes adultos con meningitis la inyección de 50 mg/kg permite alcanzar entre las 2 y las 24 horas concentraciones en LCR mucho más altas que las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para la mayoría de los gérmenes causantes de meningitis.

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna a bajas concentraciones.

La ceftriaxona se une a la albúmina plasmática de forma reversible y dicha unión decrece con el aumento de concentración. Así, una unión del 95 % a concentraciones plasmáticas <100 mg/L llega al 85 % a la concentración de 300 mg/L. Debido al menor contenido de albúmina en el líquido intersticial, la proporción de ceftriaxona libre en este es mayor que en plasma.

La ceftriaxona no se metaboliza de forma sistemática; únicamente la flora intestinal la transforma en un metabolito inactivo.

El aclaramiento plasmático total es de 10 a 22 mL/min.

En la primera semana de vida, el 80 % de la dosis de ceftriaxona es excretada por la orina; alrededor del primer mes, esto baja a niveles similares a los de los adultos, quienes eliminan aproximadamente el 50 a 60 % de la ceftriaxona inalterada en la orina, y el 40 a 50 % por la bilis, también en forma inalterada.

La ceftriaxona se excreta en la orina en un 33 a 67 % como droga no cambiada, y en heces como droga inactiva.

La vida media de eliminación en los adultos es de aproximadamente ocho horas.

En niños de menos de ocho días de edad y en adultos mayores de 75 años, el promedio de vida media de eliminación es normalmente de dos a tres veces mayor que la de los adultos jóvenes.

En pacientes con disfunción renal o hepática, la farmacocinética de la ceftriaxona se altera mínimamente y la vida media de eliminación aumenta de forma muy ligera. Si solo está alterada la función renal, la eliminación por bilis aumenta y si solo está alterada la función hepática, lo que aumenta es la eliminación renal.

Administración

La ceftriaxona sódica se administra vía infusión IV intermitente o vía IM profundo.

Las infusiones IV intermitentes se pasan en un período de 30 minutos (cuando se usan dosis de 1 a ≤4 g se deben pasar en al menos 30 minutos y cuando son dosis mayores a 4 g, se deben pasar en 60 minutos). La concentración para la preparación de las soluciones para infusión es de 10 a 40 mg de ceftriaxona por mililitro en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico. La concentración máxima permitida es de 40 mg/mL.

No se recomienda la administración IV directa a pasar en uno a cuatro minutos, ya que por ejemplo una dosis de 2 g administrada IV directa en cinco minutos podría resultar en taquicardia, agitación, diaforesis y palpitaciones.

La inyección IM de ceftriaxona debe aplicarse profundamente en una masa muscular grande, empleando las técnicas usuales y con las precauciones del caso. El émbolo de la aguja debe ser retrocedido antes de aplicar el antibiótico, para asegurarse que no se ha puesto dentro de un vaso sanguíneo. La inyección para aplicar vía IM podría ser diluida con lidocaína al 1 % a una concentración final de 250 mg/mL o seguir con las indicaciones aportadas por el fabricante al respecto.

La concentración máxima de ceftriaxona para uso IM es de 350 mg/mL, dependiendo de la presentación.

No se debe mezclar con aminoglucósidos en el mismo envase.

No se debe mezclar con soluciones que contengan calcio.

Interacciones con productos que contienen calcio

Se han descrito casos de reacciones mortales en niños prematuros y en recién nacidos a término de menos de un mes de edad por precipitados de calcio-ceftriaxona en pulmones y riñones. Al menos uno de ellos había recibido ceftriaxona y calcio a diferentes tiempos y por distintas líneas intravenosas.

Estudios *in vitro* han demostrado que los recién nacidos tienen un incremento de riesgo de que se formen precipitados de ceftriaxona-calcio en comparación con pacientes de otras edades.

A excepción de los recién nacidos, no existen informes de precipitados intravasculares confirmados en pacientes tratados con ceftriaxona y soluciones o productos que contengan calcio. A pesar de ello, en pacientes de cualquier edad la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse simultáneamente con ninguna solución IV que contenga calcio, aunque sea en diferentes líneas de infusión y en distintos sitios de infusión.

En pacientes mayores de 28 días de edad, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden ser administradas secuencialmente, una tras otra, si se usan líneas de infusión en diferentes sitios o si las líneas de infusión se substituyen o se limpian con un chorro de solución fisiológica a fondo entre las infusiones, para evitar precipitados.

En pacientes que requieren una infusión continua con soluciones de nutrición parenteral total (NPT) que contienen calcio, los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de tratamientos antibacterianos alternativos que no conlleven un riesgo similar de precipitación. En caso de necesitarse la ceftriaxona, las soluciones de NPT y ceftriaxona pueden administrarse simultáneamente, pero por distintas líneas de infusión y en sitios diferentes. Alternativamente, la infusión de solución NPT se puede interrumpir durante el período de infusión del antibiótico, considerando la recomendación de limpiar las vías de infusión entre las soluciones.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana a la ceftriaxona en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Tomar en cuenta que:

Se debe utilizar otro antibiótico en neonatos prematuros o en neonatos hiperbilirrubinémicos, así como en pacientes que están recibiendo soluciones intravenosas que contienen calcio.

La ceftriaxona está contraindicada en:

- Recién nacidos prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas (semanas de gestación + semanas de vida).
- Recién nacidos a término (hasta 28 días de edad) con:
  - Ictericia o aquellos con hipoalbuminemia o acidosis, ya que con estas condiciones la unión de bilirrubina es probable que esté alterada.
  - Si se necesita (o se considera que se va a necesitar) tratamiento con calcio IV, o infusiones que contengan calcio debido al riesgo de precipitación de la ceftriaxona con calcio.

La ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica; por tanto, su uso está contraindicado en recién nacidos (especialmente prematuros) con riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubinémica.

Dosis en neonatos:

Dosis general en neonatos a pretérmino y término, vía IM, IV: 50 mg/kg/dosis cada 24 horas.

- **Infecciones gonocócicas:**
  - **Profilaxis asintomática en neonatos nacidos de madres con infección gonocócica, vía IM, IV:** 25 a 50 mg/kg por dosis, por UNA SOLA DOSIS (dosis máxima: 125 mg).
  - **Tratamiento:**
    - **Infecciones diseminadas (incluyendo sepsis, artritis o abscesos en cuero cabelludo):** tratar por siete días. En caso de meningitis documentada, tratar por 10 a 14 días.
  - **Oftalmia gonocócica o profilaxis, vía IM, IV:** 25 a 50 mg/kg por dosis, por UNA SOLA DOSIS (dosis máxima: 250 mg).
  - **Meningitis no gonocócica, vía IV:**

Edad posnatal	Dosis	Intervalo
<14 días	50 mg/kg/dosis	24 horas
≥14 días	100 mg/kg/dosis	Una dosis
	Seguido de 80 a 100 mg/kg/dosis	24 horas

- **Siguiente esquema vía IV considerando:**

Edad cronológica	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	50 mg/kg	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	50 mg/kg	24 horas
29 a 60 días	---	50 mg/kg	24 horas

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes:

- **En infecciones susceptibles, vía IV:**
  - **Infección de leve a moderada:** 50 a 75 mg/kg por dosis, una vez al día o dividida cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 2 g. Continuar al menos hasta dos días después de que los signos y los síntomas de la infección han sido resueltos.
  - **Infección severa:** 80 a 100 mg/kg por día, divididos cada 12 o cada 24 horas. Dosis máxima diaria: 4 g.
- **Rinosinusitis bacteriana aguda, infección severa requiriendo de hospitalización en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 2 g por día.
- **Chancroide en infantes, niños y adolescentes, vía IM:** en el tratamiento del chancroide causado por *H. ducreyi* se recomienda una dosis única de 50 mg/kg. Dosis máxima única: 250 mg.
- **Endocarditis bacteriana, vía IM, IV:**
  - **Profilaxis (en procedimiento dental y en procedimiento respiratorio superior en pacientes alérgicos a penicilina y/o no capaces de tomar por vía oral) en infantes, niños y adolescentes:** 50 mg/kg como una dosis 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Dosis máxima única: 1 g.
  - **Tratamiento en niños y adolescentes:**
    - **Endocarditis enterococica (nativa y válvula prostética), vía IV:** 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, más ampicilina, por al menos ocho semanas.
    - **Microorganismos HACEK, vía IV:** 100 mg/kg una vez al día, por cuatro semanas.
    - ***Estreptococo del grupo Viridans* y *Streptococcus bovis*, vía IV:**
      - **Válvula nativa:** 100 mg/kg una vez al día, por cuatro semanas o dos semanas si se da con gentamicina.
      - **Válvula prostética:** 100 mg/kg una vez al día, por seis semanas, con dos semanas de gentamicina.

Vía IV: 50 mg/kg/dosis cada 12 horas o 80 mg/kg/dosis cada 24 horas. Dosis diaria máxima: 4 g. Dosis mayores a 2 g deben ser divididas en dos dosis. Tratar por ≥4 semanas, dependiendo del patógeno y del tipo de válvula. Podrían requerirse duraciones mayores. Usar en combinación con otros antibióticos dependiendo del patógeno.

- **Gonorrea e infecciones asociadas causadas por *Neisseria gonorrhoeae*:**
  - **Bacteriemia en:**
    - **Infantes y niños pesando ≤45 kg, vía IV:** 50 mg/kg una vez al día, por siete días. Dosis diaria máxima: 2 g por día.
    - **Niños pesando >45 kg y adolescentes, vía IV:** 1 g una vez al día, por siete días.

- **Tratamiento de la gonorrea no complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae* en pacientes adolescentes con epididimitis aguda, vía IM:** dosis única de 500 mg, en combinación con doxiciclina. En pacientes pesando ≥150 kg, la dosis es de 1 g.

- **Tratamiento de la gonorrea no complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae* en pacientes con vulvovaginitis gonocócica no complicada, cervicitis, uretritis, faringitis o proctitis:**

  - **En infantes y niños pesando ≤45 kg, vía IM, IV:** 25 a 50 mg/kg como dosis única. Dosis máxima: 250 mg.

  - **Niños pesando >45 kg y adolescentes, vía IM:** dosis única de 500 mg. En pacientes pesando ≥150 kg, la dosis es de 1 g. Si no se ha excluido la infección por clamidia, revisar el régimen combinado recomendado.

- **Tratamiento de la gonorrea complicada (infección diseminada), artritis o síndrome de artritis-dermatitis causada por *Neisseria gonorrhoeae*, vía IV:**

  - **En infantes y niños:** 50 mg/kg una vez al día, por siete días. Dosis diaria máxima: 2 g.

  - **Adolescentes:** 1 g una vez al día, por siete días, en combinación con una dosis oral única de azitromicina. Si no se ha excluido la infección por clamidia, revisar el régimen combinado recomendado.

- **Conjuntivitis en adolescentes, vía IM:** dosis única de 1 g, en combinación con una dosis oral única de azitromicina o de otro régimen apropiado.

- **Meningitis bacteriana, vía IV:**

  - **Adquirida en la comunidad en infantes, niños y adolescentes:** 80 a 100 mg/kg/día una vez al día o divididos cada 12 horas, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 4 g.

  - **Meningitis/ventriculitis en infantes, niños y adolescentes:** 100 mg/kg/día una vez al día o divididos cada 12 horas, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 4 g.

- **Infección intraabdominal complicada en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 a 100 mg/kg por día o divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 2 g por día.

- **Enfermedad de Lyme, compromiso neurológico, artritis recurrente/persistente, carditis o bloqueo cardíaco en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 a 75 mg/kg una vez al día. Dosis diaria máxima: 2 g por día. La duración del tratamiento depende del síndrome clínico. Tratar la meningitis, radiculopatía o carditis por 14 a 21 días; en artritis recurrente o refractaria por 14 a 28 días, dependiendo de la respuesta clínica.

- **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes (>3 meses), niños y adolescentes, vía IV:** 50 a 100 mg/kg por día o divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 4 g por día.

- **Otitis media aguda en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Bacteriana aguda, vía IM, IV:** 50 mg/kg/día, por uno a tres días. Dosis máxima: 1 g por día.

  - **Infección persistente o recaída, vía IV:** 50 mg/kg una vez al día, por tres días. Dosis diaria máxima: 1 g por día.

- **Profilaxis (peritonitis) en infantes, niños y adolescentes que se encuentran recibiendo diálisis peritoneal y que requieren de un procedimiento dental, vía IM, IV:** 50 mg/kg administrados 30 a 60 minutos antes del procedimiento dental. Dosis máxima: 1 g por dosis.

    - **Profilaxis contra enfermedad de transmisión sexual siguiente a un asalto sexual en adolescentes, vía IM:** dosis única de 500 mg, valorando combinar con otros antibióticos. En pacientes pesando ≥150 kg, la dosis es de 1 g.

- **Shigelosis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 a 100 mg/kg una vez al día, por cinco días. Dosis máxima: 2 g. Podría valorarse por dos días de tratamiento si la respuesta clínica es buena y no hay compromiso intestinal.

- **Infección por *Streptococcus pneumoniae* invasiva en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**

    - **Compromiso del SNC:** 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 4 g por día.

    - **Sin compromiso del SNC:** 50 a 75 mg/kg por día, una vez al día o divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 1 g por día.

- **Infecciones de la piel y tejidos blandos en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 50 a 75 mg/kg por día, una vez al día o divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 2 g por día.

- **Fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*) en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 75 a 80 mg/kg una vez al día, por 14 días.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, en pacientes con daño renal y daño hepático la dosis máxima diaria debe ser ≤2.000 mg por día.

La ceftriaxona es poco dializable, por lo que no es necesario un ajuste o suplemento adicional de la dosis en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, en pacientes con daño renal y daño hepático la dosis máxima diaria debe ser ≤2.000 mg por día.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se deben conocer las pruebas de sensibilidad de las bacterias a la ceftriaxona en cada centro hospitalario.

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** causadas por *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Enterobacter aerogenes*; *Proteus mirabilis* o *Serratia marcescens*.

- **Infecciones de piel y estructuras de la piel:** causadas por *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pyogenes*; *Viridans* grupo streptococci; *Escherichia coli*; *Enterobacter cloacae*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Morganella morganii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Bacteroides fragilis* o *Peptostreptococcus species*.

- **Infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas):** causadas por *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Morganella morganii* o *Klebsiella pneumoniae*.

- **Gonorrea cervical/uretral y rectal no complicada:** causada por *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa, y gonorrea faríngea causada por *Neisseria gonorrhoeae* no productora de penicilinasa.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica:** causada por *Neisseria gonorrhoeae*. No tiene actividad contra *Chlamydia trachomatis*, por lo que debe considerarse una cobertura apropiada contra este germen.

- **Septicemia bacteriana:** causada por *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae* o *Klebsiella pneumoniae*.

- **Infecciones del hueso y articulaciones:** causadas por *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; *Klebsiella pneumoniae* o *Enterobacter species*.

- **Infecciones intraabdominales:** causadas por *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Bacteroides fragilis*; *Clostridium* species (la mayoría de las cepas de *Clostridium difficile* son resistentes, por lo que no es el antibiótico indicado) o *Peptostreptococcus species*.

- **Meningitis:** causada por *Haemophilus influenzae*; *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Rango de dosis, vía IV:** 1 a 2 g cada 12 horas o cada 24 horas, dependiendo del tipo y severidad de la infección.

- **Rinosinusitis bacteriana aguda, infección severa que requiere hospitalización, vía IV:** 1 a 2 g cada 12 horas o cada 24 horas, por cinco a siete días.

- **Artritis séptica, vía IV:** 1 a 2 g una vez al día.

- **Mordedura por animal, vía IV:** 2 g una vez al día o 1 g cada 12 horas, en combinación con clindamicina o metronidazol u otro agente antimicrobiano apropiado para cubrir por anaerobios.

- **Absceso cerebral, vía IV:**

  - ***Enterobacteriaceae* o *Haemophilus spp.*:** 2 g cada 12 horas. Se podría requerir una terapia combinada en infecciones mixtas con aislados frecuentes.

- **Chancroide, vía IM:** 250 mg como dosis única.

- **Quimioprofilaxis para contactos en riesgo alto (exposición cercana a pacientes con enfermedad meningocócica invasiva), vía IM:** 250 mg en una sola dosis.

- **Colecistitis de leve a moderada, vía IV:** 1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas, por cuatro a siete días. Se recomienda la adición de terapia para anaerobios si hay anastomosis biliar-entérica.

- **Cistitis (aguda y complicada), vía IV:** 1 a 2 g cada 24 horas.

- **Infecciones gonocócicas:**

- **Gonorrea no complicada del cérvix, faringe, uretra, recto o vulvovaginitis, vía IM:** 500 mg en una dosis única. Se recomienda la dosis de 1 g en pacientes pesando ≥150 kg. Si la infección por clamidia no ha sido excluida, dar como parte de un régimen combinado apropiado (por ejemplo, con azitromicina o con doxiciclina).

- **Conjuntivitis complicada, vía IM:** 1 g en una dosis única, más azitromicina oral.

- **Infección gonocócica diseminada (artritis y síndrome de artritis-dermatitis), vía IV:** 1 g una vez al día, hasta completar un total de siete días de terapia, más dosis única de azitromicina oral. Continuar por 24 a 48 horas después de la mejoría clínica.

- **Endocarditis, vía IV:** 1 a 2 g cada 12 horas o cada 24 horas, más azitromicina oral, por al menos 28 días.

- **Epididimitis aguda, vía IM:** 250 mg en una sola dosis con doxiciclina.

- **Meningitis, vía IV:** 1 a 2 g cada 24 horas o cada 12 horas, más azitromicina oral, por 10 a 14 días.

- **Endocarditis infecciosa, vía IV:**

  - **Válvula nativa:** 2 g una vez al día, por dos a cuatro semanas.

    Nota: si se usa un régimen de dos semanas, se recomienda el uso concurrente de gentamicina. En el caso de los organismos HACEK, la duración de la terapia es de cuatro semanas.

  - **Válvula prostética:** 2 g una vez al día, por seis semanas (con o sin dos semanas de gentamicina -dependiente del MIC de penicilina-). Para las **bacterias HACEK** la duración de la terapia es por cuatro semanas.

    Bacterias HACEK:

    - *Haemophilus (Haemophilus parainfluenzae, Aggregatibacter aphrophilus)*.
    - *Aggregatibacter (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus).*
    - *Cardiobacterium hominis*.
    - *Eikenella corrodens*.
    - *Kingella* (*Kingella kingae*).

  - ***Enterococcus faecalis* (resistente a la penicilina, los aminoglicósidos y la vancomicina) en válvula nativa o prostética, vía IV:** 2 g cada 12 horas, por ocho o más semanas, administrada en forma conjunta con ampicilina.

    - **Profilaxis, vía IM, IV:** 1 g 30 a 60 minutos antes del procedimiento. La administración IM se debe evitar en pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante; en estas circunstancias, en lo posible, deben darse los regímenes con otros antibióticos orales. La administración IV debe usarse en pacientes que no son capaces de tolerar o absorber el antibiótico oral.

      Nota: las guías de la *American Heart Association* solamente recomiendan la profilaxis en pacientes con procedimientos invasivos y en quienes las condiciones cardíacas de fondo podrían predisponer a un riesgo alto de resultados adversos si ocurre la infección.

  - ***Streptococcus* del grupo *viridans* y *Streptococcus bovis*, vía IV:**

El *estreptococo del grupo viridans* (VGS) es un grupo heterogéneo de especies estreptocócicas; estas son las especies predominantes de la flora oral humana (orofaringe) y comúnmente habitan en otras áreas del tracto respiratorio superior, gastrointestinal y genital femenino.

El VGS agrupa bacterias de baja virulencia; sin embargo, constituye la principal causa de sepsis y neumonía en personas neutropénicas y una importante causa de sepsis y meningitis en neonatos. Ocasionalmente, estas bacterias pueden comportarse como patógenos en niños y adultos sanos, causando infecciones como la endocarditis subaguda.

El VGS consta de cinco categorías de bacterias que forman parte del microbioma humano. Estas bacterias han sido difíciles de clasificar debido a la variabilidad y el traslape de sus características microbiológicas.

Es importante considerar que la mortalidad debida a la bacteriemia por VGS oscila entre 2 y 21 %, principalmente como consecuencia de un shock séptico y del síndrome de angustia respiratoria aguda.

Especies que componen el grupo VGS

Streptococcus mitis
Streptococcus pseudopneumoniae
Streptococcus sanguinis
Streptococcus parasanguinis
Streptococcus gordonii
Streptococcus constellatus
Streptococcus intermedius
Streptococcus anginosus
Streptococcus mutans
Streptococcus sobrinus
Streptococcus salivarius
Streptococcus vestibularis
Streptococcus thermophilus
Streptococcus equinus
Streptococcus gallolyticus
Streptococcus infantarius

- **Válvula nativa:**
  - **Altamente susceptible a la penicilina (MIC ≤0,12 µg/mL):** 2 g una vez al día, por cuatro semanas o por dos semanas concomitante con gentamicina.
- **Válvula prostética:**
  - **Altamente susceptible a la penicilina (MIC ≤0,12 µg/mL):** 2 g una vez al día, por seis semanas o por dos semanas (con o sin gentamicina concomitante por las primeras dos semanas).
- **Válvula prostética:**

- **Relativa o totalmente resistente a la penicilina (MIC >0,12 µg/mL):** 2 g una vez al día, con gentamicina concomitante por seis semanas.

- **Infección intraabdominal complicada, adquirida en la comunidad, de leve a moderada (en combinación con metronidazol), vía IV:** 1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas, por cuatro a siete días.

- **Enfermedad de Lyme o Lyme neuroborreliosis, vía IV:** 2 g una vez al día, por 14 días (neurológica) o por 21 a 28 días (carditis) o por 28 días (artritis con manifestaciones neurológicas).

- **Mastoiditis (hospitalizado), vía IV:**

  - **Adultos menores de 60 años:** 2 g una vez al día.

  - **Pacientes mayores de 60 años**: 1 g una vez al día.

- **Meningitis adquirida en la comunidad (tratamiento empírico), vía IV:** 2 g cada 12 horas, por siete a 14 días (en bacterias seleccionadas podrían ser necesarios cursos más largos).

- **Quimioprofilaxis en enfermedad meningocócica, vía IM:** 250 mg como única dosis. La profilaxis debe ser iniciada tan pronto como sea posible siguiente a la exposición (lo ideal sería en menos de 24 horas después de la identificación del paciente índice).

- **Celulitis orbital y endoftalmitis, vía IV:** 2 g una vez al día.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica, vía IM:** 250 mg en una dosis única, más doxiciclina (con o sin metronidazol).

- **Neumonía adquirida en la comunidad, vía IV:** 1 g una vez al día, usualmente en combinación con un macrólido; considerar 2 g por día en pacientes en riesgo por infecciones más severas y/o bacterias resistentes (en UCI; edad ≥65 años; infección diseminada).

- **Proctitis, proctocolitis, enteritis, vía IM:** 250 mg en una dosis más doxiciclina oral.

- **Profilaxis contra enfermedades de transmisión sexual en un asalto sexual, vía IM:** 250 mg como dosis única (en combinación con azitromicina y metronidazol).

- **Infección en la prótesis de la articulación, vía IV:**

  - **Estafilococo susceptible a oxacilina:** 1 a 2 g cada 24 horas, por dos a seis semanas (en combinación con rifampicina), seguido de un tratamiento con un antibiótico oral y régimen supresor.

  - **Estreptococo betahemolítico:** 2 g cada 24 horas, por cuatro a seis semanas.

- **Pielonefritis (aguda, no complicada) en mujeres, vía IV:** 1 a 2 g una vez al día. Muchos médicos administran una dosis parenteral única antes de iniciar la terapia oral.

- **Shock séptico/tóxico, vía IV:** 2 g una vez al día, con clindamicina, por shock tóxico.

- **Infección necrotizante de piel y tejidos blandos, vía IV:**

  - **Debida a *Aeromonas hydrophila*:** 1 a 2 g una vez al día, en combinación con doxiciclina.

  - **Debida a *Vibrio vulnificus*:** 1 g una vez al día, en combinación con doxiciclina.

Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y se encuentre afebril por 48 a 72 horas.

- **Infecciones en el sitio quirúrgico (cirugía en el tracto intestinal o genitourinario, cirugía de axila o perineo), vía IV:** 1 g cada 24 horas, en combinación con metronidazol.

- **Fiebre tifoidea, vía IV:** 2 g una vez al día o cada 12 horas, por 10 a 14 días.

- **Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina, vía IM, IV:**

  - **Primaria o secundario:** 1 o 2 g una vez al día, por 10 a 14 días (valorar extender por más tiempo). Constituye un tratamiento alternativo en la sífilis temprana. La dosis óptima y la duración no se han definido.

- **Fiebre tifoidea, vía IV:** 2 g cada 24 horas o cada 12 horas, por 10 a 14 días. Usualmente reservado en caso de enfermedad resistente a la fluoroquinolona.

- **Enfermedad de Whipple (causada por la bacteria *Tropheryma whipplei*), vía IV:** iniciar a la dosis de 2 g una vez al día, por 10 a 14 días; luego, cambiar a terapia oral (con un antibiótico apropiado, como sulfametoxazol y trimetoprima), por aproximadamente un año.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	8 horas	1 a 2 g IV cada 12 o cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	No cambia	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas
Hemodiálisis	---	1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	1 a 2 g cada 12 o cada 24 horas

Dosis en daño renal

No es necesario un ajuste de la dosis en daño renal.

En daño concurrente renal y hepático la dosis máxima es de ≤2 g por día.

Pobremente dializable; no se requiere ninguna dosis suplementaria o un ajuste de dosis; incluyendo pacientes en hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o en terapia de reemplazo renal continuo.

Dosis en daño hepático

No es necesario un ajuste en la dosis, a menos que exista una disfunción renal concurrente (ver dosis en daño renal).

Precauciones

Debido a que este medicamento contiene 83 mg de sodio por gramo de ceftriaxona, podría ser perjudicial en pacientes con dietas pobres en sodio.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con ceftriaxona (Síndrome de Stevens Johnson, Síndrome de Lyell, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos) que pueden ser amenazantes para la vida o mortales. No se conoce la frecuencia de estos acontecimientos.

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden sufrir una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento con ceftriaxona. Esta reacción suele ser una condición autolimitante o puede ser manejada con tratamiento sintomático. No se debe interrumpir el tratamiento con antibiótico si ocurre una de estas reacciones.

Al igual que con las demás cefalosporinas, incluso aunque se haya hecho una amplia historia del paciente, no puede descartarse un shock anafiláctico. En caso de producirse, se deben adoptar medidas inmediatas.

Con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la ceftriaxona, se conocen casos de colitis pseudomembranosa. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos. Los casos leves pueden responder a la interrupción del medicamento. Los casos de carácter moderado a grave pueden requerir reposición de fluidos, electrolitos y proteínas.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no susceptibles.

En ecografías de la vesícula biliar se han detectado sombras tras la administración de dosis superiores a la recomendada habitualmente. Estas sombras son precipitados de ceftriaxona cálcica, que desaparecen una vez concluido el tratamiento o tras la retirada del preparado. Rara vez se han asociado estos signos con síntomas. Si sobrevienen síntomas, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico; el médico deberá considerar en cada caso la conveniencia de suspender el tratamiento con la ceftriaxona.

Mediante diversos estudios se ha demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se proyecte administrar a recién nacidos hiperbilirrubinémicos.

Durante los tratamientos prolongados con ceftriaxona deberá controlarse regularmente el perfil hemático.

Ciprofloxacino

Ciprofloxacino base 500 mg (como ciprofloxacino hidrocloruro monohidrato). Tableta recubierta.

Ciprofloxacino 250 mg/5 mL para suspensión oral, con sabor agradable. Consiste en dos envases:

a. Envase que contiene 7,95 g (principio activo y excipientes) de microcápsulas correspondientes a 5,0 g de ciprofloxacino por 100 mL. Corresponde a 20 dosis.

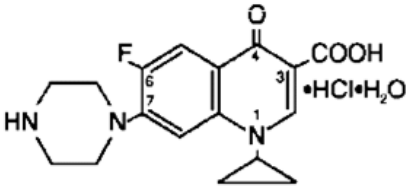
b. Envase que contiene 99,2 g del diluente (triglicéridos de cadena media, sacarosa, lecitina agua y saborizante) para preparar 100 mL de suspensión de ciprofloxacino al 5 % (250 mg/5mL).

Se tienen además las siguientes presentaciones del lactato de ciprofloxacino:

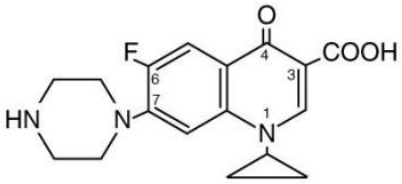
- Como concentrado parenteral para inyección, para infusión IV: 10 mg de ciprofloxacino/mL (200 o 400 mg), frasco ampollas con 20 o 40 mL, respectivamente, o en empaque para farmacia de 120 mL con 10 mg de ciprofloxacino/mL (1,2 g). Ambas presentaciones contienen la droga en una solución acuosa, con un pH de 3,3 a 3,9, y poseen ácido clorhídrico para ajustar el pH.

- También está la presentación en inyección parenteral para infusión IV: 2 mg de ciprofloxacino/mL (200 o 400 mg) en solución inyectable de dextrosa al 5 %, en recipiente flexible, con un pH de 3,5 a 4,6.

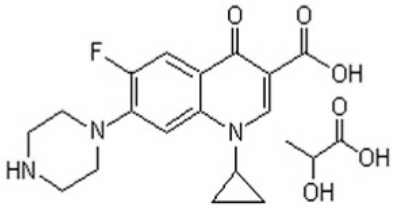
Ciprofloxacino hidrocloruro monohidrato



Ciprofloxacino



Lactato de ciprofloxacino



Mecanismo de acción

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona que actúa inhibiendo en las bacterias susceptibles dos enzimas topoisomerasas tipo II (la ADN girasa y la topoisomerasa IV), indispensables para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano. Al estabilizar complejos en los que el ADN queda cortado, impide la correcta reparación de la doble hélice, bloquea la división celular y conduce finalmente a la muerte del microorganismo.

Embarazo: categoría C.

Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, aunque se ha observado artropatía en animales inmaduros.

El ciprofloxacino atraviesa la placenta y produce concentraciones medibles en el líquido amniótico y en el cordón umbilical.

Las concentraciones séricas de ciprofloxacino podrían ser más bajas en pacientes embarazadas.

El ciprofloxacino solo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Lactancia materna

El ciprofloxacino está presente en la leche materna.

Farmacocinética

El ciprofloxacino oral es bien absorbido; 500 mg cada 12 horas producen una ABC equivalente a la producida por 400 mg IV a pasar en 60 minutos cada 12 horas.

La biodisponibilidad general del ciprofloxacino oral es de 70 a 80 %. Los pacientes más jóvenes absorben menos ciprofloxacino en comparación con los pacientes mayores (40).

La V_d es de 2,1 a 2,7 L/kg.

Las concentraciones tisulares con frecuencia exceden las concentraciones séricas, especialmente en riñones, vesícula, hígado, pulmones, tejido ginecológico y tejido prostático.

Las concentraciones en el LCR corresponden al 10 % de las concentraciones séricas en meninges no inflamadas, y al 14-37 % en meninges inflamadas.

El metabolismo es parcialmente de tipo hepático; forma cuatro metabolitos, los cuales tienen una limitada actividad.

La vida media de eliminación en niños es de cuatro a cinco horas, mientras que en adultos con función renal normal es de tres a cinco horas.

El tiempo para alcanzar la concentración pico con el ciprofloxacino oral en tabletas de liberación inmediata es de 0,5 a 2 horas.

El ciprofloxacino se excreta en orina en un 30 a 50 % sin cambio en la droga, y en heces en un 15 a 43 % como droga sin cambio.

La depuración después de la administración de ciprofloxacino IV en niños con fibrosis quística es de 0,84 L/hora/kg y en adultos es de 0,5 a 0,6 L/hora/kg.

Administración

La dosis se expresa en términos de ciprofloxacino.

La dosis oral se puede dar con o sin comidas; sin embargo, no se recomienda dar con alimentos lácteos (como leche o yogurt, por ejemplo) o con productos fortificados con calcio (como jugos) que no se acompañen de una comida, ya que la absorción se ve reducida sustancialmente. De preferencia, las dosis se deben tomar dos horas antes o después de los alimentos lácteos o calcio oral mayor a 800 mg.

El ciprofloxacino para suspensión que contiene microcápsulas debe ser mezclado con el diluente proveído por el fabricante para la preparación de la suspensión. La suspensión oral no debe ser administrada a través de un tubo de alimentación.

Antiácidos que contienen magnesio, aluminio y/o calcio o productos que contengan calcio, zinc o hierro disminuyen la biodisponibilidad oral del hidrocloruro de ciprofloxacino.

La administración concomitante con suplementos nutricionales o alimentación enteral podría afectar la absorción GI del ciprofloxacino.

Los pacientes que reciben ciprofloxacino, ya sea oral o IV, deben estar bien hidratados; por ello, se les debe instruir sobre la importancia de tomar líquidos en forma liberal, para evitar cristaluria.

El ciprofloxacino podría causar fotosensibilidad; por lo tanto, se aconseja utilizar bloqueador solar, ropa protectora y sombrero, y evitar los rayos de sol mientras se está en tratamiento con este.

El lactato de ciprofloxacino se administra vía infusión IV.

Previo a la infusión IV, el lactato de ciprofloxacino concentrado para inyección que posee 10 mg/mL debe diluirse en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico, para dar una solución que contiene 1-2 mg de ciprofloxacino por mililitro.

De manera alternativa, el lactato de ciprofloxacino que contiene 2 mg/mL en dextrosa al 5 %, disponible comercialmente para infusión IV, puede utilizarse sin previa dilución. Las presentaciones en empaque para farmacia de 120 mL con 10 mg de ciprofloxacino/mL (1,2 g) deben diluirse en suero fisiológico o suero glucosado al 5 %, a una solución con una concentración final de 0,5 a 2 mg/mL (esta presentación es para utilizarse en un programa de mezclas establecido por el Servicio de Farmacia y debe usarse únicamente para la preparación de mezclas para infusión IV).

Las infusiones IV deben pasarse en un período de 60 minutos. Estas deben aplicarse en una vena grande para minimizar el malestar y disminuir el riesgo de irritación de la vena. Si se utiliza un equipo de administración tipo Y, la otra solución IV que fluye a través del tubo debe detenerse mientras se está pasando el lactato de ciprofloxacino.

Debido a que las reacciones a nivel local, como tromboflebitis, sensación de quemado, dolor, prurito, parestesia, eritema e inflamación en el sitio de la infusión IV, son más frecuentes cuando la droga es administrada rápidamente, por ejemplo, en 30 minutos o vía una vena pequeña, el lactato de ciprofloxacino debe ser pasado IV lentamente en un período de 60 minutos, como una solución diluida (1 a 2 mg de ciprofloxacino por mililitro), a través de una vena grande. Cuando tales reacciones se presentan a pesar de estas precauciones, por lo general se resuelven en forma rápida al finalizar la infusión. Los fabricantes establecen que las posteriores administraciones IV del lactato de ciprofloxacino no están contraindicadas, a menos que la reacción recurra o empeore.

La concentración máxima permitida es de 2 mg de ciprofloxacino por mililitro.

Indicaciones y dosis en pediatría

> En pediatría el ciprofloxacino no es un antibiótico de uso rutinario como terapia de primera línea; sin embargo, tras valorar el riesgo/beneficio, podría considerarse como una alternativa terapéutica en situaciones particulares, como en pacientes portadores de ántrax, en fibrosis quística con bacterias resistentes y sensibles al ciprofloxacino, o cuando la única alternativa terapéutica sea la terapia parenteral y el ciprofloxacino ofrece una opción vía oral.

El ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, se asocia con artropatía y cambios histopatológicos en las articulaciones que soportan el peso de animales jóvenes. El ciprofloxacino oral causó cojera en perros inmaduros; la evaluación histológica de estos perros reveló lesiones permanentes del cartílago. Además, cuando se ha utilizado en pacientes pediátricos menores de 18 años, este se ha asociado con una tasa aumentada de efectos adversos, involucrando las articulaciones y estructuras de tejidos alrededor (por

ejemplo, tendones), comparado con el placebo. Por lo tanto, el ciprofloxacino en pacientes pediátricos menores de 18 años solo debe darse en los siguientes casos: inhalación de ántrax (posexposición); para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis causada por la *Escherichia coli*. Sin embargo, se establece que el uso de las fluoroquinolonas en este grupo de edad también podría ser justificado en otras infecciones, como endocarditis o infecciones por gramnegativos multirresistentes.

Se debe recomendar a los padres de familia que le informen al médico si sus hijos han tenido problemas relacionados con las articulaciones antes de iniciar el ciprofloxacino o si tales problemas se presentan durante o después del tratamiento con este antibiótico.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana al ciprofloxacino en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos

El esquema de dosificación del ciprofloxacino en neonatos con infecciones susceptibles es:

- **Siguiente esquema, vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	7,5 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	7,5 mg/kg/dosis	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	12,5 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	12,5 mg/kg/dosis	12 horas
29 a 60 días	-	12,5 mg/kg/dosis	12 horas

- **Siguiente esquema, vía IV:**
  - **Edad posmenstrual <34 semanas:** 7,5 a 10 mg/kg/dosis cada 12 horas.
  - **Edad posmenstrual ≥34 semanas:** 10 a 15 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- **Ántrax:** el ciprofloxacino podría usarse en niños que han inhalado el ántrax (posexposición), con el fin de reducir la incidencia o progresión de la enfermedad tras la exposición a esporas aerolizadas del *Bacillus anthracis*.

  Debido a los potenciales efectos adversos por el uso prolongado del ciprofloxacino en infantes y niños, la amoxicilina es una opción para completar la terapia de los 60 días (por ejemplo, después de una terapia con multidrogas inicial de 14 a 21 días o siete a 10 días por ántrax inhalado o ántrax cutáneo no complicado, respectivamente, que incluyó al ciprofloxacino), cuando la susceptibilidad a la penicilina es conocida.

  Se debe enfatizar que el uso de la amoxicilina no está recomendado para el tratamiento inicial.

  La amoxicilina también se puede considerar como una alternativa al ciprofloxacino para profilaxis postexposición, cuando haya interés sobre los efectos adversos potenciales de la terapia prolongada con quinolonas en niños.

- **Ántrax cutáneo sin compromiso sistémico:**

Edad neonatal	Dosis vía oral	Duración
Neonato a pretérmino (32 a 37 semanas)	10 mg/kg por dosis cada 12 horas	7 a 10 días
Neonato a término	15 mg/kg por dosis cada 12 horas	7 a 10 días

- **En la profilaxis posexposición (inhalado):**

Edad neonatal	Dosis vía oral	Duración
Neonato a pretérmino (32 a 37 semanas)	10 mg/kg por dosis cada 12 horas	60 días
Neonato a término (≥37 semanas)	15 mg/kg por dosis cada 12 horas	60 días

- **Sistémico (incluyendo meningitis) (debe ser iniciada con un régimen parenteral de múltiples drogas recomendadas)**

Edad neonatal	Dosis	Duración
Neonato a pretérmino (32 a 37 semanas)	10 mg/kg por dosis cada 12 horas (Vía IV) (Vía oral la misma dosis)	Valoración clínica (hasta 60 días por vía oral)
Neonato a término (≥37 semanas)	15 mg/kg por dosis cada 12 horas (Vía IV) (Vía oral la misma dosis)	Valoración clínica (hasta 60 días por vía oral)

- **Infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis):**
  - **Neonato, vía oral:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Neonato, vía IV:** 5 mg/kg cada 12 horas.
- **Infecciones severas del tracto respiratorio y del tracto GI:**
  - **Neonatos, vía oral:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Neonatos, vía IV:** 5 mg/kg cada 12 horas.

Dosis en edad ≥28 días:

Vía oral: 20 a 40 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 1,5 g.

Vía IV: 20 a 30 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 1,2 g.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con infecciones con bacterias susceptibles

- **Infección de leve a moderada, vía oral:** 10 mg/kg por dosis, dos veces al día. Dosis máxima: 500 mg por dosis. Dosis máxima diaria: 1 g.

- **Infección severa:**

  - **Vía oral:** 15 a 20 mg/kg por dosis, dos veces al día. Dosis máxima: 750 mg por dosis. Dosis diaria máxima: 1,5 g.

  - **Vía IV:** 10 mg/kg por dosis, cada ocho a cada 12 horas. Dosis máxima: 400 mg por dosis. Dosis diaria máxima: 800 mg.

- **Ántrax en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Ántrax cutáneo sin compromiso sistémico, vía oral:** 15 mg/kg cada 12 horas (máximo: 500 mg por dosis). Aun cuando una duración de siete a 10 días de tratamiento podría ser adecuada en el ántrax cutáneo no complicado, la CDC recomienda que el tratamiento sea continuado por al menos 60 días.

    Si se presentan signos de compromiso sistémico, edema extensivo o lesiones en cabeza y cuello o si el ántrax cutáneo se presenta en infantes menores de dos años, la terapia debe ser iniciada con un régimen parenteral de múltiples drogas recomendadas para el tratamiento del ántrax inhalado.

    Debido a los potenciales efectos adversos por el uso prolongado del ciprofloxacino en infantes y niños, la amoxicilina se considera una opción para completar la terapia de los 60 días (por ejemplo, después de una terapia con multidrogas inicial de 14 a 21 días o siete a 10 días por ántrax inhalado o ántrax cutáneo no complicado, respectivamente, que incluye al ciprofloxacino), cuando la susceptibilidad a la penicilina es conocida.

    Se debe enfatizar que el uso de la amoxicilina no está recomendado como tratamiento inicial.

  - **En la profilaxis posexposición (inhalado)**

    - **Vía oral:** 15 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima hasta 500 mg).

    - **Vía IV:** 10 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima hasta 400 mg).

    Debido a la posible persistencia de esporas en el tejido pulmonar siguiente a la exposición en aerosol, la CDC recomienda que la profilaxis sea continuada por al menos 60 días. Sin embargo, debido a los efectos adversos potenciales del uso prolongado del ciprofloxacino en infantes y niños, se considera a la amoxicilina como una alternativa en la profilaxis, cuando la susceptibilidad a la penicilina es conocida.

- **Infecciones del tracto urinario:** en caso necesario, se puede utilizar el ciprofloxacino en infantes, niños y adolescentes para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario, así como en pielonefritis causada por ***E. coli*** susceptible.

  - **Cistitis aguda no complicada en adolescentes ≥18 años, vía oral:** 250 mg cada 12 horas, por tres días.

  - **Cistitis aguda complicada en adolescentes ≥18 años, vía oral:** 250 mg cada 12 horas, por cinco a siete días.

  - **Infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis)**

    Vía oral:

    - **Infantes (>4 semanas a un año):** 5 a 7,5 mg/kg cada 12 horas. La dosis podría duplicarse a 10 a 15 mg/kg cada 12 horas, por 10 a 21 días.

    - **Niños y adolescentes ≤17 años:** 10 mg/kg cada 12 horas. La dosis podría duplicarse a 20 mg/kg (hasta 750 mg por dosis) cada 12 horas, por 10 a 21 días.

    Vía IV:

    - **Infantes (>4 semanas a un año):** 4 mg/kg cada 12 horas. La dosis podría aumentarse a 8 mg/kg cada 12 horas en infecciones severas.

    - **Niños y adolescentes ≤17 años:** 6 o 10 mg/kg cada ocho horas. La dosis podría aumentarse a 10 mg/kg cada ocho horas en infecciones severas. Dosis máxima: 400 mg cada ocho horas.

- **Infecciones diarreicas:**

  - **Cólera en infantes y niños, vía oral:** 15 mg/kg cada 12 horas, por tres días. Dosis máxima: 500 mg por dosis.

  - **Shigelosis, disentería en infantes y niños:**

    - **No expuestos al VIH, vía oral:** 15 mg/kg cada 12 horas, por tres días.

- **Infecciones severas del tracto respiratorio y del tracto GI:**

  Vía oral:

  - **Infantes (>4 semanas a un año):** 5 a 7,5 mg/kg cada 12 horas. La dosis podría duplicarse en infecciones severas.

  - **Niños:** 20 mg/kg (hasta 750 mg) cada 12 horas.

  Vía IV:

  - **Infantes (>4 semanas a un año):** 4 mg/kg cada 12 horas. La dosis podría duplicarse en infecciones severas.

  - **Niños:** 10 mg/kg (hasta 400 mg) cada ocho horas.

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior por *Pseudomona* en fibrosis quística:**

  Vía oral:

  - **Infantes (>4 semanas a un año):** 15 mg/kg cada 12 horas.
  - **Niños:** 20 mg/kg (hasta 750 mg) cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 2 g.

  Vía IV:

  - **Infantes (>4 semanas a un año):** 4 a 8 mg/kg cada 12 horas.
  - **Niños:** 10 mg/kg (hasta 400 mg) cada ocho horas. Dosis máxima diaria: 1,2 g.

- **Otras infecciones:** en las infecciones por cólera causada por el *Vibrio cholerae 01* o *0139*, los niños con edades entre los 2 y los 12 años han recibido una dosis única oral de ciprofloxacino de 20 mg/kg (hasta 750 mg).

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes (>4 semanas a un año) y niños, vía oral e IV:**
  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 10 a 15 mg/kg por dosis cada 18 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** 10 a 15 mg/kg por dosis cada 24 horas.
  - **Hemodiálisis (dializable en <10 %):** 10 a 15 mg/kg por dosis cada 24 horas. Dar después de la diálisis y de los días de dializado.
  - **Diálisis peritoneal (dializable en <10 %):** 10 a 15 mg/kg por dosis cada 24 horas. Dar después de la diálisis y de los días de dializado.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al ciprofloxacino en el centro hospitalario.

La dosis en el adulto mayor se hace en referencia al adulto; sin embargo, valorar un ajuste en la dosis de acuerdo con la función renal.

- **Ántrax:**
  - **Inhalación (profilaxis posexposición):**
    - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por 60 días.
    - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por 60 días.
  - **Cutánea:**
    - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por 60 días.

      Nota: en la presencia de compromiso sistémico, edema extensivo, lesiones en cuello/cabeza, referirse a la dosis vía IV (400 mg cada 12 horas).

- **Inhalado/gastrointestinal/faríngeo:**

  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas.

    Nota: el tratamiento inicial debe incluir dos o más antibióticos, predecible a la efectividad. La terapia combinada continúa por 60 días.

- **Heridas por mordedura de animal:** se recomienda como una terapia alternativa en heridas por mordedura en pacientes que son hipersensibles a los betalactámicos.

  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas, en combinación con metronidazol.

  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, en combinación con metronidazol.

- **Infecciones en hueso/articulaciones:**

  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas, por cuatro a ocho semanas.

  - **Vía IV:**

    - **Infección de leve a moderada:** 400 mg cada 12 horas, por cuatro a ocho semanas.

    - **Severa/complicada:** 400 mg cada ocho horas, por cuatro a ocho semanas.

- **Chancroide (tratamiento alternativo):**

  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por tres días.

- **Cistitis aguda no complicada:**

  - **Vía oral:** 250 mg cada 12 horas, por tres días.

- **Endocarditis debida a bacterias HACEK (no es una opción de primera línea, usar solamente si existe intolerancia a los betalactámicos).**

  Bacterias HACEK:

  - *Haemophilus (Haemophilus parainfluenzae, Aggregatibacter aphrophilus).*
  - *Aggregatibacter (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus).*
  - *Cardiobacterium hominis.*
  - *Eikenella corrodens.*
  - *Kingella (Kingella kingae).*

    - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por cuatro semanas (válvula nativa) o por seis semanas (válvula prostética).

    - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por cuatro semanas (válvula nativa) o por seis semanas (válvula prostética).

- **Epididimitis por clamidia:**

  - **Vía oral:** 500 mg en una sola dosis.

- **Neutropenia febril:**
  - **Vía IV:** 400 mg cada ocho horas, por siete a 14 días (se recomienda en terapia combinada).
- **Infección gonocócica uretra/cérvix:**
  - **Vía oral:** 250 a 500 mg como dosis única, concomitante con doxiciclina o azitromicina, por posible coinfección con *Chlamydia*.

    Nota: se debe valorar si el ciprofloxacino sigue teniendo actividad antigonocócica.
- **Granuloma inguinal (donovanosis):**
  - **Vía oral:** 750 mg cada 12 horas, por al menos tres semanas (y hasta que las lesiones hayan sanado).
- **Diarrea infecciosa:**
  - **Vía oral:**
    - ***Salmonella*:** 500 mg cada 12 horas, por cinco a siete días.
    - ***Shigella* (incluyendo a la *Shigella dysenteriae* tipo 1)*:*** 500 mg cada 12 horas, por tres días.
    - **Diarrea del viajero:**
      - **Leve:** 750 mg como dosis única.
      - **Severa:** 500 mg cada 12 horas, por tres días.
    - ***Vibrio cholerae*:** 1 g como dosis única.
- **Infección intraabdominal, complicada (incluyendo apéndice perforada, absceso apendicular, diverticulitis aguda, colecistitis aguda), adquirida en la comunidad (en combinación con metronidazol).**

  Nota: evitar su uso en centros hospitalarios donde la susceptibilidad a *E. coli* es <90 %.
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
- **Infección del tracto respiratorio inferior:**
  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - **Vía IV:**
    - **Leve a moderada:** 400 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
    - **Severa/complicada:** 400 mg cada ocho horas, por siete a 14 días.
- **Neumonía de nosocomio:**
  - **Vía IV:** 400 mg cada ocho horas, por 10 a 14 días.

- **Profilaxis por meningitis meningocócica:**
  - **Vía oral:** 500 mg como dosis única.
- **Periodontitis:**
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por ocho a 10 días.
- **Prostatitis (crónica, bacteriana):**
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por 28 días.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por 28 días.
- **Sinusitis (aguda):**
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por 10 días.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por 10 días.
- **Infecciones de piel/estructuras de piel:**
  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - **Vía IV:**
    - **Leve a moderada:** 400 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
    - **Severa/complicada:** 400 mg cada ocho horas, por siete a 14 días.
- **Infección necrotizante de piel y tejido blando debida a *Aeromonas hydrophila*:**
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, en combinación con doxiciclina. Tratamiento continuo hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y se encuentre afebril por 48 a 72 horas.
- **Infección en el sitio quirúrgico (tracto intestinal, genitourinario, perineo o axila):**
  - **Vía oral:** 750 mg cada 12 horas, en combinación con metronidazol.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, en combinación con metronidazol.
- **Fiebre tifoidea:**
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por 10 días.
- **Infección del tracto urinario:**
  - **Cistitis aguda no complicada:**
    - **Vía oral:** 250 mg cada 12 horas, por tres días.
  - **Cistitis aguda complicada:**

    - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
    - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - **Pielonefritis no complicada (ambulatoria):**
    - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por siete días.
  - **Pielonefritis complicada (hospitalizado):**
    - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
- **Infecciones en pie diabético (valorar el uso concomitante con otros antibióticos):**
  - **Moderada, vía oral:** 500 mg cada 12 horas (en caso de sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*: 750 mg cada 12 horas).
  - **Moderada a severa, vía IV:** 400 mg cada 12 horas (en caso de sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*: 400 mg cada ocho horas).
- **Osteomielitis:**
  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas. En caso de ser por *Pseudomonas aeruginosa*: 750 mg cada 12 horas.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas. En caso de ser por *Pseudomonas aeruginosa*: 400 mg cada ocho horas.
- **Infección por la peste (causada por *Yersinia pestis*):**
  - De acuerdo con la OMS (41):
    - La peste es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria zoonótica *Yersinia pestis*, que suele encontrarse en pequeños mamíferos y en las pulgas que los parasitan.
    - Las personas infectadas por *Y. pestis* suelen presentar síntomas tras un periodo de incubación de uno a siete días.
    - Hay dos formas clínicas principales de peste: la bubónica y la neumónica. La peste bubónica, caracterizada por la tumefacción dolorosa de los ganglios linfáticos, denominados bubones, es la más frecuente.
    - La peste se transmite entre los animales y los humanos por la picadura de pulgas infectadas, el contacto directo con tejidos infectados o la inhalación de gotículas respiratorias infectadas.
    - La peste puede ser una enfermedad muy grave para el ser humano. Sin tratamiento, se estima que la peste bubónica tiene una tasa de letalidad de 30 a 60 %, mientras que la neumónica resulta invariablemente mortal.
    - El tratamiento con antibióticos es eficaz contra la peste; por tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces pueden salvar vidas humanas.
    - Entre 2010 y 2015 se notificaron 3.248 casos en el mundo, 584 de ellos mortales.
    - En la actualidad, los tres países más endémicos son Madagascar, la República Democrática del Congo y Perú.

- **Tratamiento:**
  - **Vía oral:** 500 a 750 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días.
  - **Vía IV:** 400 mg cada ocho horas o cada 12 horas, por 10 a 14 días.

- **Prostatitis (aguda):**
  - **Vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por seis semanas.
  - **Vía IV:** 400 mg cada 12 horas, por seis semanas.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:**
  - **Vía oral:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Vía IV:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/minuto:**
  - **Vía oral:** 250 a 500 mg cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto:**
  - **Vía IV:** no se requiere un ajuste de la dosis
- **Depuración de creatinina de 5 a 29 mL/minuto:**
  - **Vía oral:** administrar 250 a 500 mg cada 18 horas.
  - **Vía IV:** administrar 200 a 400 mg cada 18 a cada 24 horas.
- **Dosis en hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal:** administrar después de la hemodiálisis, en el mismo día en que esta se realiza. Dializable (<10 %):
  - **Vía oral:** 250 a 500 mg cada 24 horas.

    Nota: la dosis en el entendido de sesiones completas tres veces por semana.

Alternativamente:

- **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:**
  - **Vía IV:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 10 a 50 mL/minuto:** administrar entre 50 y 75 % de la dosis usual cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar el 50 % de la dosis usual cada 12 horas.
- **Dosis en hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal:** administrar después de la hemodiálisis, exactamente el día en que esta se realiza. Dializable (<10 %):

- **Vía oral:** 250 a 500 mg cada 24 horas.

  Nota: la dosis en el entendido de sesiones completas tres veces por semana.

- **Vía oral:** 200 a 400 mg cada 24 horas.

  Nota: la dosis en el entendido de sesiones completas tres veces por semana.

		Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Vía oral	4 horas	500 mg o 750 mg VO cada 12 horas
	Vía IV	4 horas	400 mg IV cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	Vía oral	6 a 9 horas	---
	Vía IV	6 a 9 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	Vía oral	---	500 mg o 750 mg VO cada 12 horas
	Vía IV	---	400 mg IV cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	Vía oral	---	250 mg o 500 mg VO cada 12 horas
	Vía IV	---	400 mg IV cada 24 horas
Dep cr <10	Vía oral	---	500 mg VO cada 24 horas
	Vía IV	---	400 mg IV cada 24 horas
Hemodiálisis	Vía oral	---	500 mg VO cada 24 horas (dosis después de la diálisis en los días de diálisis)
	Vía IV	---	400 mg IV cada 24 horas (dosis después de la diálisis en los días de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	Vía oral	---	500 mg VO cada 24 horas
	Vía IV	---	400 mg IV cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis, según la información aportada por el fabricante (sin embargo, no se han realizado estudios en esta población).

Alerta

En pacientes tratados con quinolonas se ha notificado raramente una lesión tendinosa, incluida la rotura. La rotura tendinosa puede suceder a las 48 horas de iniciado el tratamiento.

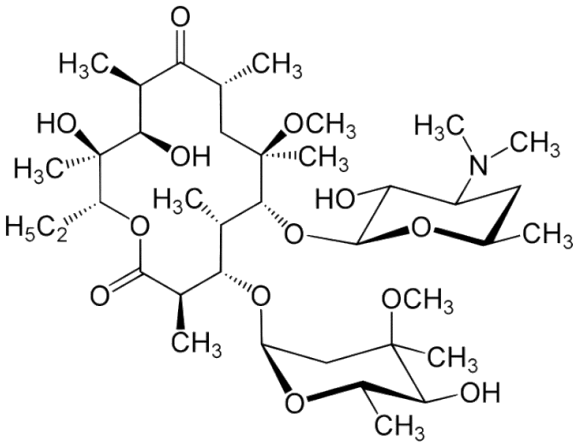
Se recuerda que:

- Las quinolonas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de lesiones tendinosas relacionadas con el uso de quinolonas.
- Los pacientes ancianos son más propensos a las tendinitis.
- El riesgo de rotura tendinosa se incrementa con el uso concomitante de corticosteroides.
- Se debe suspender de inmediato la quinolona si se sospecha una tendinitis.
- Los pacientes que reciben ciprofloxacino deben evitar la exposición a la luz solar o a la luz ultravioleta artificial, y suspender el tratamiento si presentan fototoxicidad.
- Es importante que el paciente sea instruido sobre la importancia de tomar suficientes líquidos para garantizar una hidratación apropiada y un adecuado gasto urinario durante el tratamiento con el ciprofloxacino, debido al riesgo de cristaluria.
- El ciprofloxacino, al igual que las otras quinolonas, podría causar estimulación del sistema nervioso central (SNC), lo que podría conllevar a temblor, vértigo, agitación, confusión mental, psicosis tóxica y/o convulsiones. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con desórdenes del SNC conocidos o sospechosos u otros factores que predispongan a las convulsiones o bajen el umbral de la convulsión.

Claritromicina

Claritromicina 500 mg. Tableta recubierta.

Claritromicina 250 mg/5 mL. Gránulos para suspensión oral o polvo para suspensión oral. Sabor agradable. Envase para 60 mL.



Mecanismo de acción

La claritromicina es un antibiótico macrólido. Ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal bacteriana y suprimiendo la síntesis proteica. El metabolito 14-hidroxi-claritromicina también tiene actividad antibacteriana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la de la molécula original para la mayoría de los gérmenes, excepto para *H. influenzae,* que es el doble.

Embarazo: categoría C.

El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, sobre todo durante los tres primeros meses de embarazo.

La claritromicina se excreta por la leche materna.

Lactancia materna

La claritromicina y su metabolito activo (14-hidroxi-claritromicina) se excretan en la leche materna.

Se ha reportado disminución del apetito, diarrea, brote y somnolencia en infantes siendo amamantados por madres en tratamiento con claritromicina.

Farmacocinética

El comportamiento farmacocinético de la claritromicina es no lineal.

La claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de comprimidos con 250 mg es aproximadamente del 50 %. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente su absorción.

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos, excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20.

A dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es de 42 a 70 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dos horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 a 3 µg/mL con una dosis de 500 mg cada 12 horas.

Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los dos a tres días y son de aproximadamente 1 µg/mL para la claritromicina y de 0,6 µg/mL para la 14-hidroxi-claritromicina.

Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para la claritromicina y el metabolito hidroxilado han sido de 2,7 a 2,9 µg/mL y de 0,83 a 0,88 µg/mL, respectivamente.

Cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continua, la vida media oscila entre dos y cuatro horas para la claritromicina y de cinco a seis horas para el metabolito. Con la administración de dosis de 500 mg, la vida media es de 4,5 a 4,8 horas para la claritromicina y de 6,9 a 8,7 para el metabolito.

En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina, y las vidas medias aparentes de claritromicina y del metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal.

La claritromicina se metaboliza fundamentalmente en el hígado, con un metabolismo de primer paso extenso.

Después de la administración de una dosis única de 250 mg, alrededor del 38 % de la dosis se excreta por vía urinaria y el 40 % por heces. Aproximadamente, el 18 % se excreta por orina sin modificar.

En pacientes con deterioro de la función renal se ha observado una modificación de los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal se disminuyen según el grado de deterioro renal.

Se ha observado que la farmacocinética de la claritromicina está relacionada con la función renal y no con la edad.

Administración

La claritromicina oral (en tableta recubierta de liberación convencional y en suspensión) puede darse con o sin comidas. Siempre dar a la misma hora, con el fin de evitar variaciones en los niveles sanguíneos en el pico y el valle.

Indicaciones y dosis en pediatría

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana a la claritromicina en el centro hospitalario.

Dosis en neonatos

El esquema de dosificación de la claritromicina en neonatos con infecciones susceptibles es:

- **Infecciones del tracto respiratorio, infecciones de tejidos blandos y piel de leves a moderadas y otitis media, vía oral:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.

> **Dosis en edad ≥28 días:** 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
>
> **Dosis máxima diaria:** 1 g.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes

- **Vía oral:** 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis máxima única: 500 mg (por ejemplo, hasta 500 mg cada 12 horas). La duración depende del sitio de la infección y de la severidad; usualmente tiene una duración de siete a 14 días.

    - **Profilaxis y tratamiento de la bartonelosis en pacientes expuestos al VIH/positivos (excluyendo infecciones del SNC y endocarditis):** 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por al menos tres meses. Dosis máxima única: 500 mg.

    - **Prevención y tratamiento en infección estreptocócica del grupo A, fiebre reumática, tonsilitis/faringitis:** 7,5 mg/kg cada 12 horas, por 10 días. Dosis máxima única: 250 mg.

    - **Erradicación del *Helicobacter pylori*:** 20 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis máxima única: 500 mg. Duración inicial: de siete a 14 días, como parte de un régimen combinado con otras drogas, como la amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones, con o sin metronidazol, entre otros.

- **Enfermedad de Lyme:** para el tratamiento de la enfermedad de Lyme localizada o diseminada en forma temprana, asociada con eritema migrans (pero sin compromiso neurológico o bloqueo cardíaco AV en tercer grado) en pacientes que son alérgicos o intolerantes a la amoxicilina, doxiciclina, se recomienda una dosis oral de claritromicina de 7,5 mg/kg (hasta 500 mg), cada 12 horas, por 14 a 21 días.

- **Infecciones del *Mycobacterium avium complex* (MAC) (tratamiento y prevención de la recurrencia) (pacientes expuestos al VIH/positivos):**

  - **Profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia en infantes infectados con VIH o niños (considerar el conteo de linfocitos CD4+ T) que responden al tratamiento:** claritromicina en una dosis de 7,5 mg (máximo 500 mg) cada 12 horas, en conjunto con etambutol (15 mg/kg; máximo 900 mg) una vez al día.

  - **Recurrencia:** claritromicina en una dosis de 7,5 mg (máximo 500 mg) cada 12 horas, en conjunto con etambutol (15 mg/kg; máximo 900 mg) una vez al día.

  - **Tratamiento:** claritromicina en una dosis de 7,5 mg/kg (máximo 500 mg) cada 12 horas o 15 mg/kg (máximo 500 mg) cada 12 horas, en conjunto con otras drogas antimicobacterianas con actividad *in vitro* contra MAC. El CDC, el NIH y el IDSA establecen que los niños infectados con el VIH podrían recibir claritromicina en una dosis de 7,5 a 15 mg/kg (máximo 500 mg) cada 12 horas, en conjunto con etambutol (15-25 mg/kg una vez al día; hasta 1 g al día).

- **Otitis media aguda:** la dosis oral usual de la claritromicina en infantes (≥6 meses), niños y adolescentes es de 7,5 mg/kg (máximo 500 mg) cada 12 horas, por 10 días. Se deben valorar los resultados de la PSA en referencia a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

- **Tratamiento de pertusis en infantes ≥1 mes, niños y adolescentes:** claritromicina a la dosis de 15 mg/kg por día, dividida cada 12 horas, por siete días. Dosis máxima diaria: 1 g.

- **Prevención de la endocarditis bacteriana en niños y en adolescentes:** uso preventivo de la claritromicina en niños alérgicos a la penicilina o a la ampicilina, con ciertos procedimientos, ya sea dentales, orales, del tracto respiratorio o del esófago. La dosis usual es de 15 mg/kg (máximo 500 mg) como una sola dosis, dada 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

- **Sinusitis en infantes ≥6 meses, niños y adolescentes:** 7,5 mg/kg (dosis máxima: 500 mg por dosis) cada 12 horas, por 10 días.

- **Infecciones de piel no complicadas en infantes ≥6 meses, niños y adolescentes:** 7,5 mg/kg (dosis máxima: 250 mg por dosis) cada 12 horas, por 10 días.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes y niños, vía oral:** las recomendaciones se hacen con base a la dosis de 15 mg/kg por día, dividida cada 12 horas.

  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/minuto/1,73 m^2:** 8 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** 4 mg/kg por día.
  - **Hemodiálisis:** 4 mg/kg por día. Dar después de la diálisis y de los días de dializado.
  - **Diálisis peritoneal:** 4 mg/kg por día. Dar después de la diálisis y de los días de dializado.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis. Sin embargo, usar con precaución en daño de la función renal.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la claritromicina en el centro hospitalario.

Vía oral:

- **Rango de dosis usual:** 250 a 500 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
- **Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (debida a *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*):**
  - ***M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*:** 250 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - ***H. influenzae:*** 500 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - ***H. parainfluenzae:*** 500 mg cada 12 horas, por siete días.
- **Sinusitis maxilar aguda (debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*):** 500 mg cada 12 horas, por 14 días.
- **Bartonelosis; tratamiento y profilaxis secundaria en pacientes VIH positivos (excluyendo infecciones del SNC y endocarditis):** 500 mg cada 12 horas, por al menos tres meses.
- **Enfermedad de Lyme:** 500 mg cada 12 horas, por 14 a 21 días.
- **Infección por micobacterias debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare* (prevención y tratamiento):**
  - **Dosis:** 500 mg cada 12 horas (usar con otras drogas antimicobacterianas; por ejemplo, etambutol o rifampicina). Continuar el tratamiento si se observa una respuesta clínica. Podría suspenderse la claritromicina cuando se valore al paciente en un bajo riesgo de infección diseminada.
  - **Recomendaciones alternativas:**
    - **Profilaxis primaria:** 500 mg cada 12 horas (máximo: 1 g diario).
    - **Profilaxis secundaria o tratamiento:** 500 mg cada 12 horas (máximo: 1 g por día), más etambutol; considerar otros agentes adicionales (como aminoglicósidos, fluoroquinolonas, entre otros) para CD4 <50 células/mm^3, carga micobacteriana alta o terapia antirretroviral inefectiva.
- **Enfermedad de úlcera péptica (erradicación del *Helicobacter pylori*):** regímenes de combinación dual o triple con subsalicilato de bismuto, amoxicilina; un inhibidor de bomba de protones: 500 mg cada ocho o cada 12 horas, por 10 a 14 días.
- **Pertussis:** 500 mg cada 12 horas, por siete días.
- **Faringitis, tonsilitis debida a *Streptococcus pyogenes*:** 250 mg cada 12 horas, por 10 días. Tomar en cuenta que la droga de escogencia en el tratamiento y prevención de las infecciones estreptocócicas y la profilaxis de fiebre reumática es la penicilina; la claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación del *S. pyogenes* de la nasofaringe.

- **Neumonía adquirida en la comunidad:**
  - ***Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*** y ***Streptococcus pneumoniae*****:** 250 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
  - ***H. influenzae:*** 250 mg cada 12 horas, por siete días.
  - ***H. parainfluenzae*** y ***M. catarrhalis*****:** 1.000 mg una vez al día, por siete días.
- **Profilaxis contra endocarditis infecciosa:** 500 mg 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

  Nota: las guías de la *American Heart Association* recomiendan profilaxis únicamente en pacientes que van a experimentar un procedimiento invasivo y en quienes la condición cardíaca de fondo podría predisponer a un mayor riesgo de resultados adversos de tipo infeccioso.
- **Infección de la piel y estructuras de la piel, no complicada (debida *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*):** 250 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.

  Nota: el absceso usualmente requiere de drenaje quirúrgico.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** disminuir la dosis a un 50 %.
- **Hemodiálisis:** administrar después de que cada sesión diaria sea completada.
- **Cuando se combina con atazanavir o con ritonavir:**
  - **Depuración de creatinina de 30 a 60 mL/minuto:** reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.
  - **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** reducir la dosis de claritromicina en un 75 %.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	5 a 7 horas	500 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	22 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	500 mg cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	500 mg cada 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	500 mg cada 24 horas
Hemodiálisis	---	500 mg cada 24 horas (dar dosis después de la diálisis en los días de diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	500 mg cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No es necesario un ajuste en la dosis si la función renal es normal.

Precauciones

La claritromicina está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, a los excipientes incluidos y/o a los antibióticos macrólidos en general. También está contraindicada en pacientes con historia de disfunción hepática/ictericia colestática asociada al uso previo de claritromicina, al uso concomitante con cisaprida, alcaloides de la ergota o inhibidores de la HMG-CoA reductasa extensivamente metabolizados por el CYP3A4 (como lovastatina o simvastatina), o al uso concomitante con colchicina en pacientes con daño renal o hepático.

El uso de la claritromicina se ha asociado con una prolongación QT e infrecuentes casos de arritmias, incluyendo torsades de pointes que podría ser fatal. Usar con precaución en pacientes con conocida prolongación del intervalo QT, arritmia cardíaca ventricular (incluyendo torsades de pointes), hipocalemia o hipomagnesemia no corregida, bradicardia clínicamente significativa y pacientes recibiendo agentes antiarrítmicos Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) u otras drogas conocidas de prolongar el intervalo QT.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.

Se han reportado pruebas de la función hepática elevada y hepatitis (colestática y/o hepatocelular con o sin ictericia), usualmente reversible después de la descontinuación de la claritromicina.

Podría conllevar a insuficiencia hepática o muerte (raramente), en especial en presencia de enfermedades preexistentes y/o uso concomitante de medicamentos. Suspender en forma inmediata si se presentan síntomas de hepatitis (por ejemplo, anorexia, ictericia, sensibilidad abdominal, prurito, orina oscura).

Usar con precaución en pacientes con miastenia gravis; se ha reportado exacerbación de síntomas y nuevo inicio de síntomas.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal moderada o severa, debido a que la claritromicina se excreta por hígado y riñón.

En daño renal severo se requiere un ajuste de la dosis.

Cuando se emplea la claritromicina en el tratamiento de infecciones causadas por *Mycobacterium avium*, debe monitorearse la capacidad auditiva y realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas.

El tratamiento con claritromicina puede causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Es recomendable controlar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes orales.

Con el uso concomitante de atorvastatina o rosuvastatina, vigilar signos de ictericia o disfunción hepática y considerar antecedentes de hepatopatía.

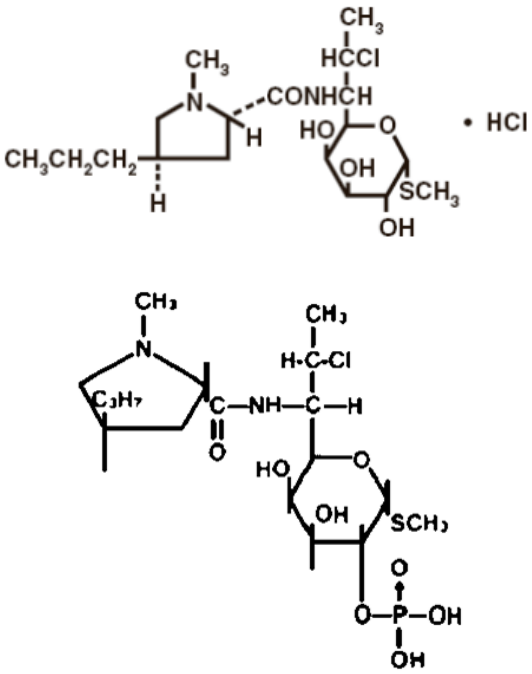
Clindamicina

Clindamicina base 600 mg (como fosfato). Solución inyectable. Frasco ampolla o ampolla.

Clindamicina base 900 mg (como fosfato). Solución inyectable. Frasco ampolla.

Clindamicina base 150 mg (como hidrocloruro). Cápsula.

Clindamicina base 300 mg (como hidrocloruro). Cápsula.



Mecanismo de acción

La clindamicina es un antibiótico del grupo de los lincosánidos, derivado de la lincomicina. Su acción es predominantemente bacteriostática, aunque a dosis elevadas puede ser bactericida.

La clindamicina inhibe la síntesis bacteriana de proteínas uniéndose a la subunidad 23S del ARN ribosomal 50S.

Embarazo: categoría B.

Efectos teratogénicos.

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo. Por tanto, la clindamicina solo debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo si es claramente necesario.

En ensayos clínicos con mujeres embarazadas, la administración sistémica de clindamicina durante el segundo y el tercer trimestre no se ha asociado con un incremento en la frecuencia de anormalidades congénitas.

En general, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia materna

Se ha informado que la clindamicina aparece en la leche materna en el intervalo de 0,7 a 3,8 µg/mL a dosis de 150 mg por vía oral y hasta 600 mg por vía intravenosa.

La clindamicina tiene el potencial de causar efectos adversos en la flora gastrointestinal del lactante amamantado. Se debe vigilar al bebé para detectar posibles efectos adversos en la flora gastrointestinal, como diarrea, candidiasis (ronchas, sarpullido al pañal) o, raramente, sangre en las heces, indicando posible colitis asociada a antibióticos.

Si la clindamicina oral o intravenosa es requerida por una madre en lactancia, ello no constituye un motivo para suspender la lactancia materna, aunque podría considerarse el uso de un medicamento alternativo.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre a la clindamicina y cualquier posible efecto adverso al niño en lactancia debido a la clindamicina o por la condición materna subyacente.

Farmacocinética

El fosfato de clindamicina biológicamente inactivo se convierte en clindamicina activa. Los niveles pico de clindamicina activa en suero se alcanzan hacia el final de una infusión intravenosa a corto plazo. Después de la inyección intramuscular de fosfato de clindamicina los niveles pico de clindamicina activa se alcanzan dentro de las siguientes tres horas en adultos y una hora en pacientes pediátricos.

A partir de los niveles pico intravenosos en suero pueden construirse las curvas de los niveles séricos aplicando la vida media de eliminación.

Los niveles séricos de clindamicina pueden mantenerse por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas *in vitro* para la mayoría de los organismos indicados, mediante la administración de fosfato de clindamicina cada 8 a 12 horas en adultos y cada 6 a 8 horas en pacientes pediátricos, o mediante infusión intravenosa continua. En general, se alcanza un estado de equilibrio hacia la tercera dosis. No se alcanzan niveles significativos de clindamicina en el fluido cerebroespinal, aun en presencia de meninges inflamadas.

Los estudios *in vitro* en hígado humano y en microsomas intestinales indicaron que la clindamicina es predominantemente metabolizada por Citocromo P450 3A4 (CYP3A4), con una contribución menor de CYP3A5, para formar sulfóxido de clindamicina y un metabolito menor, N-desmetilclindamicina.

El fosfato de clindamicina biológicamente inactivo desaparece de manera rápida del suero; la vida media de eliminación promedio es de seis minutos; sin embargo, la vida media de eliminación sérica de la clindamicina activa es de aproximadamente tres horas en adultos y dos horas y media en pacientes pediátricos.

Los estudios farmacocinéticos en voluntarios adultos (61 a 79 años) y en adultos más jóvenes (18-39 años) indican que la edad por sí sola no altera la farmacocinética de la clindamicina (depuración, vida media de eliminación, volumen de distribución y área bajo la curva concentración-tiempo en suero) tras la administración IV de fosfato de clindamicina.

Después de la administración oral de hidrocloruro de clindamicina, la vida media de eliminación aumenta hasta aproximadamente 4,0 horas (rango 3,4–5,1 h) en ancianos, en comparación con 3,2 horas (rango 2,1–4,2 h) en adultos más jóvenes. La extensión de la absorción, sin embargo, no es diferente entre grupos de edad y no es necesario modificar la dosificación para ancianos con función hepática normal y función renal normal (ajustada según la edad).

Administración

El fosfato de clindamicina se administra vía IM o por infusión IV intermitente o continua.

No administrar nunca la clindamicina vía IV directo sin diluir.

En adultos, previo a la administración IV, la clindamicina debe diluirse con suero glucosado al 5 % o suero fisiológico a una concentración que no exceda de 18 mg de clindamicina por mililitro. Una dosis única por vía IM no debe exceder de 600 mg.

En pediatría, previo a la administración IV, la clindamicina debe diluirse con suero glucosado al 5 % o suero fisiológico a una concentración que no exceda de 12 mg de clindamicina por mililitro. Una dosis única por vía IM no debe exceder de 600 mg. Por vía IM se ha reportado dolor en el sitio de la inyección.

La solución diluida de clindamicina vía infusión IV intermitente debe ser pasada en un período de 10 a 60 minutos, a una velocidad de administración que no exceda de 30 mg por minuto. La droga no debe aplicarse sin previa dilución ni vía IV directa. Si se administra vía IV rápida excediendo los 30 mg/minuto podría ocasionar hipotensión y paro cardiovascular. Por vía IV se ha reportado tromboflebitis.

En pediatría los fabricantes sugieren que la dosis de 300 o 600 mg de clindamicina sea diluida en 50 mL de suero glucosado al 5 % o suero fisiológico (6 mg/mL o 12 mg/mL, respectivamente) y pasada en infusión en un período de 10 o 20 minutos, respectivamente. Debe evitarse la administración IV rápida.

Como una alternativa a la infusión IV intermitente, la clindamicina podría darse por infusión IV continua después de que la primera dosis de la droga haya sido administrada por infusión IV rápida (30 mg por minuto).

Alternativamente, podría darse una infusión IV inicial de la droga a una velocidad de 15 mg por minuto por 30 minutos, seguida por una infusión IV continua a una velocidad de 1 mg por minuto, la cual podría mantener concentraciones séricas de 5 a 6 µg/mL, o una infusión IV inicial a una velocidad de 20 mg por minuto por 30 minutos, seguida por una infusión IV continua a una velocidad de 1,25 mg/minuto, la cual podría mantener concentraciones mayores a 6 µg/mL.

Para la administración de la clindamicina vía infusión IV se aconsejan las siguientes concentraciones:

6 a 12 mg/mL en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico.

Ejemplo:

- Se van a aplicar 150 mg de clindamicina cada ocho horas, vía infusión IV intermitente.
- Se prepara a una concentración de 12 mg de clindamicina/mL en suero fisiológico de la siguiente manera: se toma 1 mL (150 mg de clindamicina) y se diluye hasta 12,5 mL con suero fisiológico.
- La velocidad de infusión no debe exceder de 30 mg/min, ya que la administración IV rápida podría producir hipotensión o un paro cardiopulmonar.

El hidrocloruro de clindamicina, por su parte, se administra vía oral. La cápsula se debe tomar con un vaso lleno de agua, con el fin de minimizar la ulceración esofágica. Dar a la hora indicada, para evitar variaciones en los niveles sanguíneos pico y en el valle. Puede tomarse con o sin comidas.

En adultos los fabricantes sugieren que la dosis de 300 o 600 mg de clindamicina sea diluida en 50 mL de suero glucosado al 5 % o suero fisiológico y pasada en infusión en un período de 10 o 20 minutos, respectivamente. Asimismo, recomiendan que las dosis de 900 mg de clindamicina sean diluidas en 50 a 100 mL de suero fisiológico o suero glucosado al 5 % y pasadas en infusión en un período de 30 minutos, y que las dosis de 1,2 g de clindamicina sean diluidas en 100 mL de suero fisiológico o suero glucosado al 5 % y pasadas en infusión en un período sobre 40 minutos.

No se debe aplicar más de 1,2 g de clindamicina vía infusión IV en un período único de una hora. Debe evitarse la administración IV rápida.

Como una alternativa a la infusión IV intermitente, la clindamicina podría darse por infusión IV continua después de que la primera dosis de la droga haya sido administrada por infusión IV rápida (30 mg por minuto).

Con el fin de mantener concentraciones séricas de clindamicina de 4 a 5 µg/mL en adultos, la clindamicina podría ser pasada en infusión IV a una velocidad inicial de 10 mg/minuto por 30 minutos, seguida por una infusión IV continua a una velocidad de 0,75 mg/minuto.

Alternativamente, se podría hacer una infusión IV inicial de la droga a una velocidad de 15 mg por minuto por 30 minutos, seguida por una infusión IV continua a una velocidad de 1 mg por minuto, la cual podría mantener concentraciones séricas de 5 a 6 µg/mL, o una infusión IV inicial a una velocidad de 20 mg por minuto por 30 minutos, seguida por una infusión IV continua a una velocidad de 1,25 mg/minuto, la cual podría mantener concentraciones mayores a 6 µg/mL.

Para la administración de la clindamicina vía infusión IV se aconsejan las siguientes concentraciones:

6 a 12 mg/mL en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico.

O bien,

18 mg/mL en suero glucosado al 5 %.

Ejemplo:

- Se van a aplicar 150 mg de clindamicina cada ocho horas, vía infusión IV intermitente.
- Se prepara a una concentración de 12 mg de clindamicina/mL en suero fisiológico de la siguiente manera: se toma 1 mL (150 mg de clindamicina) y se diluye hasta 12,5 mL con suero fisiológico.
- La máxima concentración permitida es de 18 mg de clindamicina por mililitro.
- La velocidad de infusión no debe exceder de 30 mg/min, ya que la administración IV rápida podría producir hipotensión o un paro cardiopulmonar.

El hidrocloruro de clindamicina, por su parte, se administra vía oral. La cápsula se debe tomar con un vaso lleno de agua, con el fin de minimizar la ulceración esofágica. Dar a la hora indicada, para evitar variaciones en los niveles sanguíneos pico y en el valle. Puede tomarse con o sin comidas.

No se recomiendan inyecciones intramusculares únicas de más de 600 mg.

Alternativamente, en pacientes adultos la primera dosis del medicamento puede administrarse en forma de una infusión única rápida, seguida de una infusión IV continua, tal como se muestra a continuación:

Mantenimiento de los niveles séricos de clindamicina	Velocidad de infusión rápida	Velocidad de infusión IV de mantenimiento
>4 µg/mL	10 mg/min por 30 minutos	0,75 mg/minuto
>5 µg/mL	15 mg/min por 30 minutos	1 mg/minuto
>6 µg/mL	20 mg/min por 30 minutos	1,25 mg/minuto

Tasa de dilución para administración por vía IV y de infusión IV

La concentración de clindamicina diluida en suero fisiológico o suero glucosado al 5 % no debe exceder de 18 mg/mL. La velocidad de infusión no debe exceder de 30 mg por minuto.

Dosis	Volumen de suero fisiológico o suero glucosado al 5 %	Tiempo de administración
300 mg	50 mL	10 minutos
600 mg	50 mL	20 minutos
900 mg	50 a 100 mL	30 minutos
1.200 mg	100 mL	40 minutos

No se recomienda la administración de más de 1.200 mg en una sola infusión de una hora.

Dosis

La dosis se expresa en términos de clindamicina y depende de la severidad de la infección y de la susceptibilidad de los organismos infecciosos. La duración del tratamiento con clindamicina depende del tipo y severidad de la infección. Si se utiliza la clindamicina en infecciones causadas por un estreptococo del grupo A, β hemolítico, debe continuarse la terapia por al menos 10 días. En infecciones serias, tales como endocarditis u osteomielitis, podría requerirse un tratamiento de al menos seis semanas.

Indicaciones y dosis en pediatría

Uso en el tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles, principalmente las causadas por bacterias anaerobias, por estreptococos, neumococos y estafilococos y gérmenes susceptibles.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias y gérmenes al antibiótico en el centro hospitalario.

Dosis en neonatos

El esquema de dosificación de la clindamicina en neonatos con infecciones susceptibles es:

a. Siguiente esquema vía IM, IV: en neonatos menores a un mes de edad se recomienda el uso de la clindamicina vía IM o IV a la dosis de 15 a 20 mg/kg por día, dividida cada ocho horas o cada seis horas.

b. Siguiente esquema vía IV:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	5 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	≤2 kg	5 mg/kg/dosis	8 horas

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	>2 kg	7 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	9 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	---	10 mg/kg/dosis	8 horas

c. Siguiente esquema vía IV, vía oral:

- **Neonato pesa menos de 1 kg:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 5 mg/kg por dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 15 a 28 días:** 5 mg/kg por dosis cada ocho horas.
- **Neonato pesa entre 1 y 2 kg:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 5 mg/kg por dosis cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 5 mg/kg por dosis cada ocho horas.
- **Neonato pesa >2 kg:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 5 mg/kg por dosis cada ocho horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 5 mg/kg por dosis cada seis horas.

d. Siguiente esquema vía IV, IM:

- **Neonatos ≤7 días de edad:**
  - **Pesan ≤2.000 g:** 5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Pesan más de 2.000 g:** 5 mg/kg cada ocho horas.
- **Neonatos >7 días de edad:**
  - **Pesan menos de 1.200 g:** 5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Pesan de 1.200 g a 2.000 g:** 5 mg/kg cada ocho horas.
  - **Pesan más de 2.000 g:** 5 mg mg/kg cada seis horas.

e. Siguiente esquema vía IV, IM:

- **Neonatos ≤7 días de edad:**
  - **Pesan ≤2.000 g:** 5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Pesan más de 2.000 g:** 5 mg/kg cada ocho horas.

- **Neonatos >7 días de edad:**

  - **Pesan menos de 1.000 g:** 5 mg/kg cada 12 horas en edad de 8 a 14 días y 5 mg/kg cada ocho horas en edad ≥15 días.

  - **Pesan de 1.000 g a 2.000 g:** 5 mg/kg cada ocho horas.

  - **Pesan más de 2.000 g:** 5 mg mg/kg cada seis horas.

> **Dosis en edad ≥28 días:**
>
> **Vía oral:** 30 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.
>
> **Vía IV:** 20 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

f. Siguiente esquema vía IV:

Edad posmenstrual	Dosis	Intervalo
≤32 semanas	5 mg/kg/dosis	8 horas
33 a 40 semanas	7 mg/kg/dosis	8 horas
>40 semanas	9 mg/kg/dosis	8 horas

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes en infecciones susceptibles

- **Dosis vía IM, IV:**

  - **Por peso:** 20-40 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada seis horas, dependiendo del tipo y la severidad de la infección.

  - **Por área de superficie corporal:** 350 a 450 mg/m^2/día, divididos cada seis o cada ocho horas.

- **Esquemas de dosificación vía IM o IV recomendados por la Academia Americana de Pediatría (AAP) en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Infecciones de leves a moderadas:** 20 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 1.800 mg por día.

  - **Infecciones severas:** 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 2.700 mg por día.

- **Dosis vía oral:** 8 a 20 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

  - **Infecciones de leves a moderadas:** 10 a 25 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 1.800 mg por día.

  - **Infecciones severas:** 30 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 1.800 mg por día.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes por indicaciones

- **Babesiosis (causada por *Babesia microti)*:** en pacientes pediátricos se recomienda una dosis de clindamicina oral de 20 a 40 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (dosis máxima 600 mg cada ocho horas), en conjunto con quinina oral (8 mg/kg hasta 650 mg cada ocho horas), por siete a 10 días.

  Los pacientes con babesiosis de leve a moderada deben tener una mejoría clínica dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento y los síntomas deben ser resueltos completamente en tres meses.

  Los pacientes con babesiosis severa deben recibir preferentemente clindamicina vía IV. En este caso, en pacientes pediátricos se recomienda una dosis de clindamicina de 7 a 10 mg/kg por dosis (hasta 600 mg) vía IV cada seis horas, en conjunto con quinina oral (8 mg/kg -hasta 650 mg- cada ocho horas), por siete a 10 días. Meses después del tratamiento con clindamicina, algunos pacientes podrían tener parasitemia persistente de bajo grado. Independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, se sugiere considerar el retratamiento si el parásito o el ADN amplificado del parásito se detectan en sangre tres meses o más después del tratamiento inicial.

- **Toxoplasmosis:** para el tratamiento de niños infectados con el VIH con toxoplasmosis sistémica o toxoplasmosis del SNC u ocular adquirida, se recomienda una dosis de clindamicina IV (u oral) de 5-7,5 mg/kg (hasta 600 mg) cada seis horas, en conjunto con pirimetamina (2 mg/kg una vez al día por tres días, seguida por 1 mg/kg una vez al día) y leucovorina oral (10-25 mg una vez al día). El régimen de tratamiento debe ser continuado por al menos seis semanas; una duración mayor podría ser apropiada si la enfermedad clínica o radiológica es extensiva o si se presenta una respuesta incompleta a las seis semanas.

- **Prevención en endocarditis bacteriana:** para profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes pediátricos alérgicos a la penicilina con ciertas condiciones cardíacas, que están con procedimientos dentales o del tracto respiratorio y que no pueden recibir el tratamiento oral, se recomienda que reciban una dosis única de 20 mg/kg de clindamicina vía IM o IV, 30 a 60 minutos antes del procedimiento. La dosis pediátrica no debe exceder la dosis en el adulto (dosis máxima: 600 mg).

- **Infección intraabdominal complicada, vía IV:** 20 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas, en combinación con otros antibióticos. Tener precaución con las infecciones adquiridas en la comunidad, por el aumento en la resistencia a *Bacteroides fragilis* (valorar las PSA).

- **Osteomielitis, artritis séptica debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, vía IV:** 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas, por al menos cuatro a seis semanas (osteomielitis) o tres a cuatro semanas (artritis séptica).

- **Peritonitis (diálisis peritoneal), vía IV:**

  - **Profilaxis en procedimientos dentales invasivos:** 20 mg/kg administrados 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Dosis máxima: 600 mg.

  - **Procedimientos GI o genitourinarios:** 10 mg/kg administrados 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Dosis máxima: 600 mg.

- **Tratamiento intraperitoneal continuo:**

  - **Dosis de carga:** 300 mg por litro de dializado.

  - **Dosis de mantenimiento:** 150 mg por litro de dializado.

- **Enfermedad neumocócica invasiva, vía IV:** 25 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (previamente llamado *carinii*):**

  - **No expuesto al VIH/positivo:**

    - **Enfermedad de leve a moderada, vía oral:** 10 mg/kg (máximo: 450 mg) cada ocho o cada seis horas, por 21 días, en combinación con otros antibióticos. Dosis máxima única: 450 mg.

    - **Enfermedad de moderada a severa, vía IV:** 15 a 25 mg/kg (máximo: 600 mg) cada ocho o cada seis horas, por 21 días, en combinación con primaquina. Dosis máxima única: 600 mg.

- **Neumonía:**

  - **Neumonía adquirida en la comunidad (infantes ≥3 meses de edad y niños) (en niños ≥5 años valorar el uso de un macrólido), vía IV:**

    - **Infección de moderada a severa:** 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

  - **Neumonía debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, vía IV:** 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas, por siete a 21 días.

- **Infección de piel y de tejidos blandos:**

  - **Infección complicada debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, vía IV:** 40 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas, por siete a 21 días. Dosis máxima única: 600 mg por dosis.

- **Toxoplasmosis:**

  - **Tratamiento en pacientes expuestos al VIH/positivos, vía IV, vía oral:** 5 a 7,5 mg/kg por dosis (máximo: 600 mg) cada seis horas, con pirimetamina y leucovorina. Dosis máxima única: 600 mg.

  - **Prevención secundaria:**

    - **En pacientes expuestos al VIH/positivos, vía oral:** 7 a 10 mg/kg por dosis (máximo**:** 600 mg) cada ocho horas, con pirimetamina y leucovorina. Dosis máxima única: 600 mg.

    - **En pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, vía oral:** 5 a 7,5 mg/kg por dosis (máximo: 450 mg) cada seis horas, con pirimetamina y leucovorina. Dosis máxima única: 450 mg.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis. No es dializable.

Dosis en daño hepático

En pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada no se requiere un ajuste de la dosis.

En pacientes con daño hepático severo podría requerirse una modificación de la dosis.

Precauciones

Tener precaución en pacientes con daño renal o hepático. Monitorear la función renal o hepática en un tratamiento prolongado y en neonatos e infantes.

Suspender inmediatamente en caso de presentarse diarrea o colitis.

Con el uso de casi cualquier agente antibacteriano, incluida la clindamicina, se ha informado de diarrea asociada a *Clostridium difficile* y puede oscilar en gravedad entre diarrea leve y colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva a un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

Debido a que la terapia con clindamicina se ha asociado a colitis grave que puede terminar fatalmente, debe reservarse para infecciones graves para las cuales los agentes antimicrobianos menos tóxicos son inapropiados.

No debe utilizarse en pacientes con infecciones no bacterianas, como la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior. *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen a su desarrollo. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía.

Debe considerarse la presencia de *C. difficile* en todos los pacientes que presentan diarrea tras el uso de antibióticos. Una historia clínica cuidadosa es necesaria, ya que se han reportado eventos de *C. difficile* más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma la existencia de *C. difficile*, podría ser necesario descontinuar el uso de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. Debe instituirse un manejo apropiado de fluidos y electrolitos, suplementos proteínicos, tratamiento antibiótico de *C. difficile*, y evaluación quirúrgica según lo que esté clínicamente indicado.

Dosis

La dosis se expresa en términos de clindamicina y depende de la severidad de la infección y de la susceptibilidad de los organismos infecciosos.

La duración del tratamiento con clindamicina depende del tipo y la severidad de la infección.

Si se utiliza la clindamicina en infecciones causadas por un estreptococo del grupo A, β hemolítico, debe continuarse la terapia por al menos 10 días.

En infecciones serias, tales como endocarditis u osteomielitis, podría requerirse un tratamiento de al menos seis semanas.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Uso en el tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles, principalmente las causadas por bacterias anaerobias, estreptococos, neumococos y estafilococos susceptibles.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al antibiótico en el centro hospitalario.

Dosis usual:

- **Vía oral:** 150 a 450 mg cada seis horas.
    - **Dosis máxima:** 1.800 mg por día.
- **Vía IM, IV:** 600 a 2.700 mg por día, divididos cada seis, cada ocho o cada 12 horas.

- **Dosis máxima:** 4.800 mg por día en infecciones complicadas.

- **Amnionitis:**
  - **Vía IV:** 450 a 900 mg cada ocho horas.
- **Ántrax:**
  - **Vía oral:** 150 a 300 mg cada seis horas. En el caso del ántrax inhalado, combinar con penicilina.
  - **Vía IV, enfermedad no especificada:** 600 a 900 mg cada seis a cada ocho horas. En el caso del ántrax inhalado, combinar con penicilina.
  - **Regímenes alternos, vía IV:**
    - **Inhalado; enfermedad cutánea complicada o gastrointestinal con compromiso sistémico:** 600 mg cada ocho horas, en combinación con ciprofloxacino o doxiciclina.
- **Babesiosis:**
  - **Vía oral:** 600 mg cada ocho horas, por siete a 10 días, con quinina. En caso de recaída de la infección, podrían requerirse al menos seis semanas de tratamiento.
  - **Vía IV:** 300 a 600 mg cada seis horas, por siete a 10 días, con quinina.
- **Vaginosis bacteriana:**
  - **Vía oral:** 300 mg cada 12 horas, por siete días.
- **Herida por mordedura de animal:**
  - **Vía oral:** 300 mg cada ocho horas, combinado con otro antibiótico.
  - **Vía IV:** 600 mg cada seis a cada ocho horas, en combinación con otro antibiótico.
- **Impétigo:**
  - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada seis horas, por siete días, dependiendo de la respuesta clínica.
- **Osteomielitis debida a un estafilococo resistente a meticilina (MRSA):**
  - **Vía oral, vía IV:** 600 mg cada ocho horas, por un mínimo de ocho semanas, junto con rifampicina.
- **Enfermedad inflamatoria pélvica:**
  - **Vía IV:** 900 mg cada ocho horas, con gentamicina (dosis convencional o dosis única diaria); 24 horas después de una mejoría clínica podría valorarse si se pasa el tratamiento a doxiciclina 100 mg dos veces al día o clindamicina 450 mg cada seis horas, para completar 14 días de terapia total. Evitar el uso de la doxiciclina si hay un absceso tubo-ovárico.
- **Celulitis debida a un estafilococo resistente a meticilina (MRSA):**
  - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada ocho horas, por cinco a 10 días.

- **Infección en piel/tejidos blandos debida a un estafilococo sensible a meticilina (MSSA):**
  - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada seis horas, por siete a 14 días.
  - **Vía IV:** 600 mg cada ocho horas, por siete a 14 días.
- **Infección en piel/tejidos blandos debida a un estafilococo resistente a meticilina (MRSA):**
  - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada seis horas, por siete a 14 días.
  - **Vía IV:** 600 mg cada ocho horas, por siete a 14 días.
  - **Infecciones complicadas:**
    - **Vía oral, vía IV:** 600 mg cada ocho horas, por siete a 14 días.
- **Infección necrotizante en piel/tejidos blandos:**
  - **Vía IV:** 600 a 900 mg cada ocho horas, en combinación con cefotaxima por terapia empírica de infecciones polimicrobianas o en combinación con penicilina IV para el tratamiento de infección necrotizante del estreptococo del grupo A o *Clostridium species*.
- **Infección estreptocócica de la piel:**
  - **Vía IV:** 600 a 900 mg cada ocho horas.
- **Artritis séptica debida a un estafilococo resistente a meticilina (MRSA):**
  - **Vía oral, vía IV:** 600 mg cada ocho horas, por tres a cuatro semanas.
- **Piomiositis gangrenosa:**
  - **Vía IV:** 900 mg cada ocho horas, con penicilina G.
- **Enfermedad pélvica inflamatoria:**
  - **Vía IV:** 900 mg cada ocho horas, con gentamicina (dosis convencional o una vez al día); 24 horas después de la mejoría clínica se podría continuar con terapia oral con doxiciclina 100 mg cada 12 horas o con clindamicina 450 mg cada seis horas, para completar 14 días de terapia total. Evitar la doxiciclina si hay un absceso tubo-ovárico.
- **Faringitis por estreptococos del grupo A:**
  - **Vía oral:**
    - **Tratamiento agudo en pacientes alérgicos a la penicilina:** 21 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (máximo: 300 mg por dosis), por 10 días.
    - **Tratamiento en el portador crónico:** 20 a 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (máximo: 300 mg por dosis), por 10 días.
- **Toxoplasmosis (en pacientes positivos/expuestos al VIH):**
  - **Tratamiento:**

- **Vía IV, vía oral:** 600 mg cada seis horas, por ≥6 semanas (con pirimetamina y leucovorina cálcica).

- **Prevención secundaria:**

  - **Vía oral:** 600 mg cada ocho horas (con pirimetamina y leucovorina cálcica).

- **Encefalitis por toxoplasma:**

  - **Vía IV:** 600 a 1.200 mg cada seis horas durante dos semanas y, luego, 300 a 600 mg cada seis horas **vía oral** durante otras seis a ocho semanas (con pirimetamina y leucovorina cálcica).

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:**

  - **Vía IV:** 600 a 900 mg cada seis a cada ocho horas, con primaquina, por 21 días.

  - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada seis a cada ocho horas, con primaquina, por 21 días.

- **Neumonía debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA):**

  - **Vía IV, vía oral:** 600 mg cada ocho horas, por siete a 21 días.

- **Profilaxis contra la endocarditis infecciosa:**

  - **Vía oral:** 600 mg 30 a 60 minutos antes del procedimiento, no siendo necesario una siguiente dosis.

  - **Vía IM, IV:** 600 mg 30 a 60 minutos antes del procedimiento. Las inyecciones IM deben evitarse en pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante. En estas circunstancias, los regímenes administrados vía oral deben darse siempre que sea posible. La administración IV debe utilizarse en pacientes que son incapaces de tolerar o absorber el antibiótico por vía oral. Se recomienda la profilaxis únicamente en pacientes que experimentarán procedimientos invasores y en quienes las condiciones cardíacas de fondo pudieran conllevar a un gran riesgo, con consecuencias adversas de presentarse una infección.

- **Profilaxis en pacientes con reemplazo total de articulación que van a ser sometidos a procedimientos dentales que producen bacteriemia:**

  - **Vía oral:** 600 mg una hora previa al procedimiento.

  - **Vía IV:** 600 mg una hora previa al procedimiento (en pacientes que no pueden usar la vía oral).

- **Infección en la prótesis de la articulación:**

  - **Supresión antimicrobiana crónica, *Staphylococcus* (susceptible a la oxacilina), como alternativa a la cefalexina:**

    - **Vía oral:** 300 mg cada seis horas.

  - **Tratamiento en acné por *Propionibacterium* (alternativo a la penicilina G o a la ceftriaxona):**

    - **Vía oral:** 300 a 450 mg cada seis horas, por cuatro a seis semanas.

    - **Vía IV:** 600 a 900 mg cada ocho horas, por cuatro a seis semanas.

- **Síndrome del shock tóxico:**
  - **Vía IV:** 900 mg cada ocho horas, combinada con otros antibióticos.

Dosis en daño renal

En daño renal de leve a moderado no es necesario un ajuste de la dosis.

La clindamicina es pobremente dializable. Por lo tanto, no se requieren dosis suplementarias o ajuste de dosis, incluyendo pacientes en hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o en terapia de reemplazo renal continuo.

Dosis en daño hepático

En daño hepático leve no es necesario un ajuste de la dosis.

En daño hepático de moderado a severo no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, en este tipo de pacientes la vida media se prolonga cuando la dosis se administra cada ocho horas. A pesar de ello, la acumulación de la clindamicina raramente se presenta en pacientes con enfermedad hepática severa. Usar con precaución y monitorear en forma periódica las enzimas hepáticas durante el tratamiento con clindamicina.

La clindamicina tiene un uso limitado por sus efectos adversos graves. El efecto tóxico más grave es la colitis asociada a los antibióticos, que puede resultar fatal. Esta es más común entre mujeres de edad intermedia y avanzada, sobre todo después de una cirugía. Aunque la colitis asociada a los antibióticos puede ocurrir con la mayoría de los antibióticos, suele ser más frecuente con la clindamicina. Por eso, los pacientes deben interrumpir de inmediato el tratamiento en caso de diarrea.

La clindamicina posee eficacia contra los cocos grampositivos, incluyendo los estafilococos resistentes a la penicilina, y contra muchos anaerobios, en particular *Bacteroides fragilis*. Se concentra mucho en los huesos y se excreta en la bilis y en la orina.

La clindamicina se recomienda para infecciones osteoarticulares por estafilococos, como la osteomielitis, y para la septicemia intraabdominal.

La clindamicina se emplea para la profilaxis de la endocarditis de los pacientes con alergia a la penicilina.

La clindamicina no debe administrarse de forma rutinaria para tratar infecciones orales, porque no posee mayor eficacia que las penicilinas frente a los anaerobios y puede haber resistencias cruzadas entre bacterias resistentes a la eritromicina.

La clindamicina puede utilizarse en el tratamiento del absceso dentoalveolar que no ha respondido a la penicilina ni al metronidazol.

Colistimetato de sodio (Colistina)

Colistimetato de sodio 2 millones UI. Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

2 millones de UI de colistimetato de sodio son equivalentes a 160 mg de colistimetato de sodio.

Contiene aproximadamente 13,4 mg de sodio por frasco ampolla.

Otra presentación:

Colistimetato de sodio (equivalente a 150 mg de actividad de colistina base). Polvo liofilizado. Frasco ampolla.

Comercialmente se encuentran disponibles dos formas de colistina: el colistin y el colistimetato sódico (colistin metanosulfonato sódico, colistin sulfometato sódico). El colistin sulfato es catiónico y estable, mientras que el colistimetato sódico es aniónico y se hidroliza a derivados metanosulfonados. Ambos son eliminados del cuerpo por diferentes rutas.

Respecto a la *Pseudomonas aeruginosa*, el colistimetato es el profármaco inactivo de la colistina. Las dos moléculas no son intercambiables.

La colistina, también conocida como polimixina E, es un antibiótico polipeptídico bactericida, perteneciente a la familia de las polimixinas, que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular externa de bacterias gramnegativas. Este es activo exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios, incluyendo enterobacterias (excepto *Proteus* y cerca del 50 % de cepas de *Serratia* o *Neisseria*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pasteurella spp.*, *B. pertussis*, *H. influenzae*, *V. cholerae* y más del 50 % de las cepas de *S. maltophilia*.

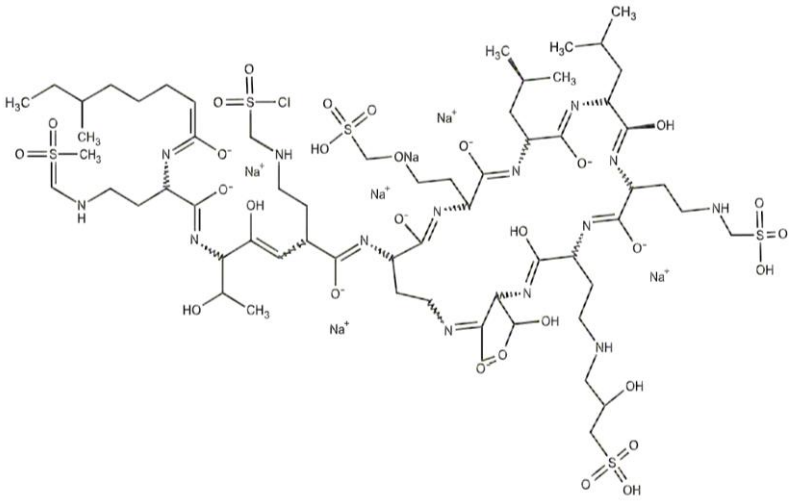
Es usado en forma de aerosol en pacientes con fibrosis quística y vía intravenosa para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp.* multirresistentes.

El colistimetato de sodio, un profármaco de la colistina, que no es estable *in vitro* ni *in vivo*, experimenta una hidrólisis espontánea, conllevando a la formación de colistina base, una mezcla antimicrobiana bioactiva compleja con dos componentes activos: colistina A (polimixina E1) y colistina B (polimixina E2).

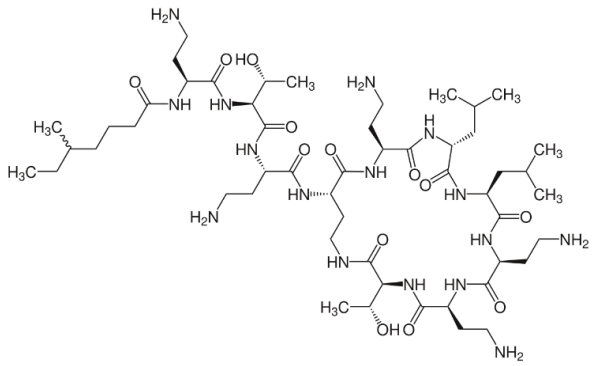
A pesar de que el espectro antimicrobiano de la colistina comprende bacterias gramnegativas aerobias, como las enterobacterias, y bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, debe considerarse que hay patógenos naturalmente resistentes a la colistina dentro de estos grupos, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Serratia sp.* y *Burkholderia sp*. Quedan fuera de su cobertura también los cocos grampositivos y los anaerobios.

Estas bacterias son intrínsicamente resistentes a las polimixinas: *Serratia sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.* y *B. cepacia*. Además, se han descrito cepas panresistentes (a todos los antibióticos) de Enterobacteriaceae incluyendo resistencia a colistina por gen mcr-1 codificado por plásmido.

Colistimetato de sodio



Colistina



Mecanismo de acción

El colistimetato de sodio es un antibiótico polipeptídico, perteneciente al grupo de las polimixinas. Se deriva del *Paenibacillus polymyxa* var*. Colistinus* y es activo frente a diversas bacterias aeróbicas gramnegativas.

En general, las polimixinas son agentes tensioactivos que actúan uniéndose y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, produciendo así la muerte celular. Especialmente, estas son activas frente a bacterias gramnegativas que poseen una membrana externa hidrófoba.

La colistina es un polipéptido cíclico perteneciente al grupo de las polimixinas, que por sus propiedades tensoactivas tiene la capacidad de alterar la permeabilidad de la pared de las bacterias gramnegativas sensibles, que presentan una capa externa conformada por lipopolisacáridos (LPS). Las polimixinas conducen a la muerte celular de la bacteria por la atracción electrostática ejercida entre la carga positiva de los grupos amino y los aniones fosfato y carboxilato que componen la capa de lipopolisacáridos.

En definitiva, la interacción entre los ácidos grasos y otras regiones hidrofóbicas de la colistina con los dominios hidrofóbicos de la capa de LPS provoca modificaciones en la estructura de la pared celular, que promueven la pérdida de su contenido, el acceso del fármaco y, en consecuencia, su efecto bactericida.

Embarazo: categoría C.

Hasta el momento no se ha establecido la seguridad del uso del colistimetato de sodio en el embarazo. Existen datos que demuestran que atraviesa la barrera placentaria, por lo que podría existir riesgo de toxicidad fetal si se administra a pacientes embarazadas.

Lactancia materna

El colistimetato de sodio y la colistina (forma activa) se excretan por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento. Efectos no relacionados con la dosis podrían conllevar a una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

El colistimetato de sodio se une en un 60 % a las proteínas plasmáticas. Por lo general, las polimixinas permanecen en el tejido muscular, hígado, riñón, corazón y cerebro.

El colistimetato se distribuye ampliamente, excepto en el LCR, en el líquido sinovial y en el líquido pleural pericardial.

En voluntarios sanos, la administración IV de colistimetato presenta un V_d de 8,92 L, y la colistina un V_d de 12,4 L. En pacientes críticamente enfermos, la administración IV del colistimetato presenta un V_d de 8,92 L (5,3 a 13,5 L), y la colistina un V_d de 7,2 a 189 L. En adolescentes y adultos con fibrosis quística, el colistimetato IV presenta un V_{dss} de 0,06 a 0,12 L/kg.

El colistimetato de sodio (prodroga inactiva) se hidroliza para generar colistina (forma activa). Se estima que en personas sanas alrededor del 30 % del colistimetato de sodio se convierte en colistina.

El tiempo para alcanzar el pico de colistina IV en voluntarios sanos es de dos horas (rango: una a cuatro horas), mientras que en pacientes críticamente enfermos es de aproximadamente siete horas.

En pacientes con fibrosis quística que recibieron de 5 a 7 mg/kg/día, divididos en tres dosis, administradas mediante infusión intravenosa de 30 minutos, la $C_{máx}$ fue de 21,4 ± 5 mg/L y la $C_{mín}$ de 2,8 ± 1,8 mg/L. En estado de equilibrio, la $C_{máx}$ fue de 23 ± 6 mg/L y la $C_{mín}$ de 4,5 ± 4 mg/L.

En pacientes con fibrosis quística que recibieron 2 MUI cada ocho horas durante 12 días, la $C_{máx}$ fue de 12,9 mg/L (5,7 a 29,6 mg/L) y la $C_{mín}$ de 2,76 mg/L (1,0 a 6,2 mg/L).

Tras la administración intravenosa, la excreción del colistimetato de sodio es fundamentalmente renal, recuperándose un 40 % de la dosis parenteral en la orina en las primeras ocho horas y alrededor de un 80 % a las 24 horas. No se excreta por vía biliar.

La dosis debe reducirse cuando hay alteración de la función renal, para prevenir la acumulación.

La vida media de eliminación vía IM e IV del colistimetato es de dos a tres horas.

En pacientes críticamente enfermos (infantes -incluyendo infantes prematuros-, niños, adolescentes y adultos), el colistimetato IV tiene una vida media de 2,3 horas, y la colistina de 14,4 horas.

Tras administración intravenosa a adultos sanos, la vida media de eliminación es de aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una vida media de eliminación de 3,4 ± 1,4 horas en pacientes con fibrosis quística a los que se les administró una perfusión intravenosa única de 30 minutos. En el caso de la colistina, la vida media de eliminación es de aproximadamente cuatro horas.

La cinética del colistimetato de sodio es similar en todos los grupos de edad, cuando la función renal es normal.

La colistina es un fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo que se requiere mantener un balance entre las concentraciones necesarias en el sitio de acción para lograr la eficacia terapéutica minimizando la emergencia de resistencia y al mismo tiempo evitar su toxicidad. La colistina se administra en viales que contienen colistimetato sódico (nombres alternativos: sulfometato de colistina, colismetansulfonato pentasódico, metansulfonato de colistina). El colistimetato sódico (CMS) se elimina primariamente a nivel renal, por filtración glomerular y por secreción a nivel tubular. En pacientes con función renal normal, la depuración renal del CMS es mucho más rápida que su conversión a colistina, recuperándose alrededor de un 80 % a las 24 horas de forma prácticamente no cambiada, lo que se debe tener en cuenta si el sitio de infección es urinario.

Por el contrario, la eliminación renal de la colistina es prácticamente inexistente, ya que cuenta con una reabsorción tubular muy extensa y una depuración predominantemente extrarrenal, por un mecanismo poco conocido. Esta característica debería considerarse en la dosificación de pacientes con insuficiencia renal, ya que hay menos filtración de CMS y, por lo tanto, menor reabsorción renal de colistina.

En general, es difícil conocer el impacto que tiene la disminución de la función renal (y, por ende, el aumento del CMS) en la cantidad de colistina formada, sobre la cual la eliminación renal contribuye de manera limitada en su depuración.

Es importante considerar que el CMS y la colistina sódica se eliminan por medio de la diálisis; por lo tanto, cuando se aplican terapias de reemplazo renal se deben dar dosis adicionales a la dosis diaria administrada ajustada a la depuración de creatinina.

Por otra parte, la colistina administrada por vía nebulizada o intratecal tiene una mínima absorción sistémica. En particular, la administración para nebulizar potencia el efecto local, minimizando efectos adversos renales. Como la mayoría de las infecciones se desarrollan a nivel del fluido intersticial, las concentraciones plasmáticas subestiman los valores reales en los sitios de acción.

Esta situación se agrava en pacientes con alteración de la microcirculación (shock séptico), donde se dificulta la penetración tisular de la colistina. Aunado a ello, en la sepsis puede haber algunos factores (tercer espacio, hiperpermeabilidad capilar, drenajes, abdomen abierto, entre otros) que determinan una reducción de la concentración sérica de colistina por incremento del volumen de distribución y una mayor eliminación renal por aumento del gasto cardíaco (hiperdinamia, administración de vasopresores/fluidos). Esto puede conducir, entre otras cosas, a una falla del tratamiento, independientemente de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico.

A nivel neurológico, el pasaje de colistina a través de la barrera hematoencefálica es pobre, debido a las características de la molécula. Se han reportado concentraciones plasmáticas del 5 % en el LCR en casos de meninges con inflamación discreta, y de hasta 25 % si la inflamación es intensa. De tal forma, la resolución de la meningitis con tratamiento exclusivamente intravenoso sería posible en caso de *A. baumannii* con CIM <0,5 mg/L.

La administración intratecal (a través de drenaje lumbar externo o intraventricular en pacientes con drenaje ventricular externo) representa una alternativa terapéutica de la meningitis/ventriculitis por *A. baumannii* con CIM mayor u otro patógeno solo sensible a colistina, empleando dosis bajas, ya que el volumen de este espacio y la velocidad de recambio del LCR son pequeños.

Preparación

Reconstitución

Colistimetato de sodio 2 millones UI. Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

El frasco ampolla que contiene 2 millones de UI se reconstituye con 10 mL de agua estéril para inyección o con suero fisiológico.

Colistimetato de sodio (equivalente a 150 mg de actividad de colistina base). Polvo liofilizado. Frasco ampolla.

El frasco ampolla que contiene los 150 mg de actividad de colistina base se reconstituye con 2 mL de agua estéril para inyección. La solución reconstituida provee un colistimetato de sodio a una concentración equivalente a 75 mg/mL de actividad de colistina base.

En caso de administrar vía intratecal o intraventricular:

150 mg de actividad de colistina base	Volumen de suero fisiológico para reconstituir	Concentración del reconstituido	Volumen de suero fisiológico	Concentración final de actividad de colistina base
	2 mL	75 mg/mL	Hasta 45 mL	3,33 mg/mL
	2 mL	75 mg/mL	Hasta 30 mL	5 mg/mL
	2 mL	75 mg/mL	Hasta 22,5 mL	6,67 mg/mL
	2 mL	75 mg/mL	Hasta 15 mL	10 mg/mL

Estabilidad

El frasco ampolla debe almacenarse a temperatura ambiente controlada (15 a 25 °C).

El colistimetato de sodio es compatible con el agua estéril para inyección y con el suero fisiológico.

La solución reconstituida debe ser preparada inmediatamente antes de su administración. En caso de no administrarse en forma inmediata una vez reconstituida, esta debe mantenerse en refrigeración (2 a 8 °C), por un máximo de 24 horas a partir de su reconstitución.

El sobrante debe descartarse.

Administración

Colistimetato de sodio 2 millones UI. Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

La solución reconstituida se puede administrar vía IV directa, a pasar en un tiempo de cinco minutos. Además, se puede administrar en infusión IV intermitente; en este caso, la solución reconstituida se diluye en un volumen de 50 mL de suero fisiológico y se pasa en un período de 30 minutos.

Colistimetato de sodio (equivalente a 150 mg de actividad de colistina base). Polvo liofilizado. Frasco ampolla.

La solución reconstituida se puede administrar vía IV directa, a pasar en un tiempo de cinco minutos. Además, se puede administrar el 50 % de la dosis diaria en infusión IV continua; en este caso, la solución reconstituida se diluye en un volumen de suero fisiológico o suero glucosado al 5 % y se pasa en un período de 22 a 23 horas.

Se puede administrar también en infusión IV intermitente previamente diluida con suero fisiológico o con suero glucosado al 5 %, a pasar en un período de 30 minutos.

Además, se administra vía intratecal o intraventricular (SIN PRESERVANTES).

El volumen administrado de solución para administración intratecal o intraventricular no debe exceder de 1 mL (concentración reconstituida de 125.000 IU/mL). La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente.

Este medicamento puede ser administrado de forma inhalatoria. En este caso, debe diluirse en 2 a 4 mL de agua estéril para para inyección, antes de ser administrado mediante un nebulizador adecuado unido a una fuente de aire/oxígeno.

La solución después de la reconstitución debe ser una solución limpia y libre de partículas en suspensión. En caso de observarse partículas en suspensión, la solución debe ser desechada.

Indicaciones y dosis en pediatría

En infecciones por gramnegativos multidrogorresistentes: *Acinetobacter*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes, Klebsiella*, *P. aeruginosa*.

La dosis expresada en término de miligramos de actividad base de colistina (CBA). 1 miligramo de CBA es equivalente a 30.000 unidades de colistimetato de sodio, que corresponden a 2,4 mg de colistimetato de sodio.

Potencia (UI) de colistimetato de sodio	Miligramos de CBA	Miligramos de colistimetato de sodio*
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potencia nominal del principio activo: 12.500 UI/mg

Dosis en neonatos

La dosis expresada en término de miligramos de actividad base de colistina (CBA).

Dosis de colistina en neonatos a pretérmino y término: 2,5 a 5 mg/kg por día, dividida cada seis o cada ocho o cada 12 horas.

Dosis expresada en CBA:

- **En infecciones susceptibles en neonatos, infantes y niños, vía IV y en infusión IV intermitente o continua. Dosis con base al equivalente a 150 mg de actividad de colistina base:** 2,5 a 5 mg/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas. Dosis máxima: 5 mg/kg por dosis de actividad de colistina base en pacientes con función renal normal.

  En caso de administrarse en infusión IV continua, administrar el 50 % de la dosis diaria, a pasar lentamente en cinco minutos; el otro 50 % de la dosis diaria se administra en infusión IV continua, a pasar en un período de una a dos horas después de la dosis inicial. En pacientes obesos usar el peso corporal ideal. La colistina no se debe usar sola.

  En el caso de la meningitis o la ventriculitis, se ha usado vía intratecal o intraventricular a la dosis de 1 a 5 mg de actividad de colistina base, una vez al día. Adicionalmente, se han dado dosis máximas de hasta 5 mg de actividad de colistina base dos veces al día.

- **En niños mayores de dos años, vía IV y en infusión IV. Dosis con base al colistimetato de sodio:**

  - **Peso ≤60 kg:** 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas. La dosis puede ser incrementada según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriana no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento.

  - **Peso 60 kg:** 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas.

  - **Peso >60 kg:** 1 a 2 millones UI cada ocho horas. La dosis diaria máxima es de 6 millones UI (480 mg) y debe administrarse repartida en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas. La dosis puede aumentarse según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriana no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento.

- **En fibrosis quística, vía IV:** 3 a 8 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis en pediatría; sin embargo, se debe usar con precaución, ya que el colistimetato de sodio se excreta por vía renal y es nefrotóxico si se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis expresada en término de miligramos de actividad base de colistina (CBA).

Un miligramo de CBA es equivalente a 30.000 unidades de colistimetato de sodio, que corresponden a 2,4 mg de colistimetato de sodio.

Potencia (UI) de colistimetato de sodio	Miligramos de CBA	Miligramos de colistimetato de sodio*
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potencia nominal del principio activo: 12.500 UI/mg

Dosis expresada en CBA:

- **En infecciones susceptibles, vía IV:** 2,5 a 5 mg CBA/kg por día, divididos cada 12 horas o cada ocho horas o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 5 mg CBA/kg por día.

- **Infecciones severas (debidas a organismos multidrogorresistentes susceptibles a colistina en pacientes críticamente enfermos), vía IV:** dosis de carga de 300 mg CBA, seguido de 150 mg CBA cada 12 horas.

  NO EXCEDER DE UNA DOSIS TOTAL DIARIA DE 300 mg CBA.

- **Fibrosis quística, vía IV:** 3 mg CBA/kg por día, divididos cada ocho horas.

- **Meningitis (organismos gramnegativos susceptibles), vía intratecal/intraventricular:** 4,2 mg CBA/día, equivalente a 10 mg de colistimetato de sodio por día.

- **Neumonía adquirida en la comunidad o asociada a ventilador debida a bacilos gramnegativos multidrogorresistentes que son susceptibles (por ejemplo, *Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa*,), vía IV:** dosis de carga de 5 mg CBA/kg por dosis, por una dosis (usar el rango inferior del peso ideal o peso corporal actual), seguida de una dosis de mantenimiento, iniciando 24 horas

después de la dosis de carga. Tener precaución con dosis >300 mg CBA por día (dosis de carga única o dosis diaria total de mantenimiento).

Dosis expresada con base al colistimetato de sodio:

- **Peso ≤60 kg:** 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas. La dosis puede incrementarse según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriana no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento.

- **Peso 60 kg:** 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas.

- **Peso >60 kg (incluidos mayores de 65 años):** 1 a 2 millones UI cada ocho horas. La dosis máxima diaria es de 6 millones UI (480 mg) y debe administrarse repartida en tres dosis iguales, a intervalos de ocho horas. La dosis puede incrementarse según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriana no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento.

Dosis en daño renal

> La dosis expresada en término de miligramos de actividad base de colistina (CBA).
>
> Un miligramo de CBA es equivalente a 30.000 unidades de colistimetato de sodio, que corresponden a 2,4 mg de colistimetato de sodio.

- **Vía IV en adultos:**
  - **Depuración de creatinina ≥80 mL/minuto:** no es necesario un ajuste de la dosis. Dosis diaria máxima: 5 mg CBA/kg por día.
  - **Depuración de creatinina de 50 a 79 mL/minuto:** 2,5 a 3,8 CBA/kg por día, divididos cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina de 30 a 49 mL/minuto:** 2,5 mg CBA/kg por día, una vez al día o divididos cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/minuto:** 1,5 mg CBA/kg cada 36 horas.

	Vida media	**Dosis convencional**
Función renal normal	6,3 a 12 horas	Dosis de carga: (4) x (kg). Usar el peso ideal más bajo o el peso actual. La dosis de carga podría exceder 300 mg. Iniciar la dosis de mantenimiento 12 horas más tarde.
Enfermedad renal terminal	≥48 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) ≥90	---	180 mg cada 12 horas

	Vida media	Dosis convencional
Dep cr 80 a <90	---	170 mg cada 12 horas
Dep cr 70 a <80	---	150 mg cada 12 horas
Dep cr 60 a <70	---	137,5 mg cada 12 horas
Dep cr 50 a <60	---	122,5 mg cada 12 horas
Dep cr 40 a <50	---	110 mg cada 12 horas
Dep cr 30 a <40	---	97,5 mg cada 12 horas
Dep cr 20 a <30	---	87,5 mg cada 12 horas
Dep cr 10 a <20	---	80 mg cada 12 horas
Dep cr 5 a <10	---	72,5 mg cada 12 horas
Dep cr <5	---	65 mg cada 12 horas
Hemodiálisis	---	En los días de no hemodiálisis: dar 65 mg IV cada 12 horas. En los días de hemodiálisis: agregar 40 a 50 mg a la dosis diaria después de 3-4 horas de sesión. Dar este suplemento con la próxima dosis regular después de que la diálisis ha finalizado.
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en pacientes obesos

Las dosis deben basarse en el peso ideal en pacientes obesos.

Ajuste por toxicidad

- **Toxicidad del SNC:** reducción de la dosis podría disminuir los síntomas neurológicos.
- **Nefrotoxicidad:** suspender el tratamiento si durante el tratamiento se presentan signos de daño renal.

Precauciones

La reacción adversa que más comúnmente se ha comunicado tras la administración por vía intravenosa es la alteración de la función renal, y más raramente fallo renal, normalmente tras el uso de dosis más elevadas de las recomendadas en pacientes con una función renal normal, o fracaso al reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal o cuando se utiliza concomitantemente con otros antibacterianos nefrotóxicos. El efecto suele revertirse cuando se interrumpe el tratamiento, y raramente se requiere intervención (diálisis).

Se han notificado concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, las cuales pueden asociarse con sobredosis o fracaso al reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal; estas pueden producir efectos neurotóxicos como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea.

El uso concomitante con otros relajantes musculares no despolarizantes o antibacterianos con efectos neurotóxicos similares también puede producir neurotoxicidad. La reducción de la dosis de colistimetato de sodio podría aliviar los síntomas.

Debido a los efectos del colistimetato de sodio sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes deben emplearse con extrema cautela en pacientes tratados con este medicamento, dado que sus efectos pueden prolongarse.

Podrían producirse reacciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea y angioedema. En caso de producirse estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con colistimetato de sodio.

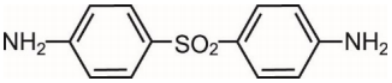
Está contraindicado en hipersensibilidad a la colistina, al colistimetato de sodio o a derivados peptídicos de tipo polimixina, así como en miastenia gravis (el colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular) y en el embarazo.

Interacciones

- Con relajantes musculares: debido a los efectos sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares de tipo curariforme se deben utilizar con extrema precaución en pacientes que reciban tratamiento con colistimetato de sodio, ya que sus efectos pueden prolongarse.
- Con medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante con otros antibióticos con efectos nefrotóxicos (vancomicina, aminoglucósidos, amfotericina B) debe evitarse o realizarse con la máxima precaución, porque pueden potenciarse los efectos neuro y nefrotóxicos. Hay posibilidad de parálisis (incluyendo apnea).
- Con la vacuna BCG y fiebre tifoidea: la colistina puede disminuir su efecto terapéutico.
- Con la polimixina B*:* puede aumentar el efecto del bloqueo neuromuscular.

Dapsona

Dapsona 50 mg y 100 mg. Tableta o cápsula.



Mecanismo de acción

La dapsona, fármaco perteneciente a la familia de las sulfonas, es un antagonista competitivo del ácido para-aminobenzoico (PABA), que evita que las bacterias lo utilicen en la síntesis del ácido fólico.

Embarazo: categoría C.

La dapsona atraviesa la placenta.

Se han reportado efectos adversos en el neonato tras su exposición a la dapsona en el útero, incluyendo enfermedad hemolítica neonatal, metahemoglobinemia e hiperbilirrubinemia.

La dapsona podría utilizarse en mujeres embarazadas que requieren terapia de mantenimiento en la lepra y la dermatitis herpetiformes.

Lactancia materna

La dapsona se excreta en la leche materna y puede detectarse en la sangre de infantes que están siendo amamantados.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en el infante siendo amamantado, se debe valorar si se suspende la lactancia materna o si se suspende el tratamiento, tomando muy en cuenta la importancia de que la madre continúe el tratamiento con la dapsona.

Farmacocinética

La dapsona se absorbe rápidamente y casi por completo.

Se une a las proteínas entre el 70 y el 90 %; mientras que su metabolito se une en aproximadamente un 99 %.

Presenta un V_d de 1,5 L/kg.

Tiene un metabolismo a nivel hepático (acetilación e hidroxilación) y forma múltiples metabolitos.

Su vida media de eliminación en niños es de 15,1 horas, mientras que en adultos es de 28 horas (rango de 10 a 50 horas). El tiempo para alcanzar el pico es de 4 a 8 horas.

Se excreta vía urinaria, principalmente en un 85 % como metabolito.

Dosis y administración

Para la administración de la dapsona en niños, las tabletas disponibles comercialmente han sido trituradas y disueltas en sirope; sin embargo, a la fecha no se han publicado estudios que evalúen la biodisponibilidad de la droga siguiente a la administración de esta preparación.

La dapsona podría tomarse con alimentos, para reducir el malestar gástrico, aunque de preferencia debe tomarse solo con agua.

Se recomienda no partir las tabletas; en todo caso, la dosis menor será con base en la presentación disponible de dapsona 25 mg en tableta o cápsula.

Instruir al paciente de protegerse de la luz solar, ya que la droga podría causar fotosensibilidad.

Indicaciones y dosis en pediatría

Pacientes con tasa de acetilación alta o que están recibiendo tratamiento que afecta la acetilación, podrían requerir un ajuste de la dosis. La OMS recomienda ajustar la dosis a las presentaciones de dapsona en tabletas o cápsulas de 25 mg, 50 mg; es decir, que la dosis menor que debe tomar el paciente no debe ser inferior a 25 mg.

La dosis diaria máxima de dapsona es de 100 mg.

- **Lepra: para el tratamiento de la lepra multibacilar**, la OMS recomienda que los niños con edades entre 10 y 14 años reciban dapsona a la dosis de 50 mg por día, en conjunto con rifampicina (450 mg una vez al mes) y clofazimina (50 mg cada día de por medio y 150 mg una vez al mes) por 12 meses; mientras que **los niños menores de 10 años de edad deben recibir una dosis apropiada y ajustada según el peso corporal (1 a 2 mg/kg/24 h, 25 mg una vez al día**), en conjunto con rifampicina (300 mg por mes) y clofazimina (50 mg dos veces por semana y 100 mg una vez al mes) por 12 meses.

Tratamiento de lepra multibacilar (10–14 años):

Una vez al mes: día 1
2 cápsulas de rifampicina (300 mg+150 mg)
3 cápsulas o tabletas recubiertas de clofazimina (50 mg x 3)
1 tableta o cápsula de dapsona (50 mg)

Una vez al día: días 2–28
1 cápsula de clofazimina día de por medio (50 mg)
1 tableta o cápsula de dapsona (50 mg)

Total del curso: 12 meses

En niños menores de 10 años, la dosis debe ajustarse según el peso corporal (1 a 2 mg/kg de dapsona o 25 mg una vez al día).

La OMS recomienda la administración supervisada de algunas dosis de drogas incluidas en el régimen (por ejemplo, dosis una vez al mes).

A pesar de que el régimen de 12 meses es adecuado para la mayoría de los pacientes con lepra multibacilar, la OMS recomienda que los pacientes con esta enfermedad y con un alto índice bacteriológico que no muestren mejoría (con evidencia de empeoramiento) de la lepra siguiente a completar el tratamiento inicial de 12 meses, deben recibir una terapia adicional por otros 12 meses.

Si un paciente con lepra multibacilar experimenta severos efectos adversos relacionados con la dapsona, podría descontinuarse la droga del régimen y seguir la terapia con rifampicina y clofazimina, en las dosis usualmente recomendadas.

- **Lepra: para el tratamiento de la lepra paucibacilar**, la OMS recomienda que los niños con edades entre 10 y 14 años reciban dapsona a la dosis de 50 mg por día, en conjunto con rifampicina (450 mg una vez al mes) por seis meses; mientras que los **niños menores de 10 años deben recibir una dosis apropiada, ajustada según el peso corporal (1 a 2 mg/kg/24 h, 25 mg una vez al día)**, en conjunto con rifampicina (300 mg una vez por mes) por seis meses.

Si un paciente con lepra paucibacilar experimenta severos efectos adversos relacionados con la dapsona, la droga podría ser descontinuada del régimen y seguir la terapia con clofazimina, dada en las dosis usualmente recomendadas para el tratamiento multibacilar, por un período de seis meses.

Tratamiento de lepra paucibacilar (10–14 años):

Una vez al mes: día 1
2 cápsulas de rifampicina (300 mg+150 mg)
1 tableta o cápsula de dapsona (50 mg)

Una vez al día: días 2–28
1 tableta o cápsula de dapsona (50 mg)

Total del curso: 6 meses

En niños menores de 10 años, la dosis debe ajustarse según el peso corporal (1 a 2 mg/kg de dapsona, 25 mg una vez al día).

- **Dermatitis herpetiformes en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes, vía oral:** 0,5 a 2 mg/kg por día una vez al día o divididos dos veces al día. Dosis diaria máxima inicial: 50 mg por día. Una vez que las lesiones estén controladas, la dosis podría disminuirse si es tolerada para terapia crónica. Rango usual: 0,125 a 0,5 mg/kg por día.

- **Trombocitopenia inmune en niños ≥3 años y adolescentes:** 1 a 2 mg/kg por día.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis. Se podría dar un aumento en los niveles sanguíneos de dapsona en pacientes con daño renal.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto

Pacientes con tasa de acetilación alta o que están recibiendo tratamiento que afecta la acetilación, podrían requerir un ajuste de la dosis.

La OMS recomienda ajustar la dosis a las presentaciones de dapsona en tabletas o cápsulas de 25 mg, 50 mg; es decir, que la dosis menor que debe tomar el paciente no debe ser inferior a 25 mg.

La dosis diaria máxima de dapsona es de 100 mg.

Es importante revisar el esquema utilizado en el país.

- **Lepra: para el tratamiento de la lepra multibacilar**, la OMS recomienda en adultos (50-70 kg) rifampicina 600 mg y clofazimina 300 mg, ambas drogas dadas una vez al mes junto con clofazimina 50 mg y dapsona 100 mg, ambas drogas dadas una vez al día. Este tratamiento tiene una duración de 12 meses.

Tratamiento de lepra multibacilar (adultos con 50 a 70 kg):

Una vez al mes (28 días): día 1
2 cápsulas de rifampicina (300 mg x 2)
6 cápsulas o tabletas recubiertas de clofazimina (50 mg x 6)

Una vez al día: días 1-28
1 cápsula de clofazimina (50 mg)
2 tabletas o cápsulas de dapsona (50 mg x 2)

Total del curso: 12 meses

La OMS recomienda la administración supervisada de algunas dosis de drogas incluidas en el régimen (por ejemplo, dosis una vez al mes).

A pesar de que el régimen de 12 meses es adecuado para la mayoría de los pacientes con lepra multibacilar, la OMS recomienda que los pacientes con esta enfermedad y con un alto índice bacteriológico que no muestren mejoría (con evidencia de empeoramiento) de la lepra siguiente a completar el tratamiento inicial de 12 meses, deben recibir una terapia adicional por otros 12 meses.

Si un paciente con lepra multibacilar experimenta severos efectos adversos relacionados con la dapsona, podría descontinuarse la droga del régimen y seguir la terapia con rifampicina y clofazimina, en las dosis usualmente recomendadas.

- **Lepra: para el tratamiento de la lepra paucibacilar**, la OMS recomienda en adultos (50-70 kg) rifampicina 600 mg una vez al mes y dapsona 100 mg por día. Este tratamiento tiene una duración de seis meses.

Tratamiento de lepra paucibacilar (adultos con 50 a 70 kg):

Una vez al mes (28 días): día 1
2 cápsulas de rifampicina (300 mg x 2)

Una vez al día: día 1 a 28
2 tabletas o cápsulas de dapsona (50 mg x 2)

Total del curso: 6 meses

Otras indicaciones en el adulto

Vía oral:

- **Dermatitis herpetiformes:** iniciar a la dosis de 50 mg al día; aumentar a 300 mg al día o a dosis más altas para alcanzar el control total. Disminuir la dosis al nivel mínimo, pero con eficacia terapéutica, tan pronto como sea posible.

- **Úlceras aftosas severas:**

  - Iniciar a la dosis de 25 mg por día, por tres días; aumentar la dosis en incrementos de 25 mg por día cada tres días, hasta una dosis de 100 mg por día, por tres días; luego, aumentar en 25 mg por día cada siete días, hasta una dosis de 150 mg por día. Administrar dividida en dos dosis al día. En el caso de una dosis de 75 mg por día, dividirla en tres dosis.

- Dosis de mantenimiento: 100 a 150 mg por día, divididos en dos dosis con o sin colchicina.

- **Lupus eritematoso sistémico buloso:** 100 mg una vez al día, con o sin prednisona.

- **Pénfigo vulgaris:** 25 mg al día, por siete días; luego, aumentar la dosis en incrementos de 25 mg por día cada siete días, hasta 100 mg por día, por siete días (tratamiento total de cuatro semanas) con prednisona. Administrar la dosis diaria dividida en dos dosis (una dosis de 75 mg se administra dividida en tres dosis). Si el paciente llega a resolver su lesión, comenzar a disminuir la dosis de forma gradual, 25 mg por día, en un lapso de siete días; si no aparecen nuevas lesiones, se continúa con la disminución gradual. Si las lesiones recurren, aumentar la dosis en 25 mg por día a intervalos de siete días, hasta que el paciente no presente nuevas lesiones. La titulación usualmente se lleva para un total aproximado de cuatro semanas.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, como terapia alternativa:**

  - **Profilaxis (primaria o secundaria):** 100 mg por día, dados una vez al día o divididos en dos dosis, en combinación con pirimetamina y leucovorina semanal; o 200 mg semanal en combinación con pirimetamina y leucovorina semanal.

  - **Tratamiento en enfermedad de leve a moderada:** 100 mg por día, una vez al día, en combinación con trimetoprima por 21 días.

- **Toxoplasmosis en pacientes severamente inmunocomprometidos (tratamiento alternativo):**

  - **Profilaxis:** 50 mg por día, en combinación con pirimetamina y leucovorina; o 200 mg semanal en combinación con pirimetamina y leucovorina.

- **Dermatosis pustular subcorneal:** 50 a 200 mg por día, por varios meses. Valorar clínicamente la respuesta al tratamiento.

- **Trombocitopenia inmune:** 75 a 100 mg por día o 1 a 2 mg/kg por día, con una duración ≥21 días.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	10 a 50 horas	100 mg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	No hay datos	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	No hay datos
Dep cr 10 a 50	---	No hay datos
Dep cr <10	---	No hay datos

	Vida media	Dosis convencional
Hemodiálisis	---	No hay datos
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	No hay datos

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes con daño hepático.

Precauciones y contraindicaciones

La dapsona no debe administrarse a pacientes con anemia severa. La anemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con dapsona.

La dapsona debe utilizarse con precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD, deficiencia de la metahemoglobina reductasa o de la hemoglobina M.

La dapsona también debe usarse con precaución en pacientes expuestos a otras drogas o a agentes que son capaces de inducir a hemólisis, así como en pacientes con condiciones asociadas con hemólisis (por ejemplo, ciertas infecciones y cetosis diabética).

Se ha reportado anemia aplásica, agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas severas (algunas veces fatales). Monitorear por signos y síntomas (como fiebre, dolor de garganta, palidez, púrpura, ictericia).

Durante el tratamiento con dapsona, debe realizarse con frecuencia un conteo completo de glóbulos rojos.

Debido a la hepatitis tóxica e ictericia colestática reportada con la dapsona, la función hepática debe ser monitoreada, cuando sea factible, antes y durante la terapia con la droga. Si se presenta una alteración en la función hepática, debe descontinuarse la droga hasta que se determine la fuente de la anormalidad. Los pacientes deben ser instruidos sobre la importancia de reportarle al médico la presencia de dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia durante el tratamiento con la dapsona.

Efectos laterales serios incluyen hemólisis severa (la anemia hemolítica puede ocurrir en cualquier momento entre las 48 horas y las cuatro semanas del inicio del tratamiento).

En general, los pacientes con reticulocitosis son más propensos a:

- Cálculos biliares (podrían requerirse suplementos adicionales de ácido fólico).
- Agranulocitosis (con una incidencia de 1 en 300; el riesgo es dependiente de la dosis).
- Metahemoglobinemia (usualmente se presenta dos semanas después del inicio de la dapsona o después de un aumento de la dosis; más de un 15 % de la metahemoglobina se asocia con cianosis central, más de un 30 % con disnea, mareos y cefalea, y más de un 60 % con coma).

- Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (típicamente se presenta tres a seis semanas después del inicio del tratamiento con dapsona. Los síntomas iniciales incluyen prurito, fiebre y dermatitis; si estos síntomas se presentan, se debe suspender el tratamiento).
- Neuropatía (es rara a dosis menores a los 300 mg por día).
- Hepatitis.

Las contraindicaciones incluyen deficiencia de la G6PD y anemia sintomática/ severa, y pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas, sulfonas y porfiria.

Se debe realizar un monitoreo regular del conteo total sanguíneo, así como un conteo de reticulocitos y pruebas de función hepática.

La dapsona debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar, cerebrovascular o vascular periférica.

También se debe utilizar con precaución en anemia. La anemia severa debe ser tratada previo al tratamiento con dapsona.

Interacciones

- Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, primidona): usar con precaución, debido al aumentado riesgo de efectos laterales.
- Antimaláricos (cloroquina, primaquina): usar con precaución, por el aumentado riesgo de efectos laterales.
- Clozapina: contraindicada, debido al riesgo de discrasias sanguíneas.
- Cimetidina: podría incrementar los niveles de dapsona, sin un aumento de la hemólisis. Además, si se da en forma concomitante, podría reducir el riesgo inicial de metahemoglobinemia.
- Antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato): sube los niveles de dapsona, aumentado el riesgo de efectos laterales.
- Nitrofurantoína: usar con precaución, debido al aumentado riesgo de efectos laterales.
- Saquinavir: contraindicado, debido al riesgo de arritmias cardíacas.
- Probenecid: contraindicado, debido al incremento de los niveles de dapsona y al aumentado riesgo de efectos laterales.
- Rifampicina y rifabutina: usar con precaución, debido a una disminución en los niveles de dapsona.
- Sulfonamidas: aumentado riesgo de hemólisis.
- Trimetoprima y cotrimoxazol: usar con precaución, debido al aumento en los niveles de dapsona y al aumentado riesgo de efectos laterales. Estar alerta por evidencia de mayor toxicidad a la dapsona (metahemoglobinemia).

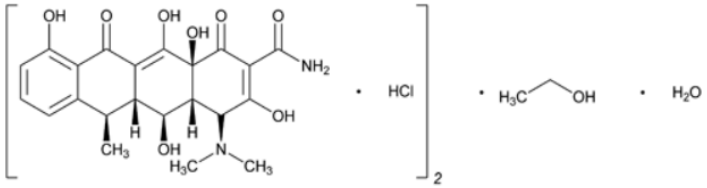
Doxiciclina

Doxiciclina base 100 mg (como hiclato de doxiciclina). Cápsula o tableta.

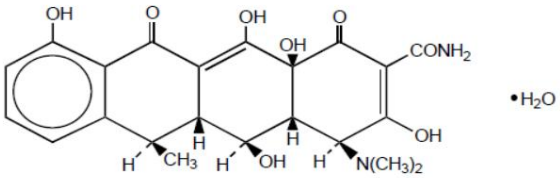
Doxiciclina base 100 mg (como doxiciclina monohidrato). Cápsula.

Hiclato de doxiciclina

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl)_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$



Doxiciclina monohidrato



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$

Mecanismo de acción

La doxiciclina es una tetraciclina semisintética derivada de la oxitetraciclina. Es un antibiótico de amplio espectro con acción bacteriostática, que inhibe la síntesis proteica de las bacterias sensibles.

En general, existe resistencia cruzada entre las distintas tetraciclinas.

Embarazo: categoría D.

Lactancia materna

Debe evitarse la administración de doxiciclina en madres lactantes, ya que se ha observado que las tetraciclinas, incluyendo la doxiciclina, están presentes en la leche materna. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en los tejidos donde haya formación ósea, por lo que puede alterar el crecimiento óseo. Esta reacción es reversible tras la interrupción del fármaco.

Farmacocinética

La absorción es rápida y prácticamente completa (90 a 95%) en la parte superior del intestino delgado. Los estudios realizados hasta el momento indican que la absorción de doxiciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, no se ve influenciada notablemente por la ingesta simultánea de alimentos o leche.

La $C_{máx}$ se alcanza una a dos horas después de su administración.

Tras la administración de una dosis de 200 mg, la $C_{máx}$ media en voluntarios sanos es de 2,6 µg/mL de doxiciclina a las dos horas, disminuyendo a 1,45 µg/mL a las 24 horas.

La doxiciclina presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 82 a 93 %.

Se distribuye rápidamente por todo el organismo a la mayoría de los líquidos y de los tejidos corporales, y atraviesa la barrera placentaria. Tiene un amplio volumen de distribución (aproximadamente, 0,75 L/kg).

El paso a través de la barrera hematoencefálica en el caso de meningitis es relativamente bajo.

Se alcanza una concentración biliar alta y una buena difusión tisular, especialmente en hígado, riñones, pulmón, bazo, huesos y órganos genitales.

Solo una pequeña parte de la doxiciclina se metaboliza (≤10 % de la dosis).

Su vida media es de 12 a 22 horas.

En voluntarios sanos la vida media plasmática es de aproximadamente 16 ± 6 horas. Los estudios no han demostrado diferencias significativas en la vida media de individuos con función renal normal y aquellos con función gravemente alterada.

En pacientes con disfunción hepática, la vida media plasmática puede prolongarse.

Se excreta principalmente por vía intestinal (secreción transintestinal y biliar) y otra parte por vía renal (30 a 55 %). La excreción por el riñón es de aproximadamente 40 % a las 72 horas, en individuos con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 75 mL/min.). Este porcentaje de excreción puede disminuir a un rango tan bajo como 1 a 5 % a las 72 horas, en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 mL/min).

Administración

Para disminuir el riesgo de irritación esofágica y ulceración con las cápsulas que contienen hiclato de doxiciclina o doxiciclina monohidrato, las cápsulas deben ser administradas con cantidades adecuadas de líquidos y, de preferencia, no ser dadas al acostarse o a pacientes con obstrucción esofágica o compresión. La mayoría de los casos de esofagitis o ulceración esofágica reportada con la doxiciclina oral se presentan en pacientes que tomaron la droga inmediatamente antes de irse a la cama.

Evitar tomar con antiácidos.

No romper las cápsulas antes de tomarlas.

Se recomienda tomar la doxiciclina con alimentos o con leche para minimizar las náuseas o vómitos o la irritación gástrica, si esta se presentara. Sin embargo, se ha sugerido que la doxiciclina, como algunas otras tetraciclinas, no debe ser administrada con leche. Aun cuando algunos fabricantes establecen que la absorción de la doxiciclina no está tan influenciada por la ingestión simultánea de alimento o leche, este efecto parece ser variable y la administración concomitante con alimentos o leche puede disminuir la velocidad y extensión de la absorción de la droga. La administración de doxiciclina con alimentos o leche disminuyó las concentraciones plasmáticas pico y/o el área bajo la curva (AUC) en un 20 a 35 %.

Se ha sugerido que los pacientes que reciben doxiciclina para la malaria deben tomar la droga en la noche (pero no al acostarse).

Evitar la exposición directa prolongada al sol y usar bloqueadores solares que absorben la radiación de longitud de la onda UVA, con el fin de minimizar el riesgo de fotosensibilidad inducida por la doxiciclina.

Indicaciones y dosis en pediatría

El uso de tetraciclinas en niños puede conllevar a un deterioro en el crecimiento de los huesos, porque, al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido formador del hueso. Esta reacción es reversible con la interrupción del tratamiento. Además, puede causar coloración permanente de los dientes (amarillo-gris marrón). Por tanto, la doxiciclina no debe emplearse en mujeres embarazadas (durante la segunda mitad de la gestación), en mujeres lactantes ni en niños de edad inferior a los ocho años, a menos que otro tipo de antibiótico no pueda ser administrado y la gravedad del cuadro lo justifique.

Uso de la doxiciclina en el tratamiento de infecciones bacterianas y gérmenes susceptibles

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias y gérmenes al antibiótico en el centro hospitalario.

> Usar solo en niños ≥8 años, ya que las tetraciclinas se depositan en los huesos y dientes en crecimiento (se unen al calcio), conllevando a un manchado de los dientes y a una ocasional hipoplasia dental.

> La doxiciclina fue tradicionalmente evitada en edades ≤8 años; sin embargo, hoy en día se acepta en cursos cortos <21 días.
>
> **Dosis en edad ≥28 días, vía oral:** 4,4 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
>
> **Dosis máxima diaria:** 200 mg.
>
> **Máxima duración:** ≤21 días.

Esquema de dosificación de la doxiciclina en infecciones susceptibles:

- **En niños y adolescentes:** 4,4 mg/kg por día, divididos cada 12 horas o cada 24 horas. No exceder de 200 mg por día.

Indicaciones y dosis en niños y adolescentes

Vía oral

- **Ántrax:**
  - **Profilaxis postexposición en infantes, niños y adolescentes:** aun cuando la duración óptima de la profilaxis postexposición a la inacción de esporas de *B*. *anthracis* no es clara, generalmente se recomienda en la postexposición prolongada, debido a la posible persistencia de esporas de ántrax en el tejido pulmonar, siguiente a la exposición por aerosol. Una duración de 60 días podría ser adecuada por una exposición a baja dosis; sin embargo, podría requerirse una duración mayor a cuatro meses para reducir el riesgo siguiente a la exposición de altas dosis.

    Se recomienda que la profilaxis postexposición sea continuada por al menos 60 días en pacientes que no están totalmente inmunizadas contra el ántrax y cuando no esté disponible la vacuna del ántrax o no pueda ser utilizada por vacunación postexposición.

    - **Peso <45 kg:** 2,2 mg/kg por dosis cada 12 horas, por 60 días (dosis máxima: 100 mg por dosis).
    - **Peso ≥45 kg:** 100 mg cada 12 horas, por 60 días (dosis diaria máxima: 200 mg por dosis).
- **Brucelosis (*Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis*) en niños ≥8 años y adolescentes:** 2,2 mg/kg por dosis (máximo: 100 mg por dosis), dos veces al día. Por lo general, la doxiciclina se utiliza junto con otros antibióticos (por ejemplo, la rifampicina), con el fin de reducir la probabilidad de recaídas, especialmente por infecciones severas y cuando existen complicaciones como meningitis, endocarditis u osteomielitis. La monoterapia no se recomienda para el tratamiento de la brucelosis, ya que tal terapia se asocia con una alta tasa de recaída.

La duración usual del tratamiento con doxiciclina es al menos de cuatro a seis semanas; se da estreptomicina o gentamicina en forma concomitante por hasta dos a tres semanas y/o rifampicina por la totalidad de la duración del tratamiento. En caso de complicación de la enfermedad (hepatitis, esplenitis, meningoencefalitis, osteomielitis o endocarditis), podría ser necesario una terapia más prolongada. La meningoencefalitis y la endocarditis deben ser tratadas por al menos 90 días y podrían requerir una duración de tratamiento de seis meses o más.

- **Infección por clamidia no complicada en niños ≥8 años y adolescentes:**

  - **Niños ≥8 años:** 2,2 mg/kg por dosis cada 12 horas, por siete días (dosis máxima: 100 mg por dosis).

  - **Adolescentes*:*** 100 mg por dosis cada 12 horas, por siete días (dosis diaria máxima: 200 mg).

- **Tratamiento del cólera (*Vibrio cholerae*):** debido a la resistencia, la selección de antibióticos durante un brote o epidemia debe ser valorado por la susceptibilidad a nivel local.

  - **Niños <6 años:** 4 mg/kg como una dosis única, en combinación con hidratación (dosis máxima: 300 mg por dosis).

  - **Niños ≥6 años y adolescentes:** 4 a 6 mg/kg como una dosis única, en combinación con hidratación (dosis máxima: 300 mg por dosis).

- **Malaria:**

  - **Prevención de la malaria en niños ≥8 años y adolescentes:** la OMS establece el uso de la doxiciclina en el tratamiento de la malaria resistente a varias drogas. La dosis es de 2,2 mg/kg (máximo 100 mg) una vez al día. La doxiciclina debe iniciarse un día a dos días antes de la exposición en la zona endémica y continuarse por cuatro semanas después del último riesgo de exposición al *P. falciparum*.

  - **Tratamiento en niños y adolescentes:** 2,2 mg/kg/dosis dos veces al día, por siete días (dosis máxima: 100 mg por dosis). Revisar el protocolo al combinar con primaquina.

- **Tratamiento en enfermedad de Lyme (*Borrelia spp.*) en infantes, niños y adolescentes:** 2,2 mg/kg/dosis dos veces al día (dosis diaria máxima: 200 mg). La duración del tratamiento depende del síndrome clínico. Tratar el eritema migrans por 10 días, el linfocitoma por 14 días, la radiculopatía, la parálisis del nervio craneal o la carditis por 14 a 21 días; la artritis (inicial, recurrente o refractaria) por 28 días; y la acrodermatitis crónica atrófica por 21 a 28 días.

- **Neumonía adquirida en la comunidad, con infección atípica presumida o probada (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) en niños ≥8 años y adolescentes:** 1 a 2 mg//kg/dosis dos veces al día, por 10 días.

- **Fiebre Q (*Coxiella burnetti*) en niños y adolescentes:** 2,2 mg/kg cada 12 horas, por 14 días (dosis máxima: 200 mg por día y 100 mg por dosis). En niños <8 años considerar la duración del tratamiento por cinco días.

- **Tularemia (*Francisella tularensis*) en niños y adolescentes:** 2,2 mg/kg cada 12 horas, por 14 a 21 días (dosis máxima: 200 mg por día y 100 mg por dosis).

- **Rickettsiosis en niños y adolescentes:** para el tratamiento de la mayoría de la rickettsiosis, incluyendo la fiebre tifoidea y el grupo tifus, entre otras, se recomienda la doxiciclina a la dosis de 2,2 mg/kg (hasta 100 mg), cada 12 horas. El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible, ya que

un retraso puede resultar en una enfermedad severa, con un resultado fatal. El tratamiento en forma usual es continuado por al menos cinco o siete días, y por tres días o más hasta que el paciente esté sin fiebre y con una mejoría clínica. En caso de enfermedad severa, se podría requerir una mayor duración de tratamiento.

- **Anaplasmosis (*Anaplasma phagocytophilum*) y erliquiosis (*Ehrlichia canis*):** se recomienda la doxiciclina a la dosis de 2,2 mg/kg (hasta 100 mg), cada 12 horas. El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible, ya que un retraso puede resultar en una enfermedad severa, con un resultado fatal. El tratamiento en forma usual es continuado por al menos cinco o siete días, y por tres días o más hasta que el paciente esté sin fiebre y con una mejoría clínica. En caso de enfermedad severa, se podría requerir una mayor duración de tratamiento.

- **Tratamiento del acné vulgaris de moderado a severo en niños ≥8 años y adolescentes:** 100 mg una vez o dos veces al día.

Dosis en daño renal

Es pobremente dializable (≤5 %); por tanto, no se requieren dosis suplementarias ni ajuste de la dosis. Lo anterior incluyendo a pacientes en hemodiálisis intermitente o con diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina en el centro hospitalario.

Vía oral

- **Rango usual:** 100 a 200 mg por día, ya sea una vez al día o divididos cada 12 horas.

- **Rinosinusitis bacteriana aguda (alternativa en caso de intolerancia a los antibióticos betalactámicos):** 200 mg por día una vez al día o divididos cada 12 horas, por cinco a siete días.

- **Acné vulgaris (moderada a severa, inflamatoria):** 100 mg cada 12 horas o 100 mg una vez al día por una duración de tiempo lo más corta posible, con el fin de minimizar el riesgo de efectos adversos y el desarrollo de resistencia bacteriana. Revalorar el caso a los tres a cuatro meses.

- **Ántrax:**

  - **Inhalación (profilaxis postexposición):** 100 mg cada 12 horas, por 60 días.

  - **Cutáneo (sin compromiso sistémico):** 100 mg cada 12 horas, por 60 días.

- **Anaplasmosis (*Anaplasma phagocytophilum*) y erliquiosis (*Ehrlichia canis*):** 100 mg cada 12 horas, por 10 días o al menos tres días después de la resolución de la fiebre.

- **Bartonelosis o angiomatosis bacilar, cutánea (*Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*):**

  - **Infectados con el VIH:**

    - **Angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia y osteomielitis:** 100 mg cada 12 horas.

- **Infección del SNC:** 100 mg cada 12 horas; podría agregarse rifampicina.
- **Otras infecciones severas:** 100 mg cada 12 horas, en combinación con rifampicina.

La duración del tratamiento es de al menos tres meses. La continuación de este depende de la ocurrencia de recaídas y de la condición clínica.

- **No infectados con el VIH:**
  - **Bacteriemia sin endocarditis:** 200 mg una vez al día o 100 mg cada 12 horas, por cuatro semanas, con gentamicina una vez al día por las primeras dos semanas.
  - **Enfermedad del arañazo de gato, infección del SNC, neuroretinitis:** 100 mg cada 12 horas, en combinación con rifampicina.
  - **Endocarditis confirmada:** 100 mg cada 12 horas, por seis a 12 semanas, con gentamicina por las primeras dos semanas.

- **Brucelosis (*Brucella melitensis, B. abortus, B. suis* y *B. canis*):**
  - **Endocarditis o neurobrucelosis**: 100 mg cada 12 horas, como parte de un régimen combinado.
  - **No complicado:** 100 mg cada 12 horas, más rifampicina por seis semanas, o 100 mg cada 12 horas, por seis semanas, más gentamicina por los primeros cinco a 14 días.
  - **Espondilitis:** 100 mg cada 12 horas, por al menos 12 semanas, más estreptomicina por los primeros 14 a 21 días.
- **Celulitis (purulenta) debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) adquirida en la comunidad:** 100 mg cada 12 horas, por cinco a 14 días.
- **Infecciones de transmisión sexual:**
  - **Epididimitis aguda (terapia para clamidia y/o gonorrea):** 100 mg cada 12 horas, por 10 días (en combinación con una dosis única de ceftriaxona).
  - **Granuloma inguinal (causada por *Klebsiella granulomatis* -Donovanosis-):** 100 mg cada 12 horas, por al menos tres semanas (hasta que las lesiones sean sanadas).
  - **Linfogranuloma venéreo (causado por *Chlamydia trachomatis* variedad L1-L3):** 100 mg cada 12 horas, por 21 días.
  - **Enfermedad pélvica inflamatoria:**
    - **Paciente hospitalizado (severa):** 100 mg cada 12 horas, por 14 días, en combinación con una cefalosporina (agregar metronidazol o clindamicina si hay absceso tubo-ovárico).
    - **Paciente ambulatorio (leve a moderada):** 100 mg cada 12 horas, por 14 días (con o sin metronidazol precedido por una dosis IM de ceftriaxona).
  - **Proctitis aguda o proctocolitis (terapia para clamidia y/o gonorrea):** 100 mg cada 12 horas, por siete días (en combinación con ceftriaxona).
  - **Cervicitis o uretritis:**

- ***Chlamydia trachomatis*:** 100 mg cada 12 horas, por siete días. Considerar el tratamiento concurrente por gonorrea, con una dosis única de ceftriaxona.

- ***Neisseria gonorrhoeae* (como agente alternativo en caso de resistencia; reservar para pacientes con intolerancia a la azitromicina):** 100 mg cada 12 horas, por siete días, en combinación con dosis única de ceftriaxona.

- **Infecciones con clamidias no complicadas:** 100 mg cada 12 horas, por siete o más días.

- **Infección gonocócica, no complicada:** la azitromicina es preferida sobre la doxiciclina como el segundo antibiótico en combinación con ceftriaxona, debido a la alta prevalencia de resistencia a la tetraciclina en aislados.

  - **En cérvix, recto, uretra:** 100 mg cada 12 horas, por siete días, en combinación con ceftriaxona.

  - **En faringe:** 100 mg cada 12 horas, por siete días, en combinación con ceftriaxona.

  - **En infecciones no ano-rectales en hombres:** se recomienda una sola dosis de 300 mg de doxiciclina y repetir la dosis en una hora (dosis total: 600 mg).

- **Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina:**

  - **Sífilis temprana (primaria, secundaria y latente temprana):** 100 mg cada 12 horas, por 14 días.

  - **Sífilis tardía (latente tardía):** 100 mg cada 12 horas por 28 días.

- **Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*):**

  - **Prevención:** iniciar dentro de las 72 horas de remoción de la garrapata; dar una sola dosis de 200 mg.

  - **Tratamiento temprano localizado (por ejemplo, eritema migrans):** 100 mg cada 12 horas, por 10 a 21 días.

  - **Tratamiento (artritis sin manifestaciones neurológicas -enfermedad temprana o tardía-):** 100 mg cada 12 horas, por 28 días.

  - **Tratamiento temprano diseminado, compromiso neurológico leve (aislado de parálisis de nervio facial):** 100 mg cada 12 horas, por 14 a 28 días.

- **Fiebre Q (causada por la rickettsia *Coxiella burnetii*):**

  - **Tratamiento agudo:** 100 mg cada 12 horas, por 14 días. En pacientes con enfermedad cardíaca valvular, valorar un aumento en la duración del tratamiento a un año, y previa consulta con un especialista en infectología, agregar hidroxicloroquina al régimen, para prevenir una endocarditis.

  - **Tratamiento crónico:**

    - **Endocarditis o infección vascular:** 100 mg cada 12 horas, por 18 o más meses, en combinación con hidroxicloroquina.

    - **Enfermedad orgánica no cardíaca:** 100 mg cada 12 horas, en combinación con hidroxicloroquina (la duración depende de la respuesta serológica; consultar con el especialista en infectología).

- **Rosácea de moderada a severa que no responde a tratamiento tópico:** 100 mg cada 12 horas, por cuatro a 12 semanas; se podría continuar con un antibiótico tópico.

- **Enfermedad rickettsia portadora por garrapata:** 100 mg cada 12 horas, por 6-7 días. En caso de enfermedad severa o complicada, podría requerirse un tratamiento por más tiempo. La anaplasmosis granulocitotrópica humana (*Anaplasma phagocytophilum*) debe ser tratada por 10 a 14 días.

- ***Vibrio cholerae*:** 300 mg como dosis única.

- ***Yersinia pestis* (peste):** iniciar con 200 mg y luego con 100 mg cada 12 horas o 200 mg una vez al día, por 10 a 14 días.

- **Tularemia (*Francisella tularensis*):**

  - **Infección de leve a moderada:** 100 mg cada 12 horas, por 14 o más días.

- **Malaria:**

  - **Quimioprofilaxis en viajeros:** 100 mg al día. Iniciar uno a dos días previo al viaje a áreas endémicas; continuar el tratamiento diariamente durante el viaje y por cuatro semanas después de dejar esas áreas.

Dosis en daño renal

Es pobremente dializable (≤5 %). No se requieren dosis suplementarias o ajuste de la dosis, incluyendo a pacientes en hemodiálisis intermitente o con diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

Evitar la exposición directa a la luz solar, ya que se puede presentar fotosensibilidad.

La utilización de antibióticos puede dar lugar, ocasionalmente, al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Es esencial mantener una observación permanente del paciente. En caso de que aparezca un microorganismo resistente, se deberá suspender el antibiótico y administrar el tratamiento adecuado.

Debido al posible riesgo de daño esofágico, es importante respetar estrictamente las recomendaciones sobre la forma de administrar el medicamento.

De manera infrecuente se ha comunicado alteración de la función hepática, tanto por la administración oral como parenteral de tetraciclinas, incluyendo a la doxiciclina. La acción antianabólica de estas puede provocar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, deben hacerse controles periódicos hematológicos y de las funciones renal y hepática.

Se recomienda precaución en pacientes con miastenia gravis.

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas podrían presentar una reacción de Jarish-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento con doxiciclina. Se debe tranquilizar a los pacientes, explicándoles que se trata de una consecuencia normal del tratamiento antibiótico de las infecciones por espiroquetas, que remite de forma espontánea.

Dado que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la actividad bactericida de la penicilina, se aconseja evitar la administración de doxiciclina junto con penicilina.

La absorción de las tetraciclinas puede reducirse con antiácidos u otros fármacos que contienen cationes divalentes o trivalentes, como calcio, magnesio o hierro. Lo mismo ocurre con la coadministración con fármacos antidiarreicos como pectina-caolín o compuestos de bismuto. Por tanto, se recomienda espaciar dos o tres horas la administración de las tetraciclinas y de estos compuestos.

Los efectos nefrotóxicos de las tetraciclinas pueden ser exacerbados por diuréticos, metoxiflurano y otros medicamentos nefrotóxicos.

Los medicamentos potencialmente hepatotóxicos deberían ser usados con precaución en pacientes que reciban doxiciclina.

Los retinoides usados junto con doxiciclina pueden producir un aumento en la incidencia de hipertensión intracraneal benigna.

La doxiciclina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de litio, digoxina y teofilina. Por tanto, en el tratamiento simultáneo con anticoagulantes, la dosificación de estos debe reducirse, ya que se ha observado que las tetraciclinas disminuyen la actividad de la protrombina.

Ha habido referencias ocasionales de incremento de los efectos tóxicos de alcaloides ergotamínicos y metotrexato con el uso de las tetraciclinas.

En pacientes en tratamiento con tetraciclinas podría presentarse inflamación ocular después del uso de preparaciones oculares que contienen timerosal.

Las tetraciclinas pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

El metabolismo de la doxiciclina puede ser activado por inductores de enzimas hepáticos, como el alcohol (uso crónico), los antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) y la rifampicina.

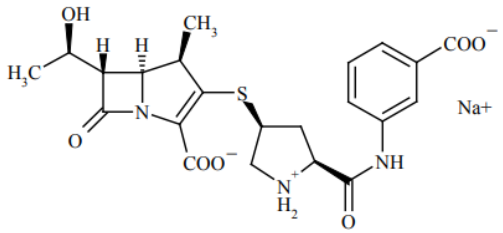
Ertapenem

Ertapenem base 1 g (como ertapenem sódico). Polvo liofilizado para solución Inyectable. Frasco ampolla.

Contenido de sodio 137 mg (6,0 mEq). Contiene 175 mg de bicarbonato de sodio. El pH de la solución reconstituida es de 7,5.

Para reconstituir el polvo liofilizado para administración intravenosa se usa agua estéril para inyección o suero fisiológico.

Para reconstituir el polvo liofilizado para administración intramuscular se usa a la solución inyectable de hidrocloruro de lidocaína al 1 % o al 2 % (SIN EPINEFRINA); esta solución reconstituida con la solución de hidrocloruro de lidocaína NUNCA DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA.



Mecanismo de acción

El ertapenem inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). En *Escherichia coli* la afinidad más fuerte es por las PBPs 2 y 3.

Embarazo: categoría B.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia materna

El ertapenem es excretado en la leche materna. Efectos no relacionados a la dosis pudieran incluir una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

La absorción IM del ertapenem es casi completa. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 90 %.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem después de una infusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 1 g en adultos jóvenes sanos (25 a 45 años) fueron de: 155 microgramos/mL ($C_{máx}$) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin de la infusión), 9 microgramos/mL a las 12 horas posteriores a la dosis y 1 microgramo/mL a las 24 horas posteriores a la dosis.

El área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de ertapenem en adultos aumenta de forma casi proporcional con la dosis en el rango de dosis de 0,5 a 2 g.

No hay acumulación de ertapenem en adultos después de dosis intravenosas múltiples que oscilan entre 0,5 y 2 g diarios.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem después de una infusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de 3 a 23 meses de edad fueron de: 103,8 microgramos/mL ($C_{máx}$) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin de la infusión), 13,5 microgramos/mL a las seis horas posteriores a la dosis, y 2,5 microgramos/mL a las 12 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem después de una infusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de 2 a 12 años fueron de: 113,2 microgramos/mL ($C_{máx}$) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin de la perfusión), 12,8 microgramos/mL a las seis horas posteriores a la dosis y 3,0 microgramos/mL a las 12 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem después de una infusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de 13 a 17 años fueron de: 170,4 microgramos/mL ($C_{máx}$) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin de la perfusión), 7,0 microgramos/mL a las 12 horas posteriores a la dosis y 1,1 microgramos/mL a las 24 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem después de una infusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 1 g en tres pacientes con edades comprendidas entre los 13 y los 17 años fueron de: 155,9 microgramos/mL ($C_{máx}$) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin de la perfusión) y 6,2 microgramos/mL a las 12 horas posteriores a la dosis.

El ertapenem se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina). En adultos jóvenes sanos (25 a 45 años), la unión a proteínas de ertapenem disminuye al aumentar las concentraciones plasmáticas: a niveles <50 µg/mL se alcanza aproximadamente un 95 % de unión, mientras que a concentraciones cercanas a 155 µg/mL (valor medio observado al final de la perfusión tras la administración intravenosa de 1 g) la unión se reduce a alrededor del 92 %.

El volumen de distribución (V_{dss}) del ertapenem es de aproximadamente 8 L (0,11 L/kg) en adultos, 0,2 L/kg en pacientes pediátricos de tres meses a 12 años, y 0,16 L/kg en pacientes pediátricos de 13 a 17 años.

Los estudios *in vitro* muestran que el ertapenem ejerce un efecto mínimo sobre la unión a proteínas plasmáticas de medicamentos con alta afinidad por ellas (como warfarina, etinilestradiol y noretisterona). El cambio observado fue inferior al 12 % en la concentración plasmática máxima de ertapenem después de la administración de una dosis de 1 g.

In vivo, probenecid (500 mg cada seis horas) produjo una disminución en la fracción unida de ertapenem en plasma al final de la perfusión, desde aproximadamente el 91 % hasta alrededor del 87 % en sujetos a los que se les administró una dosis intravenosa única de 1 g.

Se prevé que los efectos de este cambio sean transitorios. Es poco probable que se produzca una interacción clínicamente significativa debida a que el ertapenem desplace a otro medicamento o a que otro medicamento desplace al ertapenem.

Estudios *in vitro* indican que el ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P y que el ertapenem no es un sustrato en el transporte mediado por la glucoproteína P.

En adultos jóvenes sanos (23 a 49 años), tras la infusión intravenosa de 1 g de ertapenem radiomarcado, la radiactividad plasmática corresponde predominantemente (94 %) a ertapenem. El principal metabolito de ertapenem es el derivado de anillo abierto formado por la hidrólisis del anillo betalactámico mediada por la dihidropeptidasa-I. En general, se recuperó aproximadamente el 80 % en orina y el 10 % en heces. Del 80 % recuperado en orina, alrededor del 38 % se excretó como ertapenem inalterado y alrededor del 37 % como el metabolito de anillo abierto.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las seis isoformas principales del CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4.

En adultos jóvenes sanos (18 a 49 años) y en pacientes de 13 a 17 años a los que se administra una dosis intravenosa de 1 g, la vida media de eliminación es de aproximadamente cuatro horas.

En niños de tres meses a 12 años, la vida media de eliminación es de aproximadamente 2,5 horas. Las concentraciones medias de ertapenem en orina excedieron de 984 microgramos/mL durante el periodo de cero a dos horas posteriores a la dosis y excedieron de 52 microgramos/mL durante el periodo de 12 a 24 horas posteriores a la administración.

Administración

El ertapenem se administra vía IM y por infusión IV.

La administración IM puede utilizarse como una alternativa a la administración IV en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la terapia IM es apropiada. Si se administra vía IM, debe ser aplicado vía IM profunda, en una masa muscular extensa (por ejemplo, en el cuadrante superior lateral externo del glúteo o la parte lateral del muslo).

En el caso de la administración vía infusión IV, debe pasarse en un período de 30 minutos.

No se debe mezclar la solución inyectable de ertapenem con otros medicamentos.

Usar solamente suero fisiológico (solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %) como solución para uso parenteral en la infusión IV del ertapenem. NO MEZCLAR CON SUERO GLUCOSADO AL 5 %.

Indicaciones y dosis en pediatría

Uso en el tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al antibiótico en el centro hospitalario.

- **Dosis en edad ≥28 días:** 30 mg/kg cada 24 horas, divididos cada 12 horas (dosis máxima diaria: 1 g).

El esquema de dosificación por indicaciones en infantes (>4 semanas a un año) y niños con infecciones susceptibles:

- **En infecciones severas, vía IM, IV:** 15 mg/kg por dosis (dosis máxima única: 500 mg), dos veces al día. En el caso de la vía IV por hasta 14 días, y por vía IM por hasta siete días.
- **Infección intraabdominal complicada, vía IM, IV:**
  - **Infantes (>4 semanas a <3 meses de edad):** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por cinco a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
  - **Infantes (≥3 meses de edad) y niños:** 15 mg/kg por dosis (dosis máxima única: 500 mg), dos veces al día, por cinco a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
- **Infecciones agudas pélvicas, vía IM, IV:**
  - **Infantes (>4 semanas a <3 meses de edad):** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por cuatro a 10 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
  - **Infantes (≥3 meses de edad) y niños:** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por cuatro a 10 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
- **Neumonía adquirida en la comunidad, vía IM, IV:**
  - **Infantes (>4 semanas a <3 meses de edad):** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
  - **Infantes (≥3 meses de edad) y niños:** 15 mg/kg por dosis (dosis máxima única: 500 mg), dos veces al día, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
- **Infecciones complicadas de piel y estructuras de la piel, vía IM, IV:**
  - **Infantes (>4 semanas a <3 meses de edad):** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por siete a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
  - **Infantes (≥3 meses de edad) y niños:** 15 mg/kg por dosis (dosis máxima única: 500 mg), dos veces al día, por siete a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
- **Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), vía IM, IV:**
  - **Infantes (>4 semanas a <3 meses de edad):** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.
  - **Infantes (≥3 meses de edad a un año) y niños:** 15 mg/kg por dosis, dos veces al día, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 1 g.

Dosis en daño renal

En pediatría no se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se ha establecido el comportamiento farmacocinético del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al limitado grado de metabolismo hepático del ertapenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por una insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas.

Indicaciones y dosis en adolescentes, en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al ertapenem en el centro hospitalario.

- **Uso en infecciones de moderadas a severas:**

  - **Infecciones agudas pélvicas:** para el tratamiento de infecciones agudas pélvicas, incluyendo endomiometritis postparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas postquirúrgicas causadas por *Streptococcus agalactiae, Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp., Porphyromonas asaccharolytica*, o *Prevotella bivia*.

  - **Neumonía adquirida en la comunidad:** causada por *Streptococcus pneumoniae* (únicamente aislados susceptibles a penicilina), incluyendo casos con bacteriemia concurrente, y *Haemophilus influenzae* (aislados betalactamasa negativa o *Moraxella catarrhalis*).

  - **Infecciones intrabdominales complicadas:** causadas por *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp., Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis (Parabacteroides distasonis)*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* o *Bacteroides uniformis*.

  - **Infecciones complicadas en la piel o en estructuras de la piel:** incluyendo el pie diabético, infecciones sin osteomielitis causadas por *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles solo a meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus spp., Porphyromonas asaccharolytica o Prevotella bivia.*

  - **Infecciones complicadas del tracto urinario:** incluyendo la pielonefritis causada por *Escherichia coli* y casos con bacteriemia concurrente con *Klebsiella pneumoniae*.

  - **Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico en cirugía colorrectal:** *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, cepas resistentes a penicilina de *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a ertapenem, mientras que la mayoría de las bacterias productoras de betalactamasas con un espectro extendido permanecen sensibles a dicho fármaco (es importante conocer el comportamiento en el centro hospitalario).

  La terapia vía infusión IV se podría dar hasta por 14 días y vía IM por hasta siete días.

- **Vía infusión IV, IM:**

  - **Neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis):** 1 g una vez al día, por 10 a 14 días, con valoración clínica de una respuesta terapéutica y mejoría demostrada. Los carbapenemos, incluyendo el ertapenem, son agentes preferidos para *Enterobacter spp.* y *Burkholderia pseudomallei* y se consideran agentes alternativos para anaerobios en neumonía por aspiración.

- **Infección intraabdominal:** 1 g una vez al día, por cinco a 14 días.
- **Infecciones pélvicas (agudas):** 1 g una vez al día, por cinco a 10 días.
- **Infecciones de la piel y en estructuras de la piel (excluyendo infecciones en pie diabético con osteomielitis):** 1 g una vez al día, por siete a 14 días. En infecciones en el pie diabético se recomienda el tratamiento por hasta cuatro semanas, dependiendo de la severidad de la infección y de la respuesta a la terapia.
- **Infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas con el catéter intravenoso:** 1 g una vez al día. Los carbapenemos, incluyendo al ertapenem, se prefieren como agentes con un espectro extendido en infecciones por *Escherichia coli* y *Klebsiella* β-lactamasas y *Enterobacter* y *Serratia* β-lactamasas positivas.
- **Infección en la unión prostética por *Enterobacter spp.*:** 1 g cada 24 horas, por cuatro a seis semanas.
- **Infecciones necrotizantes en piel y tejidos blandos:** 1 g una vez al día, en combinación con un antibiótico efectivo contra MRSA (por ejemplo, vancomicina, linezolid), para terapia empírica de infecciones polimicrobianas (mixtas). Continuar hasta que no se requiera debridación, el paciente tenga una mejoría clínica y esté afebril por 48 a 72 horas.
- **Infección en el sitio quirúrgico (intestinal o tracto genitourinario):** 1 g una vez al día.

Dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina >30 mL/minuto/1,73 m^2:** no es necesario un ajuste en la dosis.
- **Depuración de creatinina ≤30 mL/minuto/1,73 m^2 y con enfermedad renal en estadio terminal:** 500 mg al día.
- **Hemodiálisis:** cuando la dosis diaria se da dentro de las seis horas previas a la hemodiálisis, se debe dar una dosis suplementaria de 150 mg siguiente a la hemodiálisis. Si el ertapenem se da al menos seis horas antes de la hemodiálisis, no es necesaria una dosis suplementaria.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	4 horas	1 g IV cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	>4 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	1 g cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	<30: 0,5 g cada 24 horas
Dep cr <10	---	0,5 g cada 24 horas
Hemodiálisis	---	500 mg IV tres veces por semana después de cada diálisis
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	0,5 g cada 24 horas

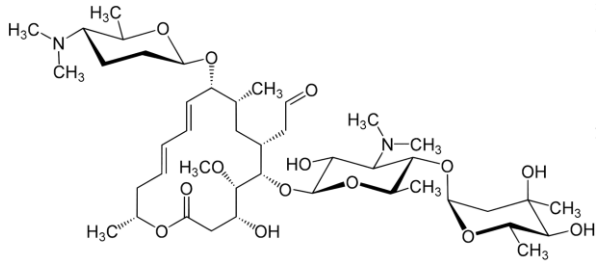
Dosis en daño hepático

No se reporta ajuste en la dosis.

Espiramicina

Espiramicina 500 mg equivalente a 1.500.000 UI. Tableta recubierta o cápsula.

La espiramicina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los macrólidos.



Mecanismo de acción

La espiramicina se une de forma reversible a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos, lo que da lugar al bloqueo de las reacciones de transpeptidación y traslocación ribosomal, inhibiendo la síntesis proteica y el crecimiento celular subsecuente. Inicialmente, actúa como agente bacteriostático, pero puede ser bactericida contra las cepas más sensibles cuando es administrada en altas concentraciones. La espiramicina también se acumula en altas concentraciones en las células bacterianas. A diferencia de la eritromicina, la espiramicina no produce estimulación de la motilidad gastrointestinal.

Embarazo: categoría C.

No existen estudios clínicos controlados respecto a la seguridad del uso de la espiramicina durante el embarazo. Aunque no se han observado hasta la fecha efectos en el desarrollo del feto o del neonato, se deberán valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización.

Lactancia materna

La espiramicina se excreta en la leche materna; por lo tanto, no se recomienda la administración de la espiramicina a las madres lactantes.

Farmacocinética

La absorción de la espiramicina es rápida (tiempo de absorción media de 20 minutos), pero incompleta.

Después de la administración oral de 6.000.000 UI, la concentración sérica máxima es de 3,3 µg/mL.

La vida media de eliminación es de ocho horas y su unión a proteínas plasmáticas es débil (entre el 20 y el 30 %).

Tiene una excelente difusión tisular (pulmón: de 20 a 60 mcg/g; amígdalas: de 20 a 80 µg/g).

Los macrólidos penetran y se acumulan en los fagocitos (neutrófilos polinucleares, monocitos, macrófagos peritoneales y alveolares).

En el hombre las concentraciones intrafagocitarias son elevadas. Estas propiedades explican la actividad de la espiramicina en las bacterias intracelulares.

Se metaboliza en el hígado con la formación de metabolitos químicamente desconocidos, pero activos.

Se excreta por orina (10 % de la dosis administrada) y bilis, donde se encuentra en concentraciones de 15 a 40 veces superiores a las concentraciones séricas; otra pequeña parte se elimina por heces.

Se excreta en la leche materna.

Administración

No se aconseja la administración de la espiramicina con alimentos, ya que disminuye su biodisponibilidad en un 50 % y retarda el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas pico.

La espiramicina se reporta como una droga huérfana en el alivio sintomático y la cura parasítica de la criptosporidiosis en pacientes con inmunodeficiencia. Sin embargo, no ha sido claramente efectiva en el tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes inmunocomprometidos; los datos publicados son mixtos y muestran la presencia de recaídas frecuentes después de que la espiramicina es descontinuada.

Debido a que la espiramicina no alcanza concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo, esta no se recomienda para el tratamiento de meningitis o en la prevención de encefalitis por toxoplasma.

Indicaciones y dosis en pediatría

Uso en el tratamiento de infecciones por gérmenes susceptibles.

La espiramicina es un agente antimicrobiano de los macrólidos, con actividad contra organismos gram-positivos, incluyendo *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A betahemolítico), *Corynebacterium diphtheriae*, *S. viridans* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Debido al aumento de la resistencia a la espiramicina, este antibiótico carece de actividad frente a *S. pneumoniae* y enterococos. Tampoco es eficaz contra *Enterobacteriaceae*, especies de *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis* y la mayoría de las bacterias gramnegativas. Sin embargo, tiene actividad frente a algunos microorganismos gramnegativos, tales como *Campylobacter, Neisseria meningitidis* y *Bordetella pertussis,* y frente a organismos como *Mycoplasma pneumoniae* y *Toxoplasma gondii.*

Aun cuando la espiramicina es efectiva en el tratamiento de algunas infecciones bacterianas, se considera como una alternativa secundaria, ya que hay otros antibióticos que son de elección primaria.

Es importante valorar la sensibilidad de los gérmenes bacterianos a la espiramicina, mediante pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Se ha reportado resistencia cruzada entre la espiramicina y la eritromicina.

Se debe conocer la sensibilidad de gérmenes al antibiótico en el centro hospitalario.

Dosis vía oral

La dosis de la espiramicina se expresa tanto en miligramos (mg) como en unidades internacionales (UI). Un miligramo de espiramicina es equivalente a aproximadamente 3.000 UI.

La espiramicina se indica en infecciones respiratorias, de la cavidad bucal, amigdalitis, faringitis aguda y crónica, rinofaringitis, rinitis, otitis, sinusitis y toxoplasmosis.

Esquemas de uso en niños:

- 150.000 UI/kg por día (50 mg/kg por día), divididos cada 12 horas o cada ocho horas.
- **Profilaxis por exposición a *Neisseria meningitidis*:** la espiramicina en niños se utiliza como una alternativa al tratamiento profiláctico, a la dosis de 10 mg/kg, cada seis horas, por cinco días.
- **Profilaxis en la toxoplasmosis congénita en neonatos:** 50 mg/kg cada 12 horas.

Precauciones

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que toman macrólidos, incluyendo la espiramicina. Debe tenerse precaución cuando se utiliza la espiramicina en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, como:

- Desequilibrio electrolítico sin corregir (por ejemplo, hipocalemia, hipomagnesemia).
- Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.
- Enfermedad cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).
- Uso concomitante de medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT (como antiarrítmicos clase 1A y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antiinfecciosos y ciertos antipsicóticos).
- Los pacientes de edad avanzada, los neonatos y las mujeres pueden ser más sensibles al efecto de prolongación del intervalo QT.

En pacientes con una conducción cardíaca alterada, los macrólidos se han asociado, además de la prolongación rara de QT_c, con arritmias ventriculares, incluyendo torsades de pointes. Usar con precaución en pacientes en riesgo de repolarización cardíaca prolongada.

El uso prolongado podría conllevar a superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo la diarrea asociada a *C. difficile* (se ha observado en un período de más de dos meses del tratamiento postantibiótico) y colitis pseudomembranosa.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG). Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar cuidadosamente las reacciones cutáneas. Si se presentan algunas de estas reacciones adversas graves (SSJ, NET) (manifestadas con brote cutáneo progresivo, a menudo con ampollas o lesión en las mucosas) o PEAG, el tratamiento con la espiramicina debe suspenderse de forma inmediata.

Se han notificado muy raramente casos de hemólisis aguda en pacientes con deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; por ello, no está recomendado el uso de la espiramicina en dicha población.

Interacciones

- **Levodopa:** se produce una inhibición de la absorción de la carbidopa con disminución de los niveles plasmáticos de levodopa. Si es necesaria la administración de ambos medicamentos, el paciente deberá ser vigilado de cerca y la dosis de levodopa deberá ajustarse.
- **Medicamento con efectos conocidos sobre la prolongación del intervalo QT:** la espiramicina, al igual que otros macrólidos, se debe usar con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos con efecto conocido sobre la prolongación del intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos de la clase Ia y III, antidepresivos tricíclicos, algunos antiinfecciosos y determinados antipsicóticos)

Dosis en daño renal

En pediatría no se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

Utilizar con precaución en pacientes con una enfermedad hepática preexistente o con daño hepático, incluyendo hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Suspender en caso de presentarse síntomas de malestar general, náuseas, vómitos, cólico abdominal y fiebre.

Indicaciones y dosis en el adulto

La dosis de la espiramicina se expresa tanto en miligramos (mg) como en unidades internacionales (UI). Un miligramo de espiramicina es equivalente a aproximadamente 3.000 UI.

La espiramicina se indica en infecciones respiratorias, de la cavidad bucal, amigdalitis, faringitis aguda y crónica, rinofaringitis, rinitis, otitis, sinusitis y toxoplasmosis.

La espiramicina es un agente antimicrobiano de los macrólidos, con actividad contra organismos gram-positivos, incluyendo *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A betahemolítico), *Corynebacterium diphtheriae*, *S. viridans* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Debido al aumento de la resistencia a la espiramicina, este antibiótico carece de actividad frente a *S. pneumoniae* y enterococos. Tampoco es eficaz contra *Enterobacteriaceae*, especies de *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis* y la mayoría de las bacterias gramnegativas. Sin embargo, tiene actividad frente a algunos microorganismos gramnegativos, tales como *Campylobacter, Neisseria meningitidis* y *Bordetella pertussis,* y frente a organismos como *Mycoplasma pneumoniae* y *Toxoplasma gondii.*

Aun cuando la espiramicina es efectiva en el tratamiento de algunas infecciones bacterianas, se considera como una alternativa secundaria, ya que hay otros antibióticos que son de elección primaria.

La espiramicina también se ha utilizado en infecciones por protozoarios, como en la criptosporidiosis y en la toxoplasmosis.

Es importante valorar la sensibilidad de los gérmenes bacterianos a la espiramicina, mediante pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Se ha reportado resistencia cruzada entre la espiramicina y la eritromicina.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la espiramicina en el centro hospitalario.

Dosis en adultos vía oral

- **Infección de leve a moderada:** 6 millones de unidades (2.000 mg = 4 tabletas) a 9 millones de unidades (3.000 mg = 6 tabletas) por día, divididas cada 12 horas o cada ocho horas.

- **Infecciones severas:** 12 millones de unidades (4.000 mg = 8 tabletas) a 15 millones de unidades (5.000 mg = 10 tabletas) por día, dadas en dosis divididas cada 12 horas o cada ocho horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

Utilizar con precaución en pacientes con una enfermedad hepática preexistente o con daño hepático, incluyendo hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Suspender en caso de presentarse síntomas de malestar general, náuseas, vómitos, cólico abdominal y fiebre.

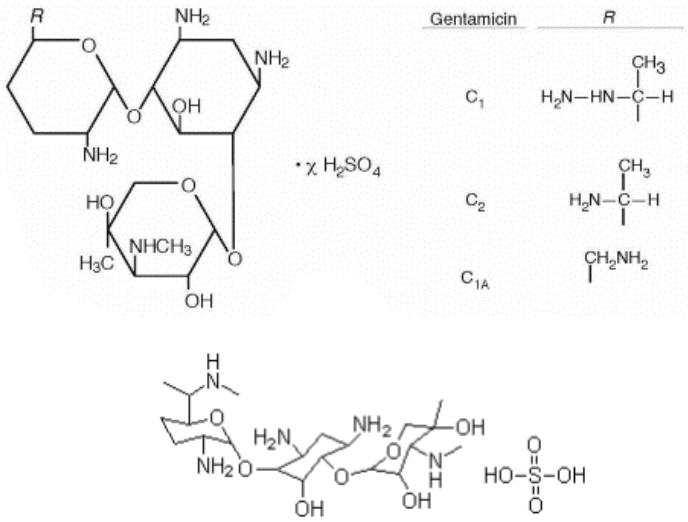
Precauciones

En pacientes con una conducción cardíaca alterada, los macrólidos se han asociado, además de la prolongación rara de QT_c, con arritmias ventriculares, incluyendo torsades de pointes. Usar con precaución en pacientes en riesgo de repolarización cardíaca prolongada.

El uso prolongado podría conllevar a superinfección fúngica o bacteriana, incluyendo la diarrea asociada a *C. difficile* (se ha observado en un período de más de dos meses del tratamiento postantibiótico) y colitis pseudomembranosa.

Gentamicina

Gentamicina base 40 mg/mL (como sulfato de gentamicina). Solución estéril. Inyectable. Ampolla, frasco ampolla con 2 mL.



Mecanismo de acción

La gentamicina es transportada de forma activa a través de la membrana bacteriana, donde se une irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el complejo de iniciación entre el ARNm y la subunidad 30S. El ADN puede leerse erróneamente, conllevando a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de gentamicina, el cual aumenta la ruptura de las membranas citoplasmáticas de las bacterias, con la consiguiente muerte celular.

La gentamicina es un aminoglucósido antibacteriano con actividad contra muchos bacilos gramnegativos. Tiene una mejor actividad contra *Serratia*, y es menos activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Es activa sinergísticamente contra bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus* cuando se da en combinación con una penicilina o un antibiótico glucopéptido.

La gentamicina no es activa contra anaerobios o contra anaerobios facultativos infectando un absceso o tejido necrótico.

Embarazo: categoría D.

Los aminoglucósidos pueden producir daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas, ya que atraviesan la barrera placentaria. Existen datos de sordera congénita bilateral irreversible en niños cuyas madres han sido tratadas con aminoglucósidos durante el embarazo, incluida la gentamicina.

A pesar de que su uso no es recomendable en mujeres embarazadas, el beneficio terapéutico a alcanzar puede ser eventualmente superior al riesgo potencial teratógeno, pudiendo estar justificado su uso en tales casos, siempre bajo un riguroso control clínico.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe informársele de los posibles riesgos.

Lactancia materna

La gentamicina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna; sin embargo, cuando la madre presenta insuficiencia renal, los niveles de gentamicina en la leche aumentan de forma apreciable. No obstante, los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal y, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de estos.

Se deberá valorar si se descontinúa la lactancia durante el tratamiento, dado que no puede descartarse la posibilidad de reacciones adversas en el lactante.

En caso de insuficiencia renal, deberá evitarse la lactancia.

En general, una modificación de la flora intestinal podría presentarse con una exposición al antibiótico.

Farmacocinética

En pacientes adultos, tras una infusión intravenosa de 1 a 2 mg/kg durante 30-60 min cada 8 o 12 horas, se producen concentraciones plasmáticas pico del orden de 4-10 mg/L, que corresponden en la mayoría de los casos a niveles valle menores a 1 mg/L.

En pacientes adultos con función renal normal, las concentraciones séricas máximas de gentamicina (µg/mL) son por lo general hasta cuatro veces la dosis intramuscular única (mg/kg); por ejemplo, es previsible que una inyección de 1,0 mg/kg produzca una concentración sérica máxima de hasta 4 µg/mL; mientras que una dosis de 1,5 mg/kg puede producir concentraciones de hasta 6 µg/mL.

El tiempo para alcanzar el pico sérico por vía IM es de 30 a 90 minutos, mientras que por vía IV es de 30 minutos después de una infusión de 30 minutos. La distribución podría prolongarse después de dosis mayores.

La gentamicina se distribuye de manera rápida y amplia por el líquido extracelular (altamente hidrofílico), incluyendo suero, abscesos, líquido ascítico, pericardio, pleural, sinovial linfático y peritoneal. Tiene altas concentraciones en la corteza renal, y penetración mínima en el LCR y tejidos oculares.

Se han encontrado concentraciones elevadas de gentamicina en orina y concentraciones menores en espacio subaracnoideo, bilis, leche materna, tejido ocular, humor acuoso, secreciones bronquiales, esputo y fluido cerebroespinal (CSF). En adultos no atraviesa la barrera hematoencefálica a dosis terapéuticas, si bien cuando existe inflamación de las meninges la penetración aumenta levemente.

En general, se alcanzan niveles más elevados en recién nacidos que en adultos.

Los niveles en una relación de LCR son:

- Sangre en meninges normales: <10 %.
- Sangre en meninges inflamadas: ≤25 %.

Se une a las proteínas en <30 %.

El volumen de distribución es aproximadamente de 0,2-0,4 L/kg y el aclaramiento de 60-100 mL/kg/h.

Las dosis usuales producen concentraciones terapéuticas en diferentes líquidos del organismo, que fundamentan su utilización en las indicaciones que se señalan.

El V_d es superior en neonatos que en pacientes mayores; se aumenta por edema, ascitis y sobrecarga en líquidos, y disminuye con la deshidratación.

En neonatos el V_d es de 0,35 a 0,55 L/kg, en infantes de 0,3 a 0,5 L/kg, en niños de 0,25 a 0,5 L/kg, en adolescentes de 0,2 a 0,4 L/kg, y en adultos de 0,2 a 0,3 L/kg.

La vida media de eliminación es de tres a 11,5 horas en neonatos <1 semanas, de tres a seis horas en neonatos de una semana a un mes, de tres a cinco horas en infantes, de una a tres horas en niños, de 0,5 a 2,5 horas en adolescentes, y de dos horas en adultos. En pacientes con insuficiencia renal la vida media de eliminación se encuentra en un rango de 6 a 127 horas.

La gentamicina se excreta en orina principalmente por filtración glomerular, en forma de producto activo (≥70 %), eliminándose en 24 horas un 70 % de la dosis administrada y alcanzándose niveles en orina de más de 100 microgramo/mL. Pacientes con alteraciones de la función renal o con presión glomerular disminuida excretan la droga más lentamente (prolongación de la vida media sérica). Se debe vigilar de cerca la función renal y ajustar la dosis.

La depuración directamente relacionada a la función renal es de 0,035 a 0,055L/h/kg en neonatos, de 0,05 a 0,15L/h/kg en infantes, de 0,07 a 0,13 L/h/kg en niños, y de 0,06 a 0,12 L/h/kg en adolescentes.

Administración

El sulfato de gentamicina se administra vía IM o en infusión IV. La administración IV se usa de preferencia en pacientes con septicemia, shock, insuficiencia cardíaca congestiva, quemaduras severas, desórdenes hematológicos o masa muscular reducida.

También se ha administrado sin preservantes vía intratecal o intraventricular, como un adyuvante a la administración IM o IV de la droga, para el tratamiento de la meningitis y otras infecciones del SNC. Sin embargo, las preparaciones de gentamicina inyectable sin preservantes para uso intratecal o para uso intraventricular no siempre están disponibles comercialmente. Por lo tanto, es importante revisar siempre si contiene o no preservantes en su formulación; en caso de contener preservante, no debe administrarse por estas vías.

La gentamicina se administra vía IM profunda, sin diluir. En pacientes paralizados no se recomienda administrar vía IM, ya que la absorción de la gentamicina es lenta y las concentraciones pico son más bajas, debido a la pobre circulación en el músculo atrófico; en estos casos se aconseja la administración por vía IV.

Los pacientes deben estar bien hidratados antes y durante el tratamiento con la gentamicina, ya que la deshidratación aumenta el riesgo de toxicidad.

La función renal debe ser evaluada previamente y monitoreada durante el tratamiento con la gentamicina. Los pacientes deben estar bajo una estrecha observación clínica, debido al riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

En pacientes pediátricos, el volumen de infusión utilizado depende de las necesidades de cada paciente, pero se puede diluir con suero fisiológico o suero glucosado al 5 % a concentraciones de 1 mg/mL o a 2 mg/mL en neonatos.

La solución para infusión debe pasarse en un período de 30 minutos a dos horas (la duración usual es de 30 a 60 minutos; dejar la duración de dos horas cuando las dosis son más altas).

Se puede valorar la administración IV directa con el uso de dosis convencionales en infecciones leves, pero a pasar lentamente en un período de cinco a 30 minutos; en este caso, la dosis podría ser diluida con 5 a 10 mL de suero fisiológico o inyectada directamente, de forma lenta (cinco a 30 minutos), sin diluir.

En adultos las infusiones IV se preparan diluyendo la dosis de gentamicina correspondiente con 50 a 200 mL de suero glucosado al 5 % o suero fisiológico, con una concentración máxima de 1 mg/mL. La solución diluida debe ser pasada en infusión en un período de 30 minutos a dos horas.

En caso de administrarse otros antibióticos, como penicilinas y cefalosporinas, debe darse un intervalo al menos de una hora antes o después de la gentamicina.

Cuando se prescriben concomitantemente beta-lactámicos, la administración de estos debe hacerse al menos una hora antes o una hora después de la gentamicina, ya que la administración simultánea puede reducir la eficacia antibacteriana.

No pasar en infusión IV con la piperacilina/tazobactam.

En neonatos, el tratamiento concomitante con indometacina o ibuprofeno inyectados puede reducir la depuración de la gentamicina.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad bacteriana a la gentamicina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis de sulfato de gentamicina se expresa en términos de gentamicina para uso vía IM e IV.

Al igual que otros aminoglucósidos, la dosis de gentamicina debe individualizarse tomando en cuenta el peso corporal del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante.

De ser posible, las concentraciones séricas de gentamicina en pico y en el valle deben determinarse de manera periódica, y debe ajustarse la dosis para mantener niveles séricos deseados, en especial en infecciones que comprometen la vida, ante sospecha de toxicidad o falta de respuesta al tratamiento, en presencia de función renal disminuida o fluctuante y/o cuando sea probable la depuración aumentada de aminoglucósidos (por ejemplo, fibrosis quística y quemaduras) o la terapia prolongada.

Se recomienda administrar la gentamicina en regímenes de dosis convencionales (como dosis diarias múltiples), en concentraciones séricas pico de 5 a 10 µg/mL y en concentraciones en el valle que no excedan de 1 a 2 µg/mL. Un aumento en el riesgo de toxicidad podría asociarse con concentraciones séricas pico de gentamicina mayores de 10 a 12 µg/mL y/o concentraciones en el valle mayores a 2 µg/mL. Por esa razón, los fabricantes recomiendan evitar concentraciones séricas pico prolongadas mayores a 12 µg/mL y concentraciones en el valle mayores a 2 µg/mL.

En forma histórica, los aminoglucósidos inyectables han sido administrados en regímenes de dosificación que incluyen las dosis diarias múltiples. De hecho, actualmente, la información de prescripción para la gentamicina IM o IV solo incluye regímenes de dosificación que involucran dosis diarias múltiples (por lo general, tres o cuatro dosis diarias).

A pesar de lo anterior, hay evidencia de que la dosis diaria única como régimen de dosificación de aminoglucósidos también es efectivo, dando una farmacocinética superior y siendo menos tóxica que los

regímenes de dosificación convencional. Aun cuando el régimen de gentamicina está indicado una vez al día en algunos casos, este no debe utilizarse en todos los pacientes ni para el tratamiento de endocarditis por enterococos o estafilococos.

Para definir totalmente el uso óptimo del régimen de dosis diaria única de aminoglucósidos, se requieren estudios controlados en niños, pacientes con disfunción renal y otro grupo de pacientes apropiados. Al respecto, cabe mencionar que todavía no se han establecido claramente la mayoría de los métodos apropiados para la selección de la dosis óptima para régimen de una vez al día y el monitoreo de las concentraciones séricas de aminoglucósidos en pacientes que reciben tal régimen.

En general, la duración del tratamiento con gentamicina es de siete a 10 días. En infecciones difíciles y complicadas podría ser necesario un curso más largo de tratamiento; sin embargo, es más probable que se presente la toxicidad si este se prolonga por más de 10 días, por lo que deben controlarse de cerca las funciones auditiva, renal y vestibular.

Dosis en neonatos

La gentamicina debe usarse con precaución en neonatos prematuros y a término, debido a la inmadurez en estos pacientes, lo que podría conllevar a una vida media sérica prolongada de la droga. La dosis debe basarse en el peso actual, a menos que el paciente tenga hidropesía fetal.

Considerar una prolongación en el intervalo de dosificación cuando el paciente esté recibiendo ibuprofeno o indometacina, o en neonatos con historia en los siguientes casos: depresión al nacer, hipoxia/asfixia al nacer o con enfermedad cardíaca congénita cianótica.

A continuación, se detallan diversos esquemas de dosificación de la gentamicina vía IV e IM en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Esquema de dosis con base en la edad gestacional y posnatal, vía IV:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
<30 semanas	0 a 14 días	5 mg/kg/dosis	48 horas
<30 semanas	>14 días	5 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	0 a 10 días	5 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	>10 días	5 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	0 a 7 días	4 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	>7 días	5 mg/kg/dosis	24 horas

Concentraciones séricas deseadas: 6 a 12 µg/mL o 10 x MIC (pico); <2 µg/mL (valle).

- **Esquema de dosis con base en la edad posconcepción y posnatal, vía IV:**

Edad posconcepción	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤29 semanas*	0 a 7 días	5 mg/kg/dosis	48 horas
≤29 semanas	8 a 28 días	4 mg/kg/dosis	36 horas
≤29 semanas	>28 días	4 mg/kg/dosis	24 horas
30 a 34 semanas	0 a 7 días	4,5 mg/kg/dosis	36 horas
30 a 34 semanas	>7días	4 mg/kg/dosis	24 horas
≥35 semanas	Todo	4 mg/kg/dosis	24 horas*

*O utilizar en asfixia significativa, persistencia del ductus arterioso, uso de indometacina, función renal reducida.
**Usar intervalo cada 36 horas en pacientes con encefalopatía isquémica hipóxica recibiendo hipotermia terapéutica.

- **Dosis inicial para neonatos a término que reciben ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) de gentamicina vía IV:** 2,5 a 3 mg/kg por dosis cada 18 o cada 24 horas; dosis subsiguientes deben individualizarse por monitoreo de las concentraciones séricas de gentamicina. Al suspender el ECMO la dosis podría requerir un ajuste, debido a un gran desplazamiento en el agua corporal.

- **Infección del SNC (Infección en derivación ventriculoperitoneal, ventriculitis)**

  - **Dosis intraventricular/intratecal en neonatos (<u>NO usar solución inyectable de gentamicina que contenga preservantes</u>):** 1 mg por día.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños

La dosis en infantes y en niños debe individualizarse con base en el monitoreo de las concentraciones séricas. Se deben determinar las concentraciones plasmáticas de gentamicina inicial y periódica (por ejemplo, pico y en el valle con las dosis convencionales, en un nivel posdosis a un tiempo preespecificado, con un intervalo de dosis extendido), en particular en pacientes críticamente enfermos con infecciones serias o en enfermedades que alteran la farmacocinética del aminoglucósido (por ejemplo, quemaduras, fibrosis quística o cirugía mayor).

- **En niños con obesidad mórbida puede utilizarse la dosis con base en el estimado de peso corporal:**

Peso corporal ajustado =

Peso corporal ideal + 0,4 (Peso corporal total - Peso corporal ideal)

- **Dosis usual recomendada vía IM, IV en:**

  - **Edad ≥28 días:** 5 a 7 mg/kg cada 24 horas (2,5 mg/kg cada ocho horas).

- **Infantes con función renal normal:** 2,5 mg/kg por dosis, cada ocho horas.
- **Niños y adolescentes con función renal normal:** 2 a 2,5 mg/kg por dosis, cada ocho horas.

- **Dosis diaria única (intervalo de dosis extendido) en infantes, niños y adolescentes con función renal normal, vía IV:**
  - **Con base al peso en kg:** 4,5 a 7,5 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
  - **Con base a la edad:**
    - **Infantes ≥3 meses de edad y niños <2 años, vía IV:** 9,5 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
    - **Niños de 2 a <8 años, vía IV:** 8,5 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
    - **Niños ≥8 años y adolescentes, vía IV:** 7 mg/kg por dosis, cada 24 horas.

Indicaciones en:

- **Endocarditis:**
  - **Dosis de sinergia en niños y adolescentes, vía IV:** 3 a 6 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, en combinación con otros antibióticos. Ajustar la dosis para alcanzar una concentración pico de 3 a 4 microgramos/mL y una concentración en el valle <1 microgramos/mL.
  - **Válvulas prostéticas, *S. aureus* (resistente a meticilina) en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 3 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, en combinación con vancomicina y rifampicina.
  - **Tratamiento (p.ej., de infecciones por bacterias gramnegativas) en niños y adolescentes, vía IV:** 7,5 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Ajustar para alcanzar una concentración pico de 5 a 10 microgramos/L y una concentración en el valle <1 a 1,5 microgramos/mL.

Indicaciones en infantes (>4 semanas a un año) y niños

- **Meningitis y otras infecciones del SNC, vía IV:** la gentamicina se utiliza concomitantemente con otros antibacterianos para el tratamiento de infecciones del SNC (meningitis) causadas por bacterias susceptibles, como *S. aureus, Citrobacter, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Al igual que otros aminoglucósidos, la gentamicina no debe utilizarse sola para el tratamiento de meningitis, aunque podría usarse como un adyuvante a otros antibacterianos apropiados.
  - **Infantes y niños:** 7,5 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
- **Infección del SNC (infección en derivación ventriculoperitoneal, ventriculitis)**
  - **Dosis intraventricular/intratecal (<u>NO usar solución inyectable de gentamicina que contenga preservantes</u>):** 1 a 2 mg por día.
- **Infección pulmonar, fibrosis quística:**
  - **Dosis convencional, vía IM, IV:** 3,3 mg/kg por dosis, cada ocho horas.
  - **Dosis con intervalo extendido, vía IV:** 10 a 12 mg/kg por dosis, cada 24 horas
- **Tratamiento de la endocarditis, vía IM, IV:** 3 mg/kg por día, una vez al día o divididos cada ocho horas, en combinación con otros antibióticos (dependiendo del germen y del tipo de infección).

- **Infecciones bacterianas serias:** la gentamicina se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales (incluyendo peritonitis) causadas por bacterias susceptibles, como *Citrobacter, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus.* Por lo general, se utiliza como un adyuvante a otros antibacterianos apropiados (por ejemplo, clindamicina, metronidazol, piperacilina y tazobactam, y ampicilina y sulbactam).

  Los aminoglucósidos no se recomiendan de rutina en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad; sin embargo, en regímenes empíricos podría incluirse un aminoglucósido para el tratamiento de infecciones intraabdominales nosocomiales, dependiendo de los patrones locales de susceptibilidad *in vitro* de los aislados.

  - **Dosis vía IV:** 3 a 7,5 mg/kg por día, una vez al día o divididos cada ocho horas.

- **Peritonitis (diálisis peritoneal):**

  - **Intraperitoneal intermitente:**

    - **Anúrico:** 0,6 mg/kg por dosis, cada 24 horas, durante la larga permanencia intraperitoneal.

    - **No anúrico:** 0,75 mg/kg por dosis, cada 24 horas, durante la larga permanencia intraperitoneal.

    - **Intraperitoneal continua:**

      - **Dosis de carga:** 8 mg por litro de diálisis.
      - **Dosis de mantenimiento:** 4 mg por litro.

Dosis en daño renal

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la gentamicina deben ser modificadas en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y el grado de daño renal.

Existen varios métodos para determinar la dosis y una amplia variedad de recomendaciones de dosis para estos pacientes. Sin embargo, cuando se utiliza uno de esos métodos, deben monitorearse las concentraciones séricas de gentamicina en pico y en el valle, especialmente en pacientes con cambios en la función renal.

Las concentraciones séricas de gentamicina deben monitorearse en pacientes en diálisis y ajustar la dosis, con el fin de obtener concentraciones séricas deseadas.

Ajuste de dosis en daño renal en infantes, niños y adolescentes por vía IM, IV

- **Se hacen los ajustes con base a la dosis de 2,5 mg/kg por dosis, cada ocho horas:**

  - **Depuración de creatinina >50 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min/1,73 m^2:** administrar cada 12 o cada 18 horas.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/min/1,73 m^2:** administrar cada 18 o cada 24 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** administrar cada 48 horas o cada 72 horas.
  - **Hemodiálisis intermitente:** 2 mg/kg por dosis. Reducir según el reporte de las concentraciones séricas*.
  - **Diálisis peritoneal:** 2 mg/kg por dosis. Reducir según el reporte de las concentraciones séricas*.

* Deben obtenerse entre dos y tres mediciones de niveles séricos después de la dosis inicial, para poder medir los parámetros farmacocinéticos del paciente (como vida media, V_d) y determinar así la frecuencia y la cantidad de dosis subsiguientes.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Infecciones con bacterias susceptibles a la gentamicina, normalmente gramnegativas, incluyendo *Proteus*, *Pseudomonas* y *Serratia*, y bacterias grampositivas, como *Staphylococcus*, además de infecciones óseas, del tracto respiratorio, de la piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario y abdominal, septicemia y endocarditis infecciosa.

La dosis de sulfato de gentamicina se expresa en términos de gentamicina para uso vía IM e IV.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la gentamicina en el centro hospitalario.

Al igual que otros aminoglicósidos, la dosis de gentamicina debe individualizarse tomando en cuenta el peso corporal del paciente, el estado renal, la severidad de la infección y la susceptibilidad del organismo causante.

De ser posible, las concentraciones séricas de gentamicina deben determinarse al inicio y de manera periódica, incluyendo niveles pico y valle en esquemas de dosificación convencional, o un nivel posdosis a un tiempo preespecificado en esquemas de intervalo extendido. La dosis debe ajustarse para mantener niveles séricos deseados, especialmente en infecciones que comprometen la vida, ante sospecha de toxicidad o falta de respuesta al tratamiento, en presencia de función renal disminuida o fluctuante, en estados de enfermedad conocidos de alterar en forma significativa la farmacocinética de la gentamicina (como fibrosis quística, quemaduras o cirugía mayor) y/o durante terapias prolongadas.

Se recomienda administrar la gentamicina en regímenes de dosis convencionales (como dosis diarias múltiples), en concentraciones séricas pico de 4 a 10 µg/mL y en concentraciones en el valle que no excedan de 1 a 2 µg/mL. Un aumento en el riesgo de toxicidad podría asociarse con concentraciones séricas pico de gentamicina mayores de 10 a 12 µg/mL y/o concentraciones en el valle mayores a 2 µg/mL. Por esa razón, los fabricantes recomiendan evitar concentraciones séricas pico prolongadas mayores a 12 µg/mL y concentraciones en el valle mayores a 2 µg/mL.

Los niveles terapéuticos de acuerdo con la indicación son:

- **Pico:**
  - **Infecciones serias:** 6 a 8 microgramos/mL (12 a 17 µmol/L).
  - **Infección que amenace la vida:** 8 a 10 microgramos/mL (17 a 21 µmol/L).
  - **Infecciones del tracto urinario:** 4 a 6 microgramos/mL.
  - **Sinergia contra organismos grampositivos:** 3 a 5 microgramos/mL.
- **Valle:**
  - **Infecciones serias:** 0,5 a 1 microgramo/mL.
  - **Infección que amenace la vida:** 1 a 2 microgramos/mL.

    Se recomiendan niveles en el valle <1 microgramos/mL en pacientes con neumonía adquirida en el hospital.

Obtener los niveles de la gentamicina después de la tercera dosis, a menos que se sospeche disfunción renal/toxicidad.

El tiempo de muestreo es el siguiente: para determinar el nivel en el pico, extraer 30 minutos después de que la infusión IV de 30 minutos se haya completado o una hora después de la inyección IM. Para determinar los niveles en el valle, extraer inmediatamente antes de la próxima dosis.

En forma histórica, los aminoglucósidos inyectables han sido administrados en regímenes de dosificación que incluyen las dosis diarias múltiples. De hecho, actualmente, la información de prescripción para la gentamicina IM o IV solo incluye regímenes de dosificación que involucran dosis diarias múltiples (por lo general, tres o cuatro dosis diarias).

A pesar de lo anterior, hay evidencia de que la dosis diaria única como régimen de dosificación de aminoglucósidos también es efectivo, dando una farmacocinética superior y siendo menos tóxica que los regímenes de dosificación convencional. Aun cuando el régimen de gentamicina está indicado una vez al día en algunos casos, este no debe utilizarse en todos los pacientes ni para el tratamiento de endocarditis por enterococos o estafilococos.

En general, la duración del tratamiento con gentamicina es de siete a 10 días. En infecciones difíciles y complicadas podría ser necesario un curso más largo de tratamiento. No obstante, es más probable que se presente la toxicidad si este se prolonga por más de 10 días, por lo que deben controlarse de cerca las funciones auditiva, renal y vestibular.

Rangos de dosis usual

Considerar la individualización de la dosis, debido a que la gentamicina tiene un índice terapéutico bajo. El uso de un peso corporal ideal (PCI) para determinar los mg/kg/dosis pareciera ser más exacto que la dosificación sobre la base del peso corporal total (PCT). En obesidad mórbida, el requerimiento de dosis podría ser mejor estimado con un peso de dosificación de PCI + 0,4 (PCT – PCI). En pacientes con bajo peso y no obesos, el uso del peso corporal total en lugar del peso corporal ideal para la determinación de la dosis inicial en mg/kg es ampliamente aceptado. En pacientes que no tienen bajo peso ni son obesos podría utilizarse el peso corporal ideal para determinar las dosis.

- **Vía IM e IV:**
    - **Dosis convencional:** 1 a 2,5 mg/kg por dosis, cada ocho o cada 12 horas, con el objetivo de asegurar concentraciones pico iniciales adecuadas en la terapia. En pacientes seleccionados, cuando el agua extracelular está aumentada (edema, shock séptico, postquirúrgico, trauma), se podría considerar una dosis inicial mayor.
    - **Dosis diaria:** 4 a 7 mg/kg por dosis, una vez al día (algunos recomiendan este régimen en todos los pacientes con función renal normal; esta dosis es igual de eficaz que la convencional, pero con menor toxicidad). No recomendada en pacientes con ascitis, quemaduras cubriendo >20 % del área de superficie corporal total, fibrosis quística, endocarditis, enfermedad en estado terminal (por ejemplo, requiriendo de hemodiálisis), infantes, infecciones micobacterianas o embarazo.
- **Vía intratecal (sin preservante):** 4 a 8 mg por día.

Dosis según indicación

- **Brucelosis:** 240 mg (IM) diarios o 5 mg/kg (IV) por día, por siete días (rango: 5 a 14 días); ambos regímenes en combinación con doxiciclina.
- **Colangitis:** 4 a 6 mg/kg una vez al día, con ampicilina.

- **Diverticulitis (complicada):** 1,5 a 2 mg/kg cada ocho horas (con ampicilina y metronidazol).

- **Endocarditis:**

  - ***Enterococcus* (válvula nativa o prostética), vía IM, IV:** 3 mg/kg por día (tratamiento), en dosis divididas cada 12 horas o cada ocho horas, en combinación con un antibiótico betalactámico o vancomicina (la escogencia del antibiótico concomitante y la duración del tratamiento dependen de las pruebas de sensibilidad bacteriana y la fuente de la infección).

  - ***Staphylococcus aureus* (válvula prostética resistente o sensible a meticilina), vía IM, IV:** 3 mg/kg por día (tratamiento), en dosis divididas cada 12 horas o cada ocho horas, por dos semanas, en combinación con un antibiótico (la escogencia del antibiótico concomitante depende de las pruebas de sensibilidad bacteriana).

  - ***Viridans grupo estreptococo* y *S. bovis* (válvula nativa o prostética), vía IM, IV:** 3 mg/kg por día (tratamiento), una vez al día (preferido) o en dosis divididas cada ocho horas (alternativo), en combinación con un antibiótico (la escogencia del antibiótico concomitante y la duración del tratamiento dependen de las pruebas de sensibilidad bacteriana y la fuente de la infección).

- **Meningitis por *Enterococcus spp.*, por *Pseudomonas aeruginosa,* por *Listeria monocytogenes* o por *Streptococcus agalactiae*, vía IV:** 5 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas (administrado con otros antibióticos dependiendo de la bacteria causante y de la susceptibilidad).

- **Infección intraabdominal, vía IV:** 5 a 7 mg/kg una vez al día, por cuatro a siete días.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica, vía IV:** dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 1,5 mg/kg cada ocho horas. Régimen alternativo: 3 a 5 mg/kg una vez al día, en combinación con clindamicina IV.

- **Diálisis peritoneal asociada con peritonitis:**

  - **Dosis intermitente, vía intraperitoneal:** 0,6 mg/kg por intercambio, una vez al día. Permitir que permanezca por ≥6 horas.

  - **Dosis continua (todos los intercambios), vía intraperitoneal:**

    - **Dosis de carga:** 8 mg/L.

    - **Dosis de mantenimiento:** 4 mg/L.

- **Peste (*Yersinia pestis*), vía IV:** 5 mg/kg una vez al día o una dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de una dosis de 1,7 mg/kg cada ocho horas. La duración de la terapia es de 10 a 14 días o hasta dos días después de que el paciente se encuentra afebril.

- **Neumonía asociada con el ventilador u hospitalaria, vía IV:** 5 a 7 mg/kg por día, por siete o más días, en combinación con un antibiótico activo contra *S. aureus* y un antibiótico antipseudomona. Los aminoglicósidos no se recomiendan como monoterapia en pacientes con neumonía adquirida en el hospital o asociada con el ventilador.

- **Sinergismo (para infecciones por bacterias grampositivas), vía IV:** 3 mg/kg por día, una vez al día o en dosis divididas cada 12 horas o cada ocho horas, con otro antibiótico (como la ampicilina).

- **Tularemia, vía IV:** 5 mg/kg una vez al día, por 10 días, o 5 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por ≥10 días.

- **Infección del tracto urinario (ITU), vía IM, IV:** 1,5 mg/kg por dosis, cada ocho horas.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño de la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la gentamicina deben ser modificadas en respuesta a las concentraciones séricas de la droga y el grado de daño renal.

Existen varios métodos para determinar la dosis y una amplia variedad de recomendaciones de dosis para estos pacientes. Sin embargo, cuando se utiliza uno de esos métodos, deben monitorearse las concentraciones séricas de gentamicina en pico y en el valle, especialmente en pacientes con cambios en la función renal.

Las concentraciones séricas de gentamicina deben monitorearse en pacientes en diálisis y ajustar la dosis, con el fin de obtener concentraciones séricas deseadas.

- **Dosis convencional:** administrar la dosis inicial usual en adultos; luego, estimar la dosis reducida, dividendo la dosis inicial con el nivel de creatinina sérica del paciente (en mg/dL), y administrar cada ocho horas (por ejemplo, una paciente de 60 kg con una creatinina sérica de 2 mg/dL a una dosis de 1 mg/kg, pudiera recibir una dosis inicial de 60 mg, seguida de 30 mg cada ocho horas).

  Alternativamente, la dosis ajustada renalmente con base a la dosis de 1,7 mg/kg cada ocho horas o 5 a 7 mg/kg una vez al día:

  - **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 50 mL/minuto:** administrar cada 12 horas o cada 24 horas o cada 48 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar cada 48 a cada 72 horas.

- **Terapia una vez al día:**

  - **Depuración de creatinina ≥60 mL/minuto:** administrar cada 24 horas.
  - **Depuración de creatinina de 40 a 59 mL/minuto:** administrar cada 36 horas.
  - **Depuración de creatinina de 20 a 39 mL/minuto:** administrar cada 48 horas.
  - **Depuración de creatinina <20 mL/minuto:** monitorear los niveles séricos y redosificar cuando el nivel de la gentamicina es menor a 1 microgramo/mL o usar la dosis convencional.

    En pacientes con sepsis/shock séptico no se recomienda el uso de la dosis diaria única.

    Los pacientes con daño renal leve deben recibir una dosis diaria única con un intervalo extendido (por ejemplo, hasta de tres días).

- **Hemodiálisis intermitente:** administrar después de la hemodiálisis, en los días en que esta se realiza. Dializable en aproximadamente un 50 %, aunque variable, dependiente del filtro, duración y tipo de hemodiálisis intermitente.

  Nota: dosificación dependiente, asumiendo sesiones completas de hemodiálisis intermitente tres veces por semana.

  - **Dosis de carga:** 2 a 3 mg/kg, seguida por:

    - **En ITU leve o sinergismo:** 1 mg/kg cada 48 a cada 72 horas; considerar una redosificación por concentraciones pre o posthemodiálisis intermitente <1 mg/L.

    - **En ITU moderada a severa:** 1 a 1,5 mg/kg cada 48 a cada 72 horas; considerar redosificación para concentraciones prehemodiálisis intermitente <1,5 a 2 mg/L o para concentraciones posthemodiálisis intermitente <1 mg/L.

- **En infección sistémica por bacilos gramnegativos:** 1,5 a 2 mg/kg cada 48 a cada 72 horas; considerar redosificación para concentraciones prehemodiálisis intermitente <3 a 5 mg/L o para concentraciones posthemodiálisis intermitente <2 mg/L.

- **Diálisis peritoneal:**
  - **Administración vía una solución de diálisis peritoneal:**
    - **Infección por bacterias gramnegativas (por ejemplo, en sinergismo):** 3 a 4 mg/L (3 a 4 µg/mL) de solución de diálisis peritoneal.
    - **Infección por bacterias gramnegativas:** 4 a 8 mg/L (4 a 8 µg/mL) de solución de diálisis peritoneal.
  - **Administración vía IV, IM, durante la diálisis peritoneal:** dosificar como para una depuración de creatinina <10 mL/minuto y seguimiento de niveles.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	2 a 3 horas	1,7 a 2,0 mg/kg IM/IV cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	30 a 70 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	1,7 a 2,0 mg/kg cada 8 horas
Dep cr 10 a 50	---	1,7 a 2,0 mg/kg 12 o cada 24 horas
Dep cr <10	---	1,7 a 2,0 mg/kg cada 48 horas
Hemodiálisis	---	1,7 a 2,0 mg/kg cada 48 horas (más una dosis extra de 0,85 a 1,0 mg/kg después de cada diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	3 a 4 mg perdido por litro de dializado por día

	Vida media	Dosis única diaria
Función renal normal	2 a 3 horas	15 mg/kg cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	30 a 70 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >80	---	5,1 mg/kg cada 24 horas

	Vida media	Dosis única diaria
Dep cr 60 a 80	---	4 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 40 a 60	---	3,5 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 30 a 40	---	2,5 mg/kg cada 24 horas
Dep cr 20 a 30	---	4 mg/kg cada 48 horas
Dep cr 10 a 20	---	3 mg/kg cada 48 horas
Dep cr 0 a 10	---	2 mg/kg cada 72 horas y después de cada diálisis

Dosis en daño hepático

Monitorear las concentraciones plasmáticas.

Ajuste de dosis en pacientes obesos

- **Obesidad moderada (peso corporal total (PCT)/peso corporal ideal (PCI) ≥1,25) o mayor (por ejemplo, obesidad mórbida [PCT/PCI >2]):** el requerimiento de dosis inicial podría estimarse usando **PCI + 0,4 (PCT – PCI).**

Precauciones

La gentamicina, como un aminoglucósido, se asocia con nefrotoxicidad significativa y con ototoxicidad auditiva bilateral permanente y vestibular. Tinnitus o vértigo son indicativos de daño vestibular e inminente sordera irreversible bilateral. El riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad es alto en pacientes con daño de la función renal, altas dosis o duración prolongada del tratamiento. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuando se ha usado en forma concomitante con otras drogas potencialmente nefrotóxicas. El riesgo de ototoxicidad se incrementa con el uso de diuréticos potentes, como la furosemida.

La nefrotoxicidad usualmente es reversible y puede anticiparse si el tratamiento perdura por más de siete a 10 días. Suele presentarse como un empeoramiento gradual de insuficiencia renal no oligúrica, con un aumento en la creatinina sérica y la proteinuria, aunque podría presentarse como necrosis tubular aguda.

La diferencia en nefrotoxicidad es más difícil de detectar en la población pediátrica, por la baja incidencia de nefrotoxicidad en los niños, en comparación con los adultos (<2 % vs. 8 %, respectivamente).

La ototoxicidad, por su parte, es clínicamente evidente. Se presenta como ototoxicidad vestibular (náuseas, vómitos, vértigo, nistagmos, dificultades con la marcha) y ototoxicidad coclear (notable pérdida auditiva, tinnitus, sensación de pesadez en el oído).

Además de lo anterior, puede presentarse bloqueo neuromuscular, que podría conllevar a una depresión respiratoria; usualmente puede revertirse con la pronta administración de gluconato de calcio IV. El efecto con la neostigmina es variable.

En neonatos:

Nefrotoxicidad: el riesgo se incrementa cuando la concentración en el valle es de 2 mg/L, según datos en adultos. Sin embargo, la incidencia de nefrotoxicidad es rara y no difiere de la de otros antibióticos en estudios clínicos neonatales. No se ha reportado nefrotoxicidad en estudios clínicos comparando los regímenes de dosificación de la gentamicina. La falta aparente de nefrotoxicidad podría deberse a una inmadurez del nefrón y a una reducida captación tubular.

En adultos, dosis altas y regímenes específicos al AUC causan más nefrotoxicidad cuando la dosis diaria es dividida y las concentraciones en el valle están entre 1 y 2 mg/L. Esos regímenes no son ampliamente usados o clínicamente estudiados en neonatos. Se debe tener precaución de un daño renal potencial si se adoptan tales regímenes en las UCI neonatales.

Otoxicidad: los aminoglicósidos son drogas ototóxicas; sin embargo, la otoxicidad no es común en los ensayos clínicos neonatales (<5 %) y no ha sido ligada a concentración sérica o duración de la terapia. En estudios epidemiológicos no se ha encontrado exposición neonatal a aminoglicósidos como un factor de riesgo independiente. En niños y adultos la ototoxicidad se relaciona con la duración de la terapia (por ejemplo, duración de regímenes por tuberculosis o regímenes repetidos para fibrosis quística).

La gentamicina podría ser un cofactor de riesgo para ototoxicidad en neonatos con alguna de las siguientes condiciones:

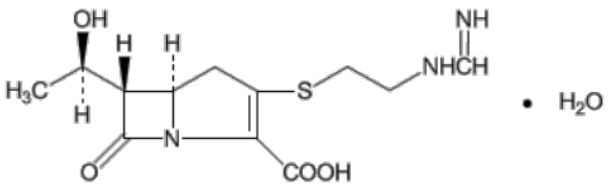
- Encefalopatía isquémica hipóxica/hipotermia terapéutica y concentraciones en el valle >2 mg/L.
- Coadministración con cursos >7 días de diuréticos de asa (por ejemplo, la furosemida).
- Mutación gen mitocondrial 12 S rRNA.
- Exceso de ruido en UCI neonatal.

Parálisis neuromuscular: podría ocurrir en presencia de ciertos factores de riesgo, como hipermagnesemia seria (>4 mg/dL) o enfermedad neuromuscular concurrente, como el botulismo.

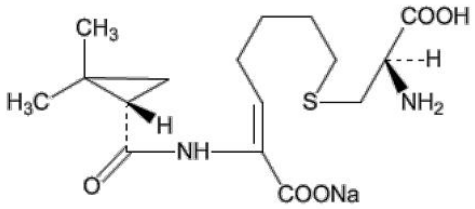
Imipenem más cilastatina

Imipenem base 500 mg (como monohidrato de imipenem) más cilastatina base 500 mg (como cilastatina sódica), polvo para inyección. Frasco ampolla de 120 mL.

Monohidrato de imipenem



Cilastatina



Mecanismo de acción

El imipenem/cilastatina consta de dos componentes: imipenem y cilastatina sódica en una proporción 1:1 en peso.

El imipenem, también conocido como N-formimidoil-tienamicina, es un derivado semisintético de la tienamicina, el compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

El imipenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas, a través de la unión a proteínas transportadoras de penicilinas (PBP).

La cilastatina sódica es un inhibidor competitivo, reversible y específico de la deshidropeptidasa-I, la enzima renal que metaboliza e inactiva al imipenem. Carece de actividad antibacteriana intrínseca y no afecta a la actividad antibacteriana del imipenem.

Embarazo: categoría C.

Solo se debe utilizar imipenem/cilastatina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia materna

El imipenem y la cilastatina se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Por tanto, es poco probable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas.

Si se considera necesario el uso de imipenem/cilastatina, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna con el posible riesgo para el niño.

Farmacocinética

La unión de imipenem a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20 %.

Cuando se administra solo, imipenem se metaboliza en los riñones por parte de la deshidropeptidasa-I. Las recuperaciones urinarias individuales variaron del 5 al 40 %, con un promedio de recuperación del 15 a 20 % en varios estudios.

La cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe de manera eficaz el metabolismo del imipenem, de modo que la administración simultánea de imipenem y cilastatina permite alcanzar niveles antibacterianos terapéuticos de imipenem tanto en la orina como en el plasma.

La vida media de eliminación del imipenem fue de una hora. Aproximadamente, el 70 % del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en el plazo de 10 horas y no se detectó más su excreción urinaria. Las concentraciones urinarias del imipenem superaron los 10 µg/mL durante las ocho horas posteriores a una dosis de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatina. El resto de la dosis administrada se recuperó en orina como metabolitos sin actividad antibacteriana y su eliminación fecal fue prácticamente nula.

No se ha observado acumulación del imipenem en el plasma o en la orina con regímenes de imipenem/ cilastatina administrados con frecuencias de hasta cada seis horas en pacientes con función renal normal.

La unión de cilastatina a proteínas séricas humanas es de aproximadamente el 40 %.

La vida media de eliminación de la cilastatina es de alrededor de una hora. Aproximadamente el 70-80 % de la dosis de cilastatina se recuperó inalterada en la orina como cilastatina en el plazo de 10 horas posterior a la administración de imipenem/cilastatina; después no apareció más cilastatina en la orina. Aproximadamente, el 10 % se encontró como metabolito N-acetilo, que tiene actividad inhibidora frente a la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La actividad de la deshidropeptidasa-I en el riñón volvió a niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente sanguíneo.

Administración

El imipenem-cilastatina sódica se administra por infusión IV intermitente.

El frasco ampolla que contiene el imipenem/cilastatina sódica en polvo, después de reconstituido con 100 mL de una solución IV compatible para dar soluciones que contienen 5 mg/mL, se administra vía infusión intermitente. La velocidad de la infusión IV de imipenem depende de la dosis de la droga. Cada dosis de 125, 250 o 500 mg de imipenem se debe pasar en un período de 20 a 30 minutos, y cada dosis de la droga mayor a 500 mg debe pasarse en infusión en un período de 40 a 60 minutos. Si se presentan náuseas y/o vómitos durante la administración del imipenem, podría disminuirse la velocidad de infusión IV.

Si se administra un aminoglucósido concomitantemente con imipenem y cilastatina sódica, las drogas no deben mezclarse, aunque sí pueden administrarse en recipientes separados a través del mismo tubo IV.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias al imipenem más cilastatina sódica en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis de imipenem y cilastatina sódica se expresa en términos del contenido de imipenem de la combinación fija, y la dosis de imipenem monohidrato se expresa en términos de imipenem anhidro.

Dosis en neonatos

> En los infantes a pretérmino se debe tener precaución, ya que la cilastatina se podría acumular y causar convulsiones.
>
> No es el carbapenemo preferido para uso en neonatos, debido a sus limitados datos farmacocinéticos y el riesgo de convulsiones, en particular en el escenario de la acumulación de la droga.
>
> NO RECOMENDADO PARA USO EN INFECCIONES DEL SNC.

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación del imipenem y cilastatina sódica vía IV en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Esquema de acuerdo con la edad y el peso:**

- **Neonatos de cero a cuatro semanas de edad:**
  - **Pesan <1.200 g:** 25 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
- **Neonatos <7 días de edad:**
  - **Pesan ≥1.200 g:** 25 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
- **Neonatos ≥7 días de edad:**
  - **Pesan ≥1.200 g:** 25 mg/kg por dosis, cada ocho horas.

- **Esquema de acuerdo con la edad posnatal en neonatos a pretérmino y término:**
  - **Neonatos <7 días de edad:** 25 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
  - **Neonatos ≥7 días de edad:** 25 mg/kg por dosis, cada ocho horas.

Dosis en infantes, niños y adolescentes

- **Dosis general en infecciones susceptibles, vía IV:** 15 a 25 mg/kg/dosis cada seis horas (equivalente a 60 a 100 mg/kg/día). Dosis máxima: 1 g por dosis (4 g por día).

  En infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* susceptible se recomienda el uso de dosis en el rango superior.

- ***Burkholderia pseudomallei* (melioidosis), vía IV:** iniciar con 60 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por al menos 10 días. Dosis diaria máxima: 4 g por día. La duración de la terapia parenteral para una terapia intensiva inicial es típicamente ≥14 días, aun cuando una duración más larga podría ser necesaria dependiendo de la severidad de la enfermedad y el sitio de la infección.

- **Infección intraabdominal complicada, vía IV:** 60 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis máxima por dosis: 500 mg (dosis diaria máxima: 2 g). La duración es dependiente de la edad, la fuente de la infección y el estado quirúrgico. La duración típica es de cuatro a siete días, a menos que se presente una fuente de control inadecuado. En algunas circunstancias (por ejemplo, apendicitis gangrenosa o aguda sin perforación manejado con cirugía), el tratamiento debe ser limitado a ≤24 horas.

- **Peritonitis (diálisis peritoneal), vía intraperitoneal continua:** dosis de carga de 250 mg por litro de dializado. Dosis de mantenimiento: 50 mg por litro.

- **Exacerbación pulmonar aguda, fibrosis quística, vía IV:** 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g por día. Se deben valorar los reportes de susceptibilidad. La duración del tratamiento varía y es dependiente de factores específicos del paciente, incluyendo la respuesta al tratamiento. La duración típica es de 10 a 21 días.

- **Infección micobacteriana (no tuberculosa), infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística, vía IV:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada 12 horas como parte de un régimen de combinación apropiado. Dosis máxima: 1 g por dosis. En general, la duración del tratamiento parenteral es de tres a 12 semanas dependiendo de la respuesta clínica, seguido de una transición a tratamiento oral y/o inhalado. La duración total del tratamiento es ≥12 meses después de la conversión del cultivo.

Ajuste de la dosis por vía IV en daño renal en infantes y niños

Según lo indicado por el fabricante, no se recomienda su uso en pacientes con daño de la función renal que pesen menos de 30 kg.

- **Se hacen los ajustes con base a la dosis de 60 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas:**

  - **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min/1,73 m^2:** administrar 7 a 13 mg/kg por dosis, cada ocho horas.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/min/1,73 m^2:** administrar 7,5 a 12,5 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** administrar 7,5 a 12,5 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
  - **Hemodiálisis intermitente, es moderadamente dializable (20 a 50 %):** 7,5 a 12,5 mg/kg, cada 24 horas. Administrar después de la diálisis en los días de diálisis.
  - **Diálisis peritoneal:** 7,5 a 12,5 mg/kg por dosis, cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, se debe vigilar la función hepática en los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos. No se requiere un ajuste de la dosis.

De manera general, se recomienda vigilar estrechamente la función hepática, debido al riesgo de toxicidad hepática (tal como un incremento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Precaución

Los efectos adversos con el imipenem en neonatos y niños son similares a los reportados en adultos e incluyen efectos GI (diarrea, vómito y gastroenteritis), rash, efectos urogenitales (decoloración de la orina, oliguria y anuria), así como reacciones en el sitio de la infusión IV (flebitis e irritación). Tales efectos han sido reportados en un 1 a 4 % de los pacientes pediátricos que reciben imipenem y cilastatina sódica. También se han reportado convulsiones en neonatos y niños de tres meses de edad o menores que se encuentran recibiendo la droga.

Además, un estudio reveló una alta incidencia de convulsiones en niños de tres meses a 12 años que recibieron imipenem y cilastatina sódica (25 mg/kg IV cada seis horas) para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana. Por lo tanto, ante el riesgo de convulsiones, el imipenem y la cilastatina sódica no deben utilizarse en pacientes pediátricos con infecciones del SNC. Tampoco se recomienda el uso del imipenem y la cilastatina IV en pacientes pediátricos con daño de la función renal y que pesen menos de 30 kg, ya que no existen suficientes datos en los que se muestre una evaluación de su funcionamiento.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al imipenem/cilastatina en el centro hospitalario.

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Acinetobacter* species, *Enterobacter* species, *Escherichia coli, Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* species y *Serratia marcescens.*

- **Infecciones del tracto urinario complicadas y no complicadas:** *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* species, *Klebsiella* species, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Infecciones intraabdominales:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* species, *Enterobacter* species, *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Morganella morganii*, *Proteus* species, *Pseudomonas aeruginosa*,

Bifidobacterium species, *Clostridium* species, *Eubacterium* species, *Peptostreptococcus* species, *Peptococcus* species, *Propionibacterium* species, *Bacteroides* species, incluyendo *B. fragilis,* y *Fusobacterium* species.

- **Infecciones ginecológicas:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo Grupo B), *Enterobacter* species, *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* species y *Bacteroides* species.

- **Septicemia bacteriana:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Enterobacter* species, *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* species y *Bacteroides* species.

- **Infecciones del hueso y articulaciones:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* species y *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Infecciones de piel y estructuras de piel:** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* species, *Citrobacter* species, *Enterobacter* species, *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* species, *Peptococcus* species, *Peptostreptococcus* species, *Bacteroides* species, incluyendo *B. fragilis*, y *Fusobacterium* species.

La dosis de imipenem y cilastatina sódica se expresa en general en términos del contenido de imipenem de la combinación fija, y la dosis de imipenem monohidrato se expresa en términos de imipenem anhidro, es decir, 500 mg.

Rango de dosis usual

- **Peso ≥70 kg, vía IV:** 250 a 1.000 mg cada seis a cada ocho horas. Dosis máxima: 4 g por día. En pacientes con un peso <70 kg, referirse a dosis en daño renal.

Dosis por indicación, vía IV

- ***Burkholderia pseudomallei* (melioidosis):** iniciar con 20 mg/kg cada ocho horas, por al menos 10 días, o 25 mg/kg (hasta 1 g) cada seis horas, por al menos 10 días. Continuar la terapia parenteral hasta una mejoría clínica; luego, cambiar a una terapia oral, previa valoración médica.

- **Infecciones intraabdominales:**

  - **Infección leve:** 250 a 500 mg cada seis horas.

  - **Infección severa:** 500 mg cada seis horas o 1 g cada ocho horas, por cuatro a siete días.

  Nota: no se recomienda en infecciones de leves a moderadas ni en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad, debido al riesgo de toxicidad y al desarrollo de organismos resistentes.

- **Abscesos hepáticos:** 500 mg cada seis horas, por cuatro a seis semanas.

- **Infecciones moderadas:**

  - **Bacterias totalmente susceptibles:** 500 mg cada seis a cada ocho horas.

- **Bacterias con susceptibilidad moderada:** 500 mg cada seis horas o 1 g cada ocho horas.

- **Fiebre neutropénica:** 500 mg cada seis horas.

  - **Infecciones por pseudomonas:** 500 mg cada seis horas. Se podrían requerir dosis más altas, según la sensibilidad del organismo.

  - **Infecciones severas:**

    - **Bacterias totalmente susceptibles:** 500 mg cada seis horas.

    - **Bacterias con susceptibilidad moderada:** 1 g cada seis a cada ocho horas.

    La dosis máxima no debe exceder de 50 mg/kg o 4 g por día (cualquiera de las dos que sea menor).

- **Infecciones no complicadas del tracto urinario:** 250 mg cada seis horas.

- **Infecciones complicadas del tracto urinario:** 500 mg cada seis horas.

- **Infecciones necrotizantes en piel y en tejidos blandos:** 1 g cada seis o cada ocho horas, en combinación con un agente efectivo contra MRSA (por ejemplo, vancomicina, linezolid) para terapia empírica de infección polimicrobiana (mezcla de bacterias). Continuar hasta que no se requiera una debridación adicional, el paciente haya mejorado clínicamente y esté afebril por 40 a 72 horas.

- **Infección en el sitio quirúrgico (cirugía del tracto intestinal o genitourinario):** 500 mg cada seis horas.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Vía IV:**

  - Los pacientes con depuraciones de creatinina ≤5 mL/minuto/1,73 m^2 no deben recibir imipenem/ cilastatina, a menos que la hemodiálisis sea instituida dentro de las 48 horas.

  - Los pacientes que pesen <30 kg y tengan daño en la función renal no deben recibir imipenem/ cilastatina.

  - **Paciente en hemodiálisis (administrar después de la hemodiálisis, en los días en que esta se realiza -tres veces por semana-):**

    - **Hemodiálisis intermitente:** usar la dosis recomendada para pacientes con una depuración de creatinina de 6 a 20 mL/minuto; administrar la dosis después de la sesión de diálisis y cada 12 horas poco después: o 250 a 500 mg cada 12 horas.

  - **Diálisis peritoneal:** dosificar como para depuración de creatinina de 6 a 20 mL/minuto.

Dosis IV reducida de imipenem/cilastatina en pacientes adultos con daño de la función renal (con base en la depuración de creatinina -mL/min/1,73 m^2-) y/o peso corporal <70 kg

Peso (kg)	Dosis total diaria			
	1 g por día (con función renal normal)			
	Depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) es:			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	Luego el régimen de dosis reducida (mg) es:			
≥ 70	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h	250 cada 12 h
60	250 cada 8 h	125 cada 6 h	250 cada 12 h	125 cada 12 h
50	125 cada 6 h	125 cada 6 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h
40	125 cada 6 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h	125 cada 12 h
30	125 cada 8 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h	125 cada 12 h

Peso (kg)	Dosis total diaria			
	1,5 g por día (con función renal normal)			
	Depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) es:			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	Luego el régimen de dosis reducida (mg) es:			
≥ 70	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h
60	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h
50	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h	250 cada 12 h
40	250 cada 8 h	125 cada 6 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h
30	125 cada 6 h	125 cada 8 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h

Peso (kg)	Dosis total diaria			
	2 g por día (con función renal normal)			
	Depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) es:			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	Luego el régimen de dosis reducida (mg) es:			
≥70	500 cada 6 h	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 12 h
60	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h
50	250 cada 6 h	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h
40	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h	250 cada 12 h
30	250 cada 8 h	125 cada 6 h	125 cada 8 h	125 cada 12 h

Peso (kg)	Dosis total diaria			
	3 g por día (con función renal normal)			
	Depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) es:			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	Luego el régimen de dosis reducida (mg) es:			
≥70	1.000 cada 8 h	500 cada 6 h	500 cada 8 h	500 cada 12 h
60	750 cada 8 h	500 cada 8 h	500 cada 8 h	500 cada 12 h
50	500 cada 6 h	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 12 h
40	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h
30	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h

Peso (kg)	Dosis total diaria			
	4 g por día (con función renal normal)			
	Depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) es:			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	Luego el régimen de dosis reducida (mg) es:			
≥70	1.000 cada 6 h	750 cada 8 h	500 cada 6 h	500 cada 12 h
60	1.000 cada 8 h	750 cada 8 h	500 cada 8 h	500 cada 12 h
50	750 cada 8 h	500 cada 6 h	500 cada 8 h	500 cada 12 h
40	500 cada 6 h	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 12 h
30	500 cada 8 h	250 cada 6 h	250 cada 8 h	250 cada 12 h

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Régimen de dosificación IV reducida con base en la depuración de creatinina (mL/minuto/1,73 m^2) y el peso corporal ≥70 kg:**
  - **Daño renal leve:**
    - **Depuración de creatinina 31-70 mL/minuto/1,73 m^2:**
      - **Organismos totalmente susceptibles:** dosis máxima 500 mg cada ocho horas.
      - **Organismos menos susceptibles (primariamente algunas cepas de *Pseudomonas*):** dosis máxima 500 mg cada seis horas.
  - **Daño renal moderado:**
    - **Depuración de creatinina 21-30 mL/minuto/1,73 m^2:**
      - **Organismos totalmente susceptibles:** dosis máxima 500 mg cada 12 horas.

- **Organismos menos susceptibles (primariamente algunas cepas de *Pseudomonas*):** dosis máxima 500 mg cada ocho horas.

- **Daño renal severo:**
  - **Depuración de creatinina 0-20 mL/minuto/1,73 m^2:**
    - **Organismos totalmente susceptibles:** dosis máxima 250 mg cada 12 horas.
    - **Organismos menos susceptibles (primariamente algunas cepas de *Pseudomonas*):** dosis máxima 500 mg cada 12 horas.

Nota: Los pacientes con depuración de creatinina 6-20 mL/minuto/1,73 m^2 deben recibir 250 mg cada 12 horas o 3,5 mg/kg cada 12 horas (cualquiera de las dos que sea más baja) para uso en la mayoría de las bacterias sensibles; el riesgo de convulsiones podría presentarse con dosis más altas.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1 hora	600 mg vía oral cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	4 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) 60 a <90	---	400 a 500 mg cada 6 horas. Susceptibilidad intermedia: 750 mg cada 8 horas
Dep cr 30 a <60	---	300 mg cada 6 horas o 500 mg cada 8 horas, Susceptibilidad intermedia: 500 mg cada 6 horas
Dep cr 15 a <30	---	200 mg cada 6 horas o 500 mg cada 12 horas. Susceptibilidad intermedia: 500 mg cada 12 horas
Hemodiálisis	---	200 mg cada 6 horas o 500 mg cada 12 horas (dosis después de la diálisis), Susceptibilidad intermedia: 500 mg cada 12 horas (dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	125 a 250 mg cada 12 horas

Dosis en daño hepático

La disfunción hepática podría alterar la depuración de cilastatina en pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo renal crónico; considerar una disminución en la frecuencia de dosificación.

Alertas

En pacientes que se encuentran recibiendo terapia con betalactámicos se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) fatales y, ocasionalmente, serias. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con historia de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Antes de empezar el tratamiento con el imipenem se debe hacer una cuidadosa investigación respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros betalactámicos, y a otros alérgenos si se presenta una reacción alérgica, valorando la suspensión del imipenem.

Durante el tratamiento con el imipenem se han reportado convulsiones y otras manifestaciones adversas del SNC, tales como estados de confusión y actividad mioclónica.

También se ha reportado que la coadministración de carbapenemos (incluyendo al imipenem) con ácido valproico o divalproex sódico resulta en una reducción en las concentraciones del ácido valproico, las cuales podrían caer por debajo del rango terapéutico, incrementando, de esa forma, el riesgo de un brote de convulsiones. Un aumento en la dosis del ácido valproico o del divalproex sódico podría no ser suficiente para vencer esta interacción. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante del imipenem y del ácido valproico/divalproex sódico. En el caso de los pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con el ácido valproico o con el divalproex sódico, se deben considerar otros agentes antibacterianos, que no sean carbapenemos, para tratar infecciones. Si se requiere la administración con el imipenem, debe considerarse una terapia suplementaria con anticonvulsivantes.

El ***Clostridium difficile*** asociado a diarrea ha sido reportado con el uso de ciertos agentes antibacterianos, incluyendo al imipenem, y podría presentarse desde una diarrea leve hasta una colitis fatal.

Levofloxacino

Levofloxacino 5 mg/mL (como levofloxacino hemihidratado). Solución estéril. Inyectable. En envase flexible o frasco ampolla con 100 mL.

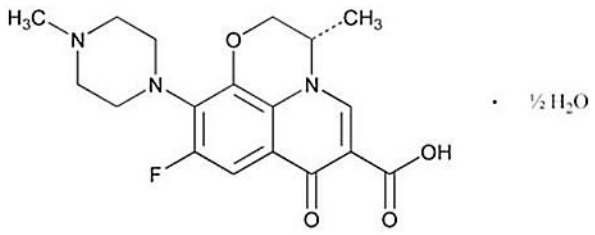
El levofloxacino en solución inyectable para infusión premezclada con solución de dextrosa al 5 % o el levofloxacino en solución inyectable para infusión premezclada con solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Levofloxacino 250 mg (como levofloxacino hemihidratado). Tableta recubierta.

Levofloxacino 500 mg (como levofloxacino hemihidratado). Tableta recubierta.

Levofloxacino 750 mg (como levofloxacino hemihidratado). Tableta recubierta.

Levofloxacino 25 mg /mL (como levofloxacino hemihidratado). Envase con 480 mL.



Mecanismo de acción

El levofloxacino es el L-isómero del racemato ofloxacino, un agente antibacteriano fluoroquinolónico. La actividad antibacteriana del ofloxacino reside primariamente en el isómero L.

El mecanismo de acción del levofloxacino, al igual que el de otras fluoroquinolonas, implica la inhibición de la topoisomerasa IV y la ADN girasa bacteriana, ambas enzimas topoisomerasas tipo II, esenciales para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

Embarazo: categoría C.

Se dispone de datos limitados acerca del uso de levofloxacino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductora. Sin embargo, no se debe utilizar levofloxacino en mujeres embarazadas, debido a la ausencia de datos en humanos y a los datos experimentales que sugieren el riesgo de lesión por fluoroquinolonas sobre los cartílagos que soportan peso de los organismos en desarrollo.

Lactancia materna

El levofloxacino está presente en la leche materna tras la administración oral e IV. No se reportan efectos del levofloxacino sobre la producción de la leche materna o sobre el lactante. Sin embargo, debido al potencial de riesgo de reacciones adversas serias en infantes en lactancia materna, no se recomienda la lactancia materna en madres en tratamiento con levofloxacino y por un lapso de dos días (cinco vidas medias) después de la última dosis.

Farmacocinética

El levofloxacino se absorbe de manera rápida y completa después de su administración oral. Usualmente, las concentraciones pico plasmáticas se obtienen entre una y dos horas después de la dosis oral. La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg y 750 mg es de alrededor del 99 %, demostrando así una absorción oral completa del medicamento.

Siguiente a la dosis IV única de levofloxacino en voluntarios sanos, la concentración pico plasmática fue de 6,2 ± 1,0 µg/mL después de una dosis de 500 mg, pasada en infusión IV en 60 minutos, y de 11,5 ± 4,0 µg/mL después de una dosis de 750 mg, pasada en infusión IV en 90 minutos.

La administración oral de una dosis de 500 mg de levofloxacino con alimentos prolonga por casi una hora el tiempo para alcanzar la concentración pico y disminuye la concentración pico en alrededor del 14 % siguiente a la tableta y en aproximadamente el 25 % tras la administración de la solución oral. Sin embargo, la biodisponibilidad total no se ve afectada. Por lo tanto, las tabletas de levofloxacino pueden administrarse independientemente de los alimentos.

El perfil de concentración plasmática de levofloxacino después de la administración IV es similar en extensión de la exposición (AUC) a la observada para tabletas de levofloxacino cuando se administran dosis iguales (mg/mg). Por lo tanto, las rutas de administración oral e IV pueden ser intercambiables.

El volumen de distribución del levofloxacino oscila entre 74 y 112 L después de dosis únicas y múltiples de 500 mg o 750 mg, indicando una amplia distribución en los tejidos corporales. Sin embargo, tiene una penetración pequeña en el líquido cefalorraquídeo.

El levofloxacino alcanza sus niveles pico en tejidos de piel en aproximadamente tres horas después de su administración. Penetra de manera eficaz en los tejidos pulmonares, alcanzando concentraciones que son por lo general dos a cinco veces superiores a las concentraciones plasmáticas. Estas van en un rango aproximado de 2,4 a 11,3 µg/g en un período de 24 horas después de una dosis única de 500 mg.

In vitro, sobre un rango clínicamente relevante (1 a 10 µg/mL) de concentraciones de levofloxacino en sangre/plasma, alrededor del 24 al 38 % del fármaco se encuentra unido a las proteínas en sangre, principalmente a la albúmina sérica humana. Esta unión es independiente de la concentración de la droga.

El levofloxacino es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, el D-ofloxacino.

El levofloxacino experimenta un metabolismo limitado en humanos y es primariamente excretado como una droga sin cambio en la orina. Siguiente a la administración oral, alrededor del 87 % de una dosis administrada fue recobrada sin cambio en la orina dentro de 48 horas, mientras que el 4 % de la dosis fue recobrada en heces en 72 horas. Menos del 5 % de una dosis administrada fue recobrada en la orina como metabolito N-óxido, los únicos metabolitos identificados en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica relevante.

La vida media de eliminación del levofloxacino está en un rango de seis a ocho horas siguiente a dosis únicas o múltiples de levofloxacino administradas por vía oral o intravenosa. La depuración corporal total aparente promedio y la depuración renal se sitúa en un rango de 144 a 225 mL/min y de 96 a 142 mL/min, respectivamente.

La depuración renal del levofloxacino, superior a la velocidad de filtración glomerular, sugiere que además de la filtración glomerular ocurre secreción tubular.

La administración concomitante de cimetidina o probenecid reducen la depuración renal de levofloxacino en un 24 % y un 35 %, respectivamente, confirmando que la secreción ocurre en el túbulo proximal renal.

Ningún cristal de levofloxacino fue encontrado en muestras de orina recién recolectada en sujetos que se encontraban recibiendo levofloxacino.

Administración

El levofloxacino solo se administra a una concentración de 5 mg/mL vía infusión intravenosa lenta, a pasar en al menos 60 minutos, en dosis menores o iguales a 500 mg. Dosis de 750 mg debe ser pasada en un período de 90 minutos. Ninguna otra ruta de administración está recomendada. No debe utilizarse la infusión intravenosa rápida o la administración en bolo intravenoso, por la posibilidad de una hipotensión en el paciente.

Debe respetarse el tiempo de infusión IV recomendado, de mínimo 30 minutos para 250 mg y 60 minutos para 500 mg del levofloxacino. Es conocido para el ofloxacino que durante la infusión puede desarrollarse taquicardia y un descenso temporal de la presión sanguínea. Raramente puede producirse un colapso circulatorio como consecuencia de una caída pronunciada de la presión sanguínea. Si existe una caída remarcable en la presión sanguínea durante la infusión IV con levofloxacino (l-isómero de ofloxacino), esta debe detenerse de inmediato.

Se debe mantener una hidratación adecuada en los pacientes que están recibiendo levofloxacino, para prevenir la formación de orina altamente concentrada. Cristaluria y cilindruria han sido reportadas con las

quinolonas. Evitar la mezcla con soluciones que contienen cationes multivalentes (como magnesio, calcio y otros).

El levofloxacino en tabletas se debe tomar preferiblemente sin alimentos. La solución oral debe tomarse una hora antes o dos horas después de los alimentos. Tomar las tabletas al menos dos horas antes o dos horas después de los antiácidos que contengan magnesio o aluminio, sucralfato, cationes metales (por ejemplo, hierro), preparaciones multivitamínicas con zinc, o tabletas masticables/tamponadas o de polvo para solución oral con didanosina.

La absorción de levofloxacino disminuye significativamente cuando se administra de forma concomitante con levofloxacino comprimidos, sales de hierro, didanosina (solo formulaciones con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón) o antiácidos que contienen magnesio o aluminio. La administración concomitante de fluoroquinolonas con multivitamínicos que contienen zinc reduce su absorción por vía oral. Por tanto, se recomienda no tomar preparados que contengan cationes divalentes o trivalentes, como sales de hierro, sales de zinc o antiácidos que contengan magnesio o aluminio, o didanosina (solo formulaciones de didanosina con aluminio o magnesio que contengan agentes tampón) durante las dos horas anteriores o posteriores a la administración de levofloxacino en tableta. Las sales de calcio tienen un efecto mínimo en la absorción oral de levofloxacino.

No se han encontrado interacciones farmacocinéticas entre el levofloxacino y la teofilina en ningún ensayo clínico. Sin embargo, puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo cuando se administran concomitantemente quinolonas con teofilina, con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o con otros agentes que reducen dicho umbral.

Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13 % más elevadas en presencia de fenbufen que cuando se administró levofloxacino solo.

La vida media de la ciclosporina se incrementó en un 33 % cuando se administró junto con levofloxacino.

Se han notificado incrementos en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o sangrado que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben controlar las pruebas de coagulación en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

El levofloxacino tiene capacidad de prolongar el intervalo QT. Por ende, el levofloxacino, así como otras fluoroquinolonas, se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Este medicamento contiene 7,8 mmol (181 mg) de sodio por dosis de 50 mL y 15,8 mmol (363 mg) por dosis de 100 mL, lo que se deberá considerar en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al levofloxacino en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La AAP (*American Academy of Pediatrics*) establece que el uso de fluoroquinolonas podría justificarse en niños en circunstancias especiales, después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios en cada caso individual y una vez que estos hayan sido explicados a los padres o personas responsables legalmente de los niños. Además, debe existir de por medio un consentimiento informado.

Se debe tener presente que el uso del levofloxacino en infantes <6 meses de edad no se ha estudiado aún.

Se reportan las siguientes dosis en pediatría, considerando su justificación en este grupo etario:

Indicaciones y dosis en infantes (≥6 meses a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles

- **6 meses a <5 años, vía IV:** 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas. Dosis máxima: 500 mg por día.
- **Niños ≥5 años, vía IV:** 10 mg/kg por dosis, una vez al día. Dosis máxima: 750 mg por día.
- **Fibrosis quística, exacerbación pulmonar en infantes ≥6 meses, niños y adolescentes, vía IV:**
  - **6 meses a <5 años:** 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
  - **Niños ≥5 años:** 10 mg/kg por dosis, una vez al día. Dosis máxima: 750 mg por día.
- **Peste bubónica (*Yersinia pestis*) en infantes (≥ 6 meses a un año), niños y adolescentes:**

  Tratamiento, vía IV:
  - **<50 kg de peso:** 8 mg/kg por dosis, cada 12 horas, por 10 a 14 días. Dosis máxima diaria: 500 mg.
  - **≥50 kg de peso:** 500 mg cada 24 horas, por 10 a 14 días.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:**
  - **Por patógenos típicos (por ejemplo, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*):** podría considerarse la adición de otros antibióticos en niños ≥5 años. Considerar la adición de un macrólido si la neumonía atípica no puede ser eliminada.
    - **Infecciones severas por *H. influenzae*, vía IV:**
      - **En infantes ≥6 meses y niños <5 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.
      - **En niños ≥5 años y adolescentes ≤16 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.
    - **Infecciones severas por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (MICs a la penicilina ≥4 µg/mL), vía IV:**
      - **En infantes ≥6 meses y niños <5 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.
      - **En niños ≥5 años y adolescentes ≤16 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:**
  - **Por patógenos atípicos (por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia ssp.*):** podría considerarse la adición de otros antibióticos.
    - **Infecciones severas, vía IV:**

- **En infantes ≥6 meses y niños <5 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.

- **En niños ≥5 años y adolescentes ≤16 años:** 8 a 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas. Dosis máxima diaria: 750 mg.

- **Tuberculosis multidrogorresistente (*Mycobacterium tuberculosis*), vía oral:**

  Usar en combinación con al menos dos o tres agentes antituberculosos (ver protocolo), con base al perfil de susceptibilidad.

  - **En infantes**, **niños y adolescentes:** 15 a 20 mg/kg por dosis una vez al día. Dosis máxima diaria: 1.000 mg.

- **Uretritis no gonocócica en adolescentes, vía oral:** 500 mg cada 24 horas, por siete días.

- **Rinosinusitis bacteriana aguda en niños y adolescentes, vía oral, IV:** 10 a 20 mg/kg/día una vez al día o divididos cada 12 horas, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima por dosis: 500 mg.

  Se recomienda usar en el siguiente tipo de paciente: con alergia tipo I a la penicilina, después de falla de terapia inicial o en pacientes en riesgo de resistencia a antibiótico.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes y niños, con base a la dosis:**

  - **En infantes y niños ≤5 años:** 5 a 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas.

  - **En niños >5 años:** 5 a 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas.

  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.

  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/min/1,73 m^2:** administrar 5 a 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas.

  - **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** administrar 5 a 10 mg/kg por dosis, cada 48 horas.

  - **Hemodiálisis intermitente (no es removida por hemodiálisis):** 5 a 10 mg/kg cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias.

  - **Diálisis peritoneal (no es removida por diálisis):** 5 a 10 mg/kg por dosis, cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis e indicaciones en el adulto y en el adulto mayor (considerando una depuración de creatinina ≥50 mL/min)

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al levofloxacino en el centro hospitalario.

- **Neumonía de nosocomio:** *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Debe usarse terapia adyuvante según indicación clínica. Cuando la *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno documentado o presuntivo, se recomienda una terapia combinada con un β-lactámico antipseudomona.

- **Neumonía adquirida en la comunidad (régimen de tratamiento de siete a 14 días):** *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo al *Streptococcus pneumoniae* multidrogorresistente), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los aislados del *Streptococcus pneumoniae* multidrogorresistentes son resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥2 µg/mL), cefalosporinas de segunda generación, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/ sulfametoxazol.

- **Neumonía adquirida en la comunidad (régimen de tratamiento de cinco días):** *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo al *Streptococcus pneumoniae* multidrogorresistente), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae*.

- **Sinusitis bacteriana aguda (regímenes de tratamiento de cinco días y de días a 14 días):** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

- **Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica:** *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

- **Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel:** *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* y *Proteus mirabilis*.

- **Infecciones no complicadas de piel y de estructuras de piel:** se incluyen abscesos, celulitis, furúnculos, impétigo, pioderma, infecciones en heridas debidas a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, y *Streptococcus pyogenes*.

- **Prostatitis bacteriana crónica:** *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis* susceptible a meticilina.

- **Infecciones del tracto urinario complicadas (régimen de tratamiento de cinco días):** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

- **Infecciones del tracto urinario complicadas (régimen de tratamiento de 10 días):** *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Pielonefritis aguda (régimen de tratamiento de cinco o 10 días):** *Escherichia coli*, incluyendo casos con bacteriemia concurrente.

- **Infecciones no complicadas del tracto urinario:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*.

Dosis por indicaciones

- **Rinosinusitis bacteriana aguda, vía oral, vía IV:**

- **Dosis recomendada:** 750 mg cada 24 horas, por cinco días, o 500 mg cada 24 horas, por 10 a 14 días.

- **Dosis alternativa:** 500 mg cada 24 horas, por cinco a siete días.

- **Ántrax inhalado, vía oral, vía IV:** 500 mg cada 24 horas, por 60 días, empezando tan pronto como sea posible después de su exposición.

- **Diverticulitis, peritonitis, vía oral, vía IV:** 750 mg cada 24 horas, por siete a 10 días. Utilizar metronidazol como terapia adyuvante.

- **Infección intraabdominal complicada, adquirida en la comunidad (en combinación con metronidazol), vía oral, vía IV:** 750 mg una vez al día, por cuatro a siete días. Evitar su uso en centros hospitalarios donde la susceptibilidad de *E. coli* a las fluoroquinolonas es menor a 90 %.

- **Profilaxis y tratamiento de la peste, vía oral, vía IV:** 500 mg cada 24 horas, por 10 a 14 días, empezando tan pronto como sea posible después de la exposición. Dosis de 750 mg una vez al día podría considerarse si clínicamente está justificado.

- **Neumonía:**

  - **Adquirida en la comunidad, vía oral, vía IV:** 500 mg cada 24 horas, por siete a 14 días.

  - **Nosocomial, vía IV:** 750 mg cada 24 horas, por siete a 14 días.

- **Prostatitis (crónica de tipo bacteriana), vía oral, vía IV:** 500 mg cada 24 horas, por 28 días.

- **Infecciones de la piel y estructuras de la piel, vía oral, vía IV:**

  - **No complicada:** 500 mg cada 24 horas, por siete a 10 días.

  - **Complicada:** 750 mg cada 24 horas, por siete a 14 días.

- **Infecciones en el sitio quirúrgico (tracto intestinal o genitourinario, perineo o axila), vía IV:** 750 mg cada 24 horas, en combinación con metronidazol.

- **Infecciones del tracto urinario, vía oral, vía IV:**

  - **No complicada:** 250 mg una vez al día, por tres días.

  - **Complicada, incluyendo pielonefritis aguda:** 250 mg una vez al día, por 10 días, o 750 mg una vez al día, por cinco días.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Con base a una dosis de 750 mg o 1.000 mg cada 24 horas, con una función renal normal (únicamente en pacientes en tratamiento de tuberculosis):**

  - **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** administrar 750 o 1.000 mg tres veces por semana (en pacientes en hemodiálisis administrar después de la diálisis en los días de diálisis).

- **Con base a una dosis de 750 mg cada 24 horas, con una función renal normal:**

  - **Depuración de creatinina de 20 a 49 mL/minuto:** administrar 750 mg cada 48 horas.

- **Depuración de creatinina de 10 a 19 mL/minuto:** administrar 750 mg como dosis inicial, seguida de 500 mg cada 48 horas.

- **En hemodiálisis (administrar después de cada hemodiálisis en los días de la diálisis):** administrar 750 mg como dosis inicial, seguida de 500 mg cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias después de la hemodiálisis.

- **En diálisis peritoneal ambulatoria crónica:** administrar 750 mg como dosis inicial, seguida de 500 mg cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias después de la diálisis.

- **Con base a una dosis de 500 mg cada 24 horas, con una función renal normal:**

  - **Depuración de creatinina de 20 a 49 mL/minuto:** administrar 500 mg como dosis inicial, seguida por 250 mg cada 24 horas.

  - **Depuración de creatinina de 10 a 19 mL/minuto:** administrar 500 mg como dosis inicial, seguida de 250 mg cada 48 horas.

  - **En hemodiálisis (administrar después de cada hemodiálisis en los días de la diálisis):** administrar 500 mg como dosis inicial, seguida de 250 mg cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias después de la hemodiálisis.

    - **En diálisis peritoneal:** administrar 500 mg como dosis inicial, seguida de 250 mg cada 48 horas. No se requieren dosis suplementarias después de la diálisis.

- **Con base a una dosis de 250 mg cada 24 horas, con una función renal normal:**

  - **Depuración de creatinina de 20 a 49 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 19 mL/minuto:** administrar 250 mg cada 48 horas (excepto en infección del tracto urinario, donde no se requiere ningún ajuste de la dosis).
  - **En hemodiálisis (administrar después de cada hemodiálisis en los días de la diálisis):** no hay información disponible.
  - **En diálisis peritoneal:** no hay información disponible.

		Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Vía oral	7 horas	750 mg VO cada 24 horas
	Vía IV	7 horas	750 mg IV cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	Vía oral	76 horas	---
	Vía IV	76 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	Vía oral	---	750 mg VO cada 24 horas
	Vía IV	---	750 mg IV cada 24 horas

		Vida media	Dosis convencional
Dep cr 20 a 49	Vía oral	---	750 mg VO cada 48 horas
	Vía IV	---	750 mg IV cada 48 horas
Dep cr <20	Vía oral	---	750 mg VO (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas
	Vía IV	---	750 mg IV (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas
Hemodiálisis	Vía oral	---	750 mg VO (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas
	Vía IV	---	750 mg IV (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	Vía oral	---	750 mg VO (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas
	Vía IV	---	750 mg IV (una dosis) y luego 500 mg cada 48 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis, sobre todo considerando que el metabolismo hepático es limitado.

Alerta

El uso prolongado del levofloxacino podría conllevar a superinfección, incluyendo a *C. difficile* asociado con diarrea y colitis pseudomembranosa. Podría presentarse estimulación del SNC y un incremento en la presión intracraneal, con síntomas como temblores, confusión y raramente alucinaciones, depresión, pesadillas, ideas suicidas o convulsiones, reacciones anafilácticas y/o de hipersensibilidad, entre otros.

Podría causar reacciones de fotosensibilidad.

En el adulto mayor está aumentado el riesgo de torsade de pointes e inflamación del tendón y/o ruptura asociada con el uso concomitante de corticosteroides y quinolonas.

Ajustar la dosis en daño renal.

Se reporta que ya en las primeras 48 horas a partir del inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas se puede producir tendinitis y rotura de tendones (en especial, pero no exclusiva, del tendón de Aquiles), a veces bilateral. Incluso, se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el tratamiento. El riesgo se encuentra incrementado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos, en pacientes tratados con dosis diarias de 1.000 mg de levofloxacino y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides (por lo que debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides).

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la o las extremidades afectadas. No utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

La presencia de diarrea, particularmente intensa, persistente y/o sanguinolenta, durante o tras el tratamiento con levofloxacino (incluyendo varias semanas después del tratamiento), podría ser síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La gravedad de la EACD puede variar desde leve hasta amenazante para la vida, siendo la forma más grave la colitis pseudomembranosa. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea grave durante o después del tratamiento con levofloxacino. En caso de sospecha o de confirmación de EACD, se debe suspender inmediatamente la administración de levofloxacino y los pacientes deberán empezar el tratamiento apropiado lo antes posible. En esta situación clínica se encuentran contraindicados los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y desencadenar convulsiones. Levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia y, al igual que con otras quinolonas, se debe utilizar con extrema precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones o en tratamiento concomitante con principios activos que reduzcan el umbral convulsivo cerebral, como la teofilina. En caso de crisis convulsivas, se debe suspender el tratamiento con levofloxacino.

Los pacientes con defectos latentes o manifiestos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden tener una mayor tendencia a presentar reacciones hemolíticas cuando son tratados con agentes antibacterianos quinolónicos. Por lo tanto, en caso de tener que utilizar el levofloxacino en estos pacientes, se debe monitorizar la posible aparición de hemólisis.

Se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con el levofloxacino. Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes ponerse inmediatamente en contacto con su médico, antes de continuar con el tratamiento.

Al igual que ocurre con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones en la glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia, normalmente en pacientes diabéticos en tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (p. ej. glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. Por lo tanto, en pacientes diabéticos se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre.

Se ha notificado fotosensibilización con el uso del levofloxacino. Se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (p. ej. lámparas solares, solárium), durante el tratamiento y las 48 horas siguientes a la interrupción de este, a fin de prevenir la fotosensibilización.

Debido al posible aumento en las pruebas de coagulación (PT/INR) y/o de la hemorragia en los pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (como la warfarina), se deberán controlar las pruebas de coagulación cuando estos fármacos se administren concomitantemente.

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que reciben quinolonas, incluido levofloxacino. En casos muy raros, han derivado en pensamientos suicidas y comportamiento autolesivo, a veces después de una dosis única de levofloxacino. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y tomar las medidas apropiadas. Se debe tener precaución si el levofloxacino se administra a pacientes psicóticos o a pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica.

Las fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacino, pueden producir una prolongación del intervalo QT. Por tanto, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como:

- Síndrome congénito de intervalo QT largo.
- Uso concomitante de medicamentos conocidos de prolongar el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y macrólidos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (p. ej. infarto de miocardio, bradicardia, insuficiencia cardíaca).

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Por tanto, se debe tener cuidado al utilizar fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, en estas poblaciones.

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesia, disestesia, hipoestesia o debilidad. Por tanto, se debe indicar a los pacientes en tratamiento con levofloxacino que deben informar a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección que puede ser potencialmente irreversible.

Se han notificado casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática fulminante en pacientes que reciben levofloxacino, principalmente aquellos con enfermedades de base graves, como sepsis. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento y contacten a su médico si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

Las fluoroquinolonas, incluyendo el levofloxacino, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se ha asociado la aparición de reacciones adversas graves después de la comercialización, incluyendo muertes y la necesidad de soporte respiratorio con el

uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Por esa razón, no está recomendado el levofloxacino en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Se debe consultar inmediatamente a un oculista si se deteriora la visión o si se experimenta cualquier otro efecto en los ojos.

Linezolid

El linezolid es un agente antibacteriano sintético que pertenece a las oxazolidinonas.

Linezolid 2 mg/mL. Solución isotónica estéril para infusión IV. Inyección. Bolsa para infusión libre de látex con 300 mL (600 mg de linezolid).

Linezolid 2 mg/mL. Solución isotónica estéril para infusión IV. Inyección. Bolsa para infusión libre de látex con 200 mL (400 mg de linezolid).

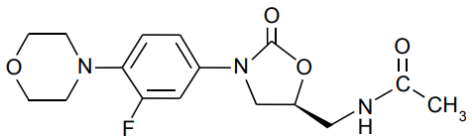
Linezolid 2 mg/mL. Solución isotónica estéril para infusión IV. Inyección. Bolsa para infusión libre de látex con 100 mL (200 mg de linezolid).

Contiene como excipientes: citrato de sodio, ácido cítrico y dextrosa en vehículo acuoso. Contenido de sodio: 0,38 mg/mL (5 mEq/bolsa con 300 mL; 3,3 mEq/bolsa con 200 mL; 1,7 mEq/bolsa con 100 mL).

Linezolid 400 mg. Tableta recubierta.
Contenido de sodio: 1,95 mg en 400 mg.

Linezolid 600 mg. Tableta recubierta.
Contenido de sodio: 2,92 mg en 600 mg.

Linezolid 3 g (100 mg/5 mL). Polvo para suspensión oral. Envase de vidrio para 150 mL de suspensión.
Contenido de sodio: 8,52 mg/5 mL (0,4 mEq/5 mL). Contiene aspartame en la formulación como edulcorante.



Mecanismo de acción

El linezolid es un antibiótico de la clase oxazolidinona. Actúa uniéndose al sitio 23S de la subunidad 50S del ribosoma ARN bacteriano, lo que impide la formación del complejo de iniciación funcional 70S, un componente esencial para la reproducción bacteriana.

Se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas aerobias, aunque también muestra actividad frente a ciertas bacterias gramnegativas y anaerobias.

Los estudios han demostrado que el linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos. En el caso de los estreptococos, el linezolid se comporta como bactericida contra la mayoría de aislados.

Embarazo: categoría C.

Lactancia materna

Los datos de animales sugieren que el linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante todo el tratamiento.

Farmacocinética

El linezolid se absorbe de manera rápida y completa tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las dos horas siguientes a la dosis. Su biodisponibilidad oral absoluta (estudio cruzado de dosificación oral e intravenosa) es completa (aproximadamente el 100 %).

El tiempo para alcanzar la concentración máxima se retarda de 1,5 a 2,2 horas y el Cmáx se reduce en cerca del 17 % cuando una comida alta en grasas es dada junto con el linezolid. Sin embargo, la exposición total medida como AUC0-¥ es similar dentro de ambas condiciones. En general, la absorción no se ve afectada de forma significativa por los alimentos, por lo que el linezolid podría administrarse sin considerar el tiempo de las comidas.

La absorción de la suspensión oral es similar a la alcanzada con los comprimidos recubiertos con película.

El volumen de distribución medio en el estado estacionario en adultos sanos es de 40 a 50 litros y se aproxima al agua corporal total.

La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de un 31 % y no es dependiente de la concentración.

Las concentraciones de linezolid tras múltiples dosis se determinaron en varios fluidos corporales de un número limitado de sujetos, obteniéndose los siguientes resultados:

- Las proporciones de linezolid en saliva y en sudor frente al plasma fueron de 1,2:1,0 y 0,55:1,0, respectivamente.
- Las proporciones en el fluido de revestimiento epitelial y células alveolares del pulmón determinadas con Cmax en el estado estacionario fueron de 4,5:1,0 y 0,15:1,0, respectivamente.
- En sujetos con derivaciones ventrículo-peritoneales sin inflamación meníngea significativa, la Cmax entre el linezolid en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma fue de 0,7:1,0 tras la administración de dosis múltiples de linezolid.

El linezolid se metaboliza sobre todo por la oxidación del anillo morfolínico, dando lugar, principalmente, a la formación de dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico de anillo abierto: la hidroxietilglicina (PNU-142586), metabolito humano predominante, formado, en apariencia, mediante un proceso no enzimático, y el ácido aminoetoxiacético (PNU-142300), que resulta menos abundante. También se han caracterizado otros metabolitos inactivos menores.

En pacientes con la función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada, linezolid, en el estado estacionario, se excreta principalmente en orina como PNU-142586 (40 %), fármaco inalterado (30 %) y PNU-143000 (10 %). Virtualmente, en las heces no se halla linezolid inalterado, mientras que alrededor de un 6 % y 3 % de cada dosis aparece como PNU-142586 y PNU-143000, respectivamente.

La vida media de eliminación de linezolid es de cinco a siete horas.

La depuración extrarrenal constituye aproximadamente un 65 % del aclaramiento total de linezolid. Al incrementar la dosis de linezolid, se observa un pequeño grado de no linealidad en la depuración. Esto parece deberse a que la depuración renal y extrarrenal de linezolid disminuyen a medida que aumenta la dosis de linezolid. Sin embargo, la diferencia en la depuración es pequeña y no se refleja en la vida media de eliminación aparente.

Administración

El linezolid se administra vía oral y puede darse con o sin comidas; sin embargo, mientras se toma el linezolid deben evitarse grandes cantidades de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina. El linezolid es un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO). Los pacientes deben ser instruidos de consumir menos de 100 mg de tiramina por comida, mientras estén en tratamiento con dicho fármaco o, de preferencia, evitar ese tipo de alimentos que contienen tiramina.

Los pacientes con restricciones en la ingesta de fenilalanina deben ser prevenidos de que la presentación en polvo para suspensión oral contiene aspartame en la formulación, el cual es metabolizado en el tracto GI siguiente a la administración oral, produciendo 20 mg de fenilalanina por cada 5 mL de suspensión oral. La presentación en tabletas y la presentación inyectable no contienen aspartame en su formulación.

El linezolid se administra además vía infusión IV. Este se encuentra disponible en bolsas flexibles para uso único para administración IV, y debe administrarse vía infusión IV, a pasar en 30 a 120 minutos, sin hacer ninguna dilución adicional. No usar esta bolsa de infusión intravenosa en conexiones en serie. No mezclar con otras drogas.

Indicaciones y dosis en pediatría

Los pacientes tratados inicialmente con linezolid IV podrían ser cambiados al linezolid oral sin ajuste de la dosis.

La seguridad y la eficacia del linezolid no han sido establecidas por más de 28 días de tratamiento con este.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias al linezolid en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación del linezolid en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Esquema de acuerdo con el peso:**
  - **Neonato pesa menos de 1 kg, vía IV:**
    - **Edad posnatal (EPN) <14 días:** 10 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥14 días:** 10 mg/kg cada ocho horas.
  - **Neonato pesa entre 1 y 2 kg, vía oral, IV:**
    - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 10 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥7 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas.
  - **Neonato pesa >2 kg, vía oral, IV:** 10 mg/kg cada ocho horas.
- **Siguiente esquema, vía IV, vía oral:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	10 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	10 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	10 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	10 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	---	10 mg/kg/dosis	8 horas

- **Bacteriemia, vía oral, vía IV:**
  - **Edad gestacional <34 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 10 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 28 días, dependiendo del organismo.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥7 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 28 días, dependiendo del organismo.
  - **Edad gestacional ≥34 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) 0 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 28 días dependiendo del organismo.
- **Neumonía adquirida en la comunidad o intrahospitalaria, vía oral, vía IV:**
  - **Edad gestacional <34 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 10 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥7 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.
  - **Edad gestacional ≥34 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) 0 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.
- **Infecciones complicadas y no complicadas en la piel y en estructuras de la piel, vía oral, vía IV (en infecciones complicadas):**
  - **Edad gestacional <34 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 10 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.

- **Edad posnatal (EPN) ≥7 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.

- **Edad gestacional ≥34 semanas:**

  - **Edad posnatal (EPN) 0 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.

- **Infección por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, vía oral, vía IV:**

  - **Edad gestacional <34 semanas:**

    - **Edad posnatal (EPN) <7 días:** 10 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por 14 a 28 días.

    - **Edad posnatal (EPN) ≥7 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 14 a 28 días.

  - **Edad gestacional ≥34 semanas:**

    - **Edad posnatal (EPN) 0 a 28 días:** 10 mg/kg cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 14 a 28 días.

> **Vía oral, IV:**
>
> - **Edad <7 días, edad gestacional <34 semanas:** 10 mg/kg cada 12 horas.
> - **Edad 7 días a <12 años:** 10 mg/kg cada ocho horas.
> - **Edad ≥12 años:** 600 mg cada 12 horas.

Indicaciones y dosis con infecciones susceptibles (leves, moderadas o severas) en infantes, niños y adolescentes, vía oral, vía IV:

- **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas.

- **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas.

- **Bacteriemia:**

  - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 28 días, dependiendo del organismo.

  - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 28 días, dependiendo del organismo.

- **Infecciones de hueso y articulaciones:**

  - **Osteomielitis (*S. aureus* meticilino resistente):**

- **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de cuatro a seis semanas.

- **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de cuatro a seis semanas.

- **Artritis séptica (*S. aureus* meticilino resistente):**

  - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de tres a cuatro semanas.

  - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de tres a cuatro semanas.

- **Endocarditis (*E. faecium* resistente a la vancomicina):**

  - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de ocho semanas.

  - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de ocho semanas.

- **Neumonía:**

  - **Adquirida en la comunidad (incluida bacteriemia concurrente):**

    - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <11 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas, por 10 a 14 días.

    - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días.

  - **Por *S. aureus* (meticilino resistente):**

    - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <11 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas, por siete a 21 días, dependiendo de la severidad.

    - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas, por siete a 21 días, dependiendo de la severidad.

- **Trombosis séptica del seno venoso dural o cavernoso *S. aureus* (meticilino resistente):**

  - **En infantes (>4 semanas a un año) y niños <12 años:** 10 mg/kg por dosis (dosis máxima: 600 mg), cada ocho horas, por cuatro a seis semanas.

  - **En niños ≥12 años y adolescentes:** 600 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas.

- **Infecciones de la piel y estructuras de la piel:**

  - **Complicada:**

    - **En infantes y niños <12 años:** 10 mg/kg (dosis máxima: 600 mg) cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 10 a 14 días.

- ***Enterococcus faecium* resistente a vancomicina:**

    - **En infantes y niños ≤11 años:** 10 mg/kg (dosis máxima: 600 mg) cada ocho horas. El tratamiento debe continuarse por 14 a 28 días.

Ajuste de dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con daño renal; sin embargo, los dos metabolitos principales de linezolid podrían acumularse en pacientes con IR severa. La importancia clínica no se ha determinado.

Los pacientes en hemodiálisis deben recibir linezolid después de la sesión de diálisis.

- **En infantes y niños, con base en la dosis:**

    - **En infantes y niños <5 años:** 10 mg/kg por dosis, cada ocho horas.
    - **En niños de 5 a 11 años:** 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
    - **Hemodiálisis intermitente:** 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
    - **Diálisis peritoneal:** 10 mg/kg por dosis, cada 12 horas.

Dosis en daño hepático

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático de leve a moderado (Child Pugh clase A o B).

No hay dosis disponibles para pacientes con daño hepático severo.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al linezolid en el centro hospitalario.

El linezolid no está indicado para el tratamiento de infecciones gramnegativas. Es importante empezar de inmediato una terapia específica para gramnegativos si se documenta o se sospecha una bacteria gramnegativa.

- **Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluyendo casos con bacteriemia concurrente.**

- **Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas multidrogorresistente).**

- **Infecciones complicadas de piel y estructuras de piel, incluyendo infecciones del pie diabético causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*.**

- **Infecciones no complicadas de piel y estructuras de piel causada por *Staphylococcus aureus* (únicamente susceptible a meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.**

- **Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (abarcando cepas multidrogorresistentes), incluyendo casos de bacteriemia concurrente, así como por *Staphylococcus aureus* (únicamente cepas susceptibles a meticilina).**

Los pacientes tratados inicialmente con linezolid IV podrían ser cambiados al linezolid oral sin ajuste de la dosis.

Dosis usual vía oral e IV: 600 mg cada 12 horas.

Dosis vía oral e IV en indicaciones específicas

- **Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluyendo casos con bacteriemia concurrente:** 600 mg cada 12 horas, por 14 a 28 días.

- **Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:**

  - **Absceso cerebral, empiema subdural y absceso epidural:** 600 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas.

  - **Meningitis:** 600 mg cada 12 horas, por dos semanas.

  - **Osteomielitis:** 600 mg cada 12 horas, por un mínimo de ocho semanas (podría combinarse con rifampicina).

  - **Artritis séptica:** 600 mg cada 12 horas, por tres a cuatro semanas.

  - **Trombosis séptica del seno venoso dural o cavernoso:** 600 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas.

- **Neumonía:**

  - **Adquirida en la comunidad:**

    - **Incluye bacteriemia concurrente:** 600 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días.

    - **Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:** 600 mg cada 12 horas, por siete a 21 días.

  - **Neumonía a nivel hospitalario o asociada a centros de atención de salud:** 600 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días.

    - **Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:** 600 mg cada 12 horas, por siete a 21 días. Podría considerarse un curso de tratamiento de siete días en casos de neumonía asociada a la ventilación, que han demostrado una buena respuesta clínica.

- **Infecciones de piel y estructuras de la piel:**

  - **Complicadas:** 600 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días. En los pacientes diabéticos con infección en el pie, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas, dependiendo de la severidad de la infección y la respuesta a la terapia.

  - **No complicadas:**

    - **Vía oral:** 400 o 600 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días. En los pacientes diabéticos con infección en el pie, la duración inicial del tratamiento es de hasta cuatro semanas, dependiendo de la severidad de la infección y la respuesta a la terapia.

- **Infecciones de articulación prostética:**

  - ***Enterococcus spp.* (resistente o susceptible a penicilina):** 600 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas (valorar si se adiciona un aminoglucósido), seguido por un régimen supresivo con antibiótico oral.

  - **Estafilococo (resistente o sensible a la oxacilina):** 600 mg cada 12 horas, por dos a seis semanas, en combinación con rifampicina, seguido por un régimen supresivo con antibiótico oral.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste en la dosis. Los dos metabolitos primarios podrían acumularse en pacientes con daño renal, pero la significancia clínica es desconocida. Sopesar el riesgo de acumulación de metabolitos versus el beneficio de la terapia. Monitorear por eventos adversos hematopoyéticos (como leucopenia, anemia, trombocitopenia) y neuropáticos (como neuropatía periférica) cuando se administra por períodos prolongados.

En la hemodiálisis intermitente, administrar después de la hemodiálisis, el mismo día. Es dializable (un 30 %, aproximadamente, es removido durante una sesión de diálisis de tres horas). Si la administración del linezolid no se hace en forma inmediata después de la diálisis, se podría considerar la administración de una dosis suplementaria temprana en el curso del tratamiento, para mantener niveles arriba del MIC.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	5 horas	600 mg vía oral/IV cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	6 a 8 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 60	---	600 mg cada 12 horas (o 300 mg cada 12 horas en pacientes con VFG <60)
Dep cr 10 a 50	---	600 mg cada 12 horas (o 300 mg cada 12 horas en pacientes con VFG <60)
Dep cr <10	---	600 mg cada 12 horas (o 300 mg cada 12 horas en pacientes con VFG <60)
Hemodiálisis	---	600 mg cada 12 horas (dar una de la dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	600 mg cada 12 horas

Dosis en daño hepático

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático de leve a moderado (Child Pugh clase A o B). En daño hepático severo (Child Pugh clase C) su uso no ha sido evaluado en forma adecuada y no existen recomendaciones de dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes.

El linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma dicha medicación.

A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se debe administrar a pacientes con las siguientes condiciones clínicas subyacentes: hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo o estado confusional agudo.

Tampoco se debe administrar a pacientes en tratamiento concomitante con los siguientes medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, fármacos dopaminérgicos (p. ej. dopamina, dobutamina), medicamentos vasopresores (p. ej. epinefrina, norepinefrina), agonistas del receptor 5-HT1 de serotonina (triptanos), agentes simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), petidina o buspirona.

Los datos de los estudios en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento.

Alertas

Se ha reportado mielosupresión (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en pacientes que se encuentran recibiendo linezolid. En estos casos, los parámetros hematológicos han retornado a niveles de pretratamiento al suspender el linezolid.

Semanalmente se debe hacer un conteo sanguíneo completo en pacientes que están recibiendo linezolid, en particular en quienes lo reciben por dos o más semanas, en aquellos con una mielosupresión preexistente, en aquellos que están recibiendo drogas concomitantes que producen supresión de la médula ósea, o en aquellos con una infección crónica que han recibido una terapia antibiótica previa o concomitante. Debe considerarse la suspensión del tratamiento con linezolid en pacientes que desarrollan o tienen un empeoramiento de la mielosupresión.

El linezolid no está aprobado y no debe usarse para el tratamiento de infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas con el catéter o infecciones en el sitio del catéter.

Se han reportado casos de hipoglicemia sintomática en pacientes con diabetes mellitus que se encuentran recibiendo insulina o agentes hipoglicémicos mientras son tratados con linezolid o con un inhibidor MAO no selectivo reversible. Aunque no se ha establecido una relación causal entre el linezolid y la hipoglicemia, los pacientes diabéticos deben estar atentos ante posibles reacciones hipoglicémicas cuando son tratados con linezolid. Si se presenta una hipoglicemia, podría ser necesario reducir la dosis de insulina o del agente hipoglicémico oral, o suspender el agente hipoglicémico oral, la insulina o el linezolid.

Con el uso del linezolid se ha reportado también acidosis láctica. En los casos descritos los pacientes presentaron episodios repetidos de náusea y vómitos. Por tanto, quienes desarrollan náuseas y vómitos recurrentes, acidosis sin explicación o un nivel bajo de bicarbonato durante el tratamiento con linezolid, deben recibir una evaluación médica inmediata.

Por otra parte, se han reportado casos espontáneos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con linezolid en combinación con agentes serotoninérgicos, incluyendo antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Por ello, cuando el paciente esté en tratamiento con esos fármacos más linezolid, se debe observar por signos y síntomas del síndrome de serotonina, tales como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia e incoordinación. Si estos se presentan, el médico debe valorar la suspensión de uno o ambos medicamentos. Si se retira el agente serotoninérgico concomitante, se pueden observar síntomas de suspensión del agente serotoninérgico, por lo que es importante considerar los síntomas específicos asociados a su suspensión.

También se ha reportado neuropatía periférica y óptica en pacientes con linezolid, sobre todo en aquellos que lo reciben por más tiempo que la máxima duración recomendada, que es de 28 días. En casos de neuropatía óptica que progresó a pérdida de la visión, los pacientes fueron tratados por períodos extendidos más allá de la duración máxima recomendada. La visión borrosa ha sido reportada en algunos pacientes tratados con linezolid por menos de 28 días. Si los pacientes experimentan síntomas de daño visual, tales como cambios en la agudeza visual, cambios en el color de la visión, visión borrosa o defectos en el campo visual, se recomienda una pronta evaluación oftálmica.

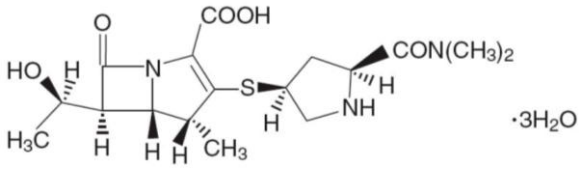
La función visual debe monitorearse en todos los pacientes que toman linezolid por períodos extendidos (≥3 meses) y en todos aquellos que reportan nuevos síntomas visuales, independientemente de la longitud de la terapia con linezolid. Si se presenta neuropatía periférica u óptica, debe sopesarse el uso continuado del linezolid contra los riesgos potenciales.

Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con linezolid. En algunos de estos casos había una historia de convulsiones o factores de riesgo por estas.

Debe advertirse a los pacientes no consumir grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina.

Meropenem

Meropenem anhidro 500 mg (como trihidrato de meropenem) con 100 mg o 104 mg de carbonato de sodio anhidro. Polvo para inyección. Frasco ampolla.



Mecanismo de acción

La actividad bactericida de meropenem es el resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. El meropenem penetra la pared celular de la mayoría de las bacterias gramnegativas y grampositivas, y se une a las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs). En particular, se une a las PBPs 2 y 4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa,* y a las PBPs 1, 2 y 4 de *Staphylococcus aureus*.

El meropenem es un carbapenemo betalactámico efectivo contra *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* (incluidos aislados productores de betalactamasa AmpC y productores de betalactamasas de espectro extendido de *Escherichia coli* y *Klebsiella species*), así como contra la mayoría de los anaerobios clínicamente relevantes, como *Bacteroides* productores de betalactamasa y *Prevotella*. Además, es activo contra estreptococos de los grupos A, B, C, G, F y viridans estreptococo, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* susceptibles a oxacilina/meticilina. Sin embargo, para infecciones causadas por estas bacterias grampositivas son más apropiados los antibióticos con un espectro más estrecho.

El meropenem tiene una actividad reducida contra el *Enterococcus faecalis*. No es efectivo contra MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina ni *Enterococcus faecium*.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

Se excreta en la leche materna. Se ha estimado que una dosis inferior al 0,25 % es improbable que produzca algún efecto adverso en el infante siendo amamantado.

Farmacocinética

El meropenem penetra en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluyendo tracto urinario, fluido peritoneal, hueso, bilis, pulmones, mucosa bronquial, tejido muscular, válvula cardíaca y LCR (en este último la penetración en neonatos e infantes ≤3 meses es del 70 %).

El V_d en neonatos e infantes ≤3 meses es de aproximadamente 0,47 L/kg; en niños es de 0,3 a 0,4 L/kg; y en adultos es de 15 a 20 L.

La unión a proteínas es del 2 %.

El meropenem se metaboliza a nivel hepático, mediante hidrólisis del enlace betalactámico, formando un anillo abierto inactivo.

La vida media de eliminación en neonatos e infantes ≤3 meses es de 1,6 a 3,8 horas; en infantes y niños de 3 meses a 2 años es de 1,5 horas; mientras que en niños de 2 a 12 años y en adultos es de una hora.

El tiempo para alcanzar el pico a nivel tisular es de una hora siguiente a la infusión IV, excepto en bilis, pulmones y músculo. En el LCR, con las meninges inflamadas, el pico se alcanza en 2 a 3 horas.

El meropenem se excreta principalmente a nivel urinario (un 70 % como droga sin cambio y un 28 % como metabolito inactivo). La excreción en heces es del 2 %.

La depuración en neonatos e infantes ≤3 meses es de 0,12 L/hora/kg y en infantes y niños es de 0,26 a 0,37 L/hora/kg.

Administración

El meropenem se administra vía IV directo lento o en infusión IV en adultos y en pediatría.

En pacientes pediátricos a partir de los tres meses de edad, en adolescentes y en adultos, el meropenem se administra vía inyección IV directa lentamente, en un período de tres a cinco minutos.

En el caso de la infusión IV intermitente, el meropenem, una vez reconstituido y diluido en una solución parenteral compatible como el suero fisiológico, se administra de la siguiente forma, según la edad:

- Infantes de un mes a menos de tres meses de edad: infusión IV a pasar en un período de 30 minutos.
- En infantes ≥3 meses de edad a un año, niños y adolescentes: infusión IV a pasar en un período de 15 a 30 minutos.

La potencia y dosis de la droga se expresa sobre la base anhidra.

Con el fin de minimizar el riesgo de convulsiones, no se debe exceder la dosis recomendada, en especial en personas con factores conocidos que predisponen a las convulsiones.

Los niños que pesan más de 50 kg deben recibir la dosis usualmente recomendada a los adultos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al meropenem en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos

A continuación, se presentan los esquemas de dosificación del meropenem en neonatos con infecciones no del SNC altamente susceptibles (MIC <4 µg/mL):

- **Esquema de acuerdo con el peso, vía IV:**
  - **Neonato pesa ≤2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 20 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 15 a 28 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 30 mg/kg cada ocho horas
  - **Neonato pesa >2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 15 a 60 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
- **Siguiente esquema vía infusión IV, a pasar en 30 minutos (extendida hasta los 90 días de edad):**
  - **Edad gestacional <32 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <14 días:** 20 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥14 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
  - **Edad gestacional ≥32 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <14 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥14 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
- **Siguiente esquema vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días (Sepsis)	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	12 horas
0 a 7 días (Meningitis*)	≤2 kg	40 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días (Sepsis)	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días (Meningitis*)	≤2 kg	40 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días (Sepsis)	>2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días (Meningitis*)	>2 kg	40 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días (Sepsis)	>2 kg	30 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días (Meningitis*)	>2 kg	40 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	---	40 mg/kg/dosis	8 horas

*Organismo resistente a carbapenemos con MIC 4-8 mg/L-

- **Infección intraabdominal complicada, vía infusión IV, a pasar en 30 minutos:**
  - **Edad gestacional <32 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <14 días:** 20 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥14 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
  - **Edad gestacional ≥32 semanas:**
    - **Edad posnatal (EPN) <14 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) ≥14 días:** 30 mg/kg cada ocho horas.
- **Meningitis (uno a tres meses edad), vía IV:** 40 mg/kg cada ocho horas. La duración depende del tipo de germen. Por ejemplo, en *N. meningitidis* y en *H. influenzae*: siete días; en *S. pneumoniae*: 10 a 14 días; en bacilos aerobios gramnegativos: por dos a tres semanas.

Dosis en edad ≥28 días: 60 mg/kg por 24 horas, divididos cada ocho horas.

En meningitis: 120 mg/kg por 24 horas, divididos cada ocho horas.

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:

- **Infantes ≥3 meses a un año, niños y adolescentes (≤50 kg):** 30 a 120 mg/kg por día, divididos cada ocho horas (dosis diaria máxima: 6 g).

- **Niños y adolescentes (>50 kg):** 1,5 a 6 g por día, divididos cada ocho horas (dosis diaria máxima: 6 g).

Indicaciones y dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles, vía IV:

- **Infecciones severas susceptibles (sin compromiso del SNC):** 20 mg/kg por dosis (dosis máxima: 1.000 mg), cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 3 g.

- **Fibrosis quística, exacerbación pulmonar:** 40 mg/kg por dosis (dosis máxima: 2.000 mg), cada ocho horas.

- **Tratamiento empírico en pacientes con fiebre/neutropenia:** 20 mg/kg por dosis (dosis máxima: 1.000 mg), cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 3 g.

- **Infección intraabdominal complicada, vía IV:**

Edad gestacional	Edad cronológica	Dosis	Intervalo
<32 semanas	Infantes (un mes a <3 meses)	20 mg/kg/dosis	8 horas
≥32 semanas	Infantes (un mes a <3 meses)	30 mg/kg/dosis	8 horas
	Infantes (≥3 meses), niños y adolescentes	20 mg/kg/dosis (Dosis máxima: 1.000 mg)	8 horas

- **Meningitis, vía IV:** 40 mg/kg (dosis máxima: 2.000 mg) cada ocho horas. La duración depende del tipo de germen. Por ejemplo, en *N. meningitidis* y en *H. influenzae*: siete días; en *S. pneumoniae*: 10 a 14 días; en bacilos aerobios gramnegativos: por dos a tres semanas.

- **Infecciones de piel complicadas en infantes (≥3 meses a un año), niños y adolescentes, vía IV:** 10 mg/kg (máximo 500 mg) cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 1,5 g.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En infantes y niños, con base a la dosis de 20 a 40 mg/kg cada ocho horas:**

  - **Depuración de creatinina >50 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min/1,73 m^2:** administrar 20 a 40 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/min/1,73 m^2:** administrar 10 a 20 mg/kg por dosis, cada 12 horas.

- **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** administrar 10 a 20 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
- **Hemodiálisis intermitente (el meropenem y su metabolito son rápidamente dializables):** 10 a 20 mg/kg cada 24 horas. En los días de diálisis, dar la dosis después de la hemodiálisis.
- **Diálisis peritoneal:** 10 a 20 mg/kg cada 24 horas.

Precauciones

Las convulsiones y otros efectos adversos del SNC se han reportado durante la terapia con meropenem, en especial en personas con desórdenes del SNC (como lesiones cerebrales e historia de convulsiones), meningitis bacteriana o compromiso de la función renal.

No exceder la dosis recomendada, sobre todo en personas con factores conocidos que predisponen a convulsiones.

La terapia anticonvulsiva debe mantenerse en aquellos pacientes con desórdenes convulsivos conocidos. En caso de presentarse temblores locales, mioclonías o convulsiones, evaluar neurológicamente al paciente, iniciar la terapia anticonvulsiva, si fuera necesario, y determinar si se disminuye la dosis de meropenem o si se descontinúa.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La potencia y dosis de la droga se expresa sobre la base anhidra.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al meropenem en el centro hospitalario.

- **Infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel** causadas por *Staphylococcus aureus* (productor y no productor de β-lactamasas, aislados susceptibles de meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococo grupo viridans, *Enterococcus faecalis* (excluyendo los aislados resistentes a vancomicina), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis* y especies de *Peptostreptococcus*.

- **Infecciones intraabdominales (tratamiento de apendicitis complicada y peritonitis)** causadas por estreptococo grupo viridans, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* y especies de *Peptostreptococcus*.

- **Infecciones por *Burkholderia pseudomallei*.**

- **Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad), infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones ginecológicas (excluyendo clamidia), septicemia y meningitis bacteriana causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*.**

Rango de dosis usual vía IV: 1,5 a 6 g por día, dividida cada ocho horas.

En caso de administración en infusión IV extendida (mezclada con suero fisiológico a una concentración de 20 mg/mL a temperatura ambiente en tres horas), administrar 500 mg a 2 g, a pasar en un período de tres horas, cada ocho horas.

Dosis en indicaciones específicas, vía IV

- **Infecciones por *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis):** 1 g cada ocho horas.

- **Infecciones sanguíneas relacionadas al catéter:** 1 g cada ocho horas.
- **Colangitis, infecciones intraabdominales complicadas:** 1 g cada ocho horas, por siete días. No se recomienda en infecciones intraabdominales de leves a moderadas adquiridas en la comunidad, debido al riesgo de toxicidad y al desarrollo de organismos resistentes.
- **Neutropenia febril:** 1 g cada ocho horas.
- **Fibrosis quística, exacerbación pulmonar:** 40 mg/kg (máximo 2 g) cada ocho horas.
- **Enfermedad inflamatoria pélvica y ginecológica:** 500 mg cada ocho horas.
- **Meningitis (la duración depende del patógeno):**
  - ***N. meningitidis*:** 2 g cada ocho horas, por siete días.
  - ***H. influenzae*:** 2 g cada ocho horas, por siete días.
  - ***S. pneumoniae*:** 2 g cada ocho horas, por 10 a 14 días.
  - **Bacilos gramnegativos aerobios:** 2 g cada ocho horas, por 21 días.
  - **Listeria monocytogenes:** 2 g cada ocho horas, por 21 días.
- **Neumonía:**
  - **Adquirida en la comunidad:** 500 mg a 1 g cada ocho horas.
  - **Nosocomial o asociada al ventilador o asociada a centros de atención de salud:** 1 g cada ocho horas.
- **Infección en la prótesis de una articulación por *Pseudomonas aeruginosa*:** 1 g cada ocho horas, por cuatro a seis semanas (considerar la adición de un aminoglucósido).
- **Septicemia:** 1 g cada ocho horas.
- **Infecciones de piel y estructuras de piel complicadas:**
  - **Complicada (con sospecha o confirmación por *Pseudomonas aeruginosa*):** 1 g cada ocho horas.
  - **Complicada (sin sospecha por *Pseudomonas aeruginosa*):** 500 mg cada ocho horas. En el pie diabético: 1 g cada ocho horas.
  - **No complicada:** 500 mg cada ocho horas.
- **Infecciones complicadas del tracto urinario:** 500 mg a 1 g cada ocho horas.
- **Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos:** 1 g cada ocho horas, en combinación con un antibiótico efectivo contra MRSA (por ejemplo, vancomicina, linezolid) para terapia empírica de infección polimicrobiana. Continuar hasta que no se requieran debridaciones adicionales, el paciente ha mejorado clínicamente y está afebril por 48 a 72 horas.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina de 26 a 50 mL/minuto:** dosis normal cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina de 10 a 25 mL/minuto:** el 50 % de la dosis normal cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** el 50 % de la dosis normal cada 24 horas.

Alternativamente:

- **VFG 10-50 mL/minuto:** dosis normal cada 12 horas.
- **VFG <10 mL/minuto:** dosis normal cada 24 horas.
- **Hemodiálisis intermitente:** administrar después de la hemodiálisis, en los días de diálisis. El meropenem y su metabolito son fácilmente dializables: 500 mg cada 24 horas.

  Nota: es dependiente de la dosis, considerando sesiones completas y asumiendo tres veces por semana.
- **Diálisis peritoneal:** administrar la dosis recomendada (con base a la indicación) cada 24 horas.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1 hora	1 g IV cada 8 horas
Enfermedad renal terminal	10 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	1 g cada 8 horas
Dep cr 25 a 50	---	1 g cada 12 horas
Dep cr 10 a 25	---	0,5 g cada 12 horas
Dep cr <10	---	0,5 g cada 24 horas
Hemodiálisis	---	0,5 g cada 24 horas (dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	0,5 g cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

Las convulsiones y otros efectos adversos del SNC se han reportado durante la terapia con meropenem, en especial en personas con desórdenes del SNC (como lesiones cerebrales e historia de convulsiones), meningitis bacteriana o compromiso de la función renal.

No exceder la dosis recomendada, sobre todo en personas con factores conocidos que predisponen a convulsiones.

La terapia anticonvulsiva debe mantenerse en aquellos pacientes con desórdenes convulsivos conocidos. En caso de presentarse temblores locales, mioclonías o convulsiones, evaluar neurológicamente al paciente, iniciar la terapia anticonvulsiva, si fuera necesario, y determinar si se disminuye la dosis de meropenem o si se descontinúa.

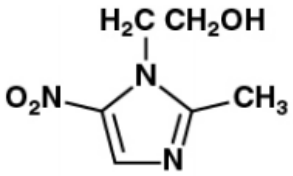
Metronidazol

Metronidazol 500 mg. Solución estéril para inyección. Bolsa de PVC o de polietileno atóxico con 100 mL (5 mg/mL) o frasco ampolla de vidrio o de polietileno atóxico con 100 mL (5 mg/mL).

Es una solución isoosmótica tamponada. Contiene 790 mg de cloruro de sodio, 47,6 mg de fosfato sódico dibásico secado y 22,9 mg de ácido cítrico anhidro. Tiene una osmolaridad de 310 mOsm/L y un pH de 4,5 a 7,0. Contiene 14 mEq de sodio.

Metronidazol 500 mg. Tableta.

Metronidazol base 125 mg/5 mL (como metronidazol benzoilo). Suspensión oral con sabor agradable. Envase con 120 mL.



Mecanismo de acción

El metronidazol es un nitroimidazol. Su mecanismo preciso de acción no es del todo claro. Sin embargo, se sabe que ejerce sus efectos antibacterianos en un medio ambiente anaeróbico contra la mayoría de los anaerobios obligados. El metronidazol ingresa a las bacterias por difusión pasiva y en el citoplasma de las bacterias anaerobias susceptibles se reduce mediante proteínas de transporte de electrones intracelular, como la ferredoxina. Este proceso transfiere un electrón al grupo nitro del metronidazol, generando un radical libre nitroso de corta vida. Esta alteración de la molécula de metronidazol crea y mantiene un gradiente de concentración, que promueve el transporte intracelular de la droga. La forma reducida del metronidazol y los radicales libres pueden interactuar con el ADN, provocando la inhibición de la síntesis del ADN y la degradación de las cadenas, lo que finalmente conduce a la muerte de la bacteria.

Farmacodinamia

Actividad *in vitro* y en infecciones clínicas:

Bacterias anaerobias grampositivas:

- *Clostridium species.*
- *Eubacterium species.*
- *Peptococcus species.*
- *Peptostreptococcus species.*

Bacterias anaerobias gramnegativas:

- *Bacteroides fragilis grupo (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus).*
- *Fusobacterium species.*
- *Bacteroides fragilis grupo (B. caccae, B. uniformis).*
- *Prevotella species (P. bivia, P. buccae, P. disiens).*

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

El metronidazol y su metabolito activo hidroxil están presentes en la leche materna a concentraciones similares a las concentraciones plasmáticas en la madre.

Farmacocinética

La disposición del metronidazol en el cuerpo es similar tras la dosis oral e intravenosa.

Siguiente a la administración oral, el metronidazol es bien absorbido, con concentraciones plasmáticas pico de una a dos horas después de la administración.

En pacientes tratados con metronidazol IV usando una dosis de carga de 15 mg/kg, seguida más tarde de 7,5 mg/kg cada seis horas, las concentraciones plasmáticas promedio pico en estado estacionario (Cmáx) y las concentraciones en el valle (Cmin) fueron de 25 µg/mL y 18 µg/mL, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de metronidazol son proporcionales a la dosis administrada, tanto por vía oral como IV.

Una infusión IV de ocho horas de 100 mg a 4 g de metronidazol en sujetos sanos mostró una relación lineal entre la dosis y la concentración pico plasmática.

En el plasma predomina el metronidazol, con presencia reducida de metabolitos. Menos del 20 % del metronidazol circulando se une a las proteínas plasmáticas.

El metronidazol aparece en el LCR, la saliva y la leche materna en concentraciones similares a las encontradas en el plasma.

Tras una dosis única de metronidazol de 500 mg, cuatro sujetos sometidos a endoscopía gastrointestinal tuvieron concentraciones pico en el jugo gástrico de 5 a 6 µg/mL una hora después de la administración.

En pacientes recibiendo metronidazol IV, la remoción continua de las secreciones gástricas por aspiración nasogástrica podría eliminar cantidades significativas del fármaco en el aspirado, conllevando a una reducción en los niveles séricos.

Los metabolitos del metronidazol se forman primariamente por oxidación de la cadena lateral [1-(ß hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-acético], así como por conjugación con glucurónido. Tanto el compuesto original como el metabolito hidroxil poseen actividad antimicrobiana *in vitro*.

La principal ruta de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es la vía urinaria (60 a 80 % de la dosis), con aproximadamente el 20 % de la cantidad excretada apareciendo como metronidazol no cambiado. La depuración renal de metronidazol es aproximadamente de 10 mL/min/1,73 m^2. La excreción en heces corresponde al 6-15 % de la dosis.

La vida media de eliminación promedio en sujetos sanos es de ocho horas.

Administración

El metronidazol se administra por vía oral y por infusión IV intermitente.

El metronidazol por vía oral se toma con el estómago vacío. En caso de tener molestias GI, tomar con alimento. Evitar las bebidas o drogas que contengan alcohol.

Por infusión IV intermitente este se pasa en un período de una hora o a una velocidad de administración de 5 mg por minuto.

El metronidazol no debe mezclarse con ninguna droga, por lo que debe suspenderse, si fuese posible, otra infusión IV mientras el medicamento se está infusionando.

La inyección de metronidazol (5 mg/mL, bolsa con 100 mL) no necesita diluirse o neutralizarse previo a la administración IV.

En el caso de la presentación de 500 mg de metronidazol en ampollas de 10 mL, este debe ser diluido a una concentración de 5 mg/mL, en suero glucosado al 5 % o suero fisiológico, y nunca exceder de 8 mg/mL. No requiere ser neutralizada.

Para el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaerobias, la droga se aplica en infusión IV, usualmente pasada en una hora. Cuando se usa profilácticamente, se recomienda pasar la infusión IV en un período de 30 a 60 minutos.

Evitar el contacto de la solución inyectable de metronidazol con equipo que contenga aluminio.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al metronidazol en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

El metronidazol está indicado en el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

El metronidazol inyección es efectivo en infecciones por *Bacteroides fragilis* resistente a la clindamicina, al cloranfenicol y a la penicilina.

- Infecciones intraabdominales, incluida la peritonitis, los abscesos intraabdominales y los abscesos hepáticos, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium species*, *Eubacterium species*, *Peptococcus species* y *Peptostreptococcus species*.

- Infecciones de la piel causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species.*

- Infecciones ginecológicas, incluida la endometritis, la endomiometritis, los abscesos del tubo-ovario y la infección posquirúrgica vaginal, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species*.

- Septicemia bacteriana causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis* y *Clostridium species*.

- Infecciones de hueso y articulaciones, como terapia adyuvante, causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Infecciones del sistema nervioso central, incluida la meningitis y el absceso cerebral, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluida la neumonía, los abscesos pulmonares y el empiema, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Endocarditis causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Tricomoniasis sintomática por *T. vaginalis* en mujeres y hombres cuando la presencia de la tricomona ha sido confirmada por adecuados procedimientos de laboratorio (frotis húmedo y/o cultivos).

- Tricomoniasis asintomática por *T. vaginalis* en mujeres cuando la tricomona está asociada con endocervicitis, cervicitis o erosión cervical. La presencia de la tricomona puede interferir con una evaluación exacta de los frotis citológicos anormales. Después de la erradicación del parásito, debe realizarse un frotis adicional.

- Parejas sexuales asintomáticas de pacientes con infección por *T. vaginalis,* cuando se ha confirmado la presencia de la tricomona. La pareja debe ser tratada de forma simultánea, con el fin de prevenir la reinfección, dado que se trata de una enfermedad venérea.

  En el caso de un hombre asintomático con un cultivo negativo o sin un cultivo, se puede tomar la decisión de darle tratamiento cuando hay evidencia de que la mujer puede volverse a reinfectar si su pareja sexual no es tratada. En ese contexto, se debe considerar que un resultado negativo en frotis o cultivo no descarta la infección en la pareja asintomática.

  En casos de reinfección, la pareja sexual debe ser tratada con metronidazol.

- Amebiasis intestinal aguda (disentería amébica) y abscesos hepáticos amébicos. El tratamiento con metronidazol no obvia la necesidad de aspiración o drenaje de pus.

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación del metronidazol ~~vía oral e IV~~ en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Siguiente esquema vía IV:**

Edad posmenstrual	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
24 a <34 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 12 horas
34 a 40 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 8 horas
>40 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 6 horas o 10 mg/kg/dosis cada 8 horas

- **Siguiente esquema vía IV:**

Edad posmenstrual	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
24 a 25 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 24 horas
26 a 27 semanas	15 mg/kg	10 mg/kg/dosis cada 24 horas
28 a 33 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 12 horas
34 a 40 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 8 horas
>40 semanas	15 mg/kg	7,5 mg/kg/dosis cada 6 horas

- **Siguiente esquema vía IV, vía oral:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	7,5 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	7,5 mg/kg/dosis	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	7,5 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	10 mg/kg/dosis	8 horas
20 a 60 días	---	10 mg/kg/dosis	8 horas

**Dosis de carga: 15 mg/kg.

- **Siguiente esquema vía IV, vía oral:**
  - **Neonatos con edad <7 días:**
    - **Pesan <1.200 g:** 7,5 mg/kg cada 48 horas.
    - **Pesan entre 1.200 y 2.000 g:** 7,5 mg/kg cada 24 horas.
    - **Pesan ≥2.000 g:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.
  - **Neonatos con edad ≥7 días:**
    - **Pesan <1.200 g:** 7,5 mg/kg cada 24 horas.
    - **Pesan entre 1.200 y 2.000 g:** 7,5 mg/kg cada 12 horas.
    - **Pesan ≥2.000 g:** 15 mg/kg cada 12 horas.

Dosis en edad ≤28 días:

- **Vía oral:** 30 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis horas.
- **Vía IV:** 22,5 a 40 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

Indicaciones y dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles

- **Dosis vía oral:** 30 a 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 2.250 mg.
- **Dosis vía IV:** 22,5 a 40 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 1.500 mg.
- **Amebiasis en infantes, niños y adolescentes:** para el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda o enfermedad extraintestinal causada por *Entamoeba histolytica*, el metronidazol se administra vía oral. Para el tratamiento de la amebiasis intestinal de leve a moderada, enfermedad intestinal severa o enfermedad extraintestinal (incluyendo el absceso hepático amébico), la dosis usual oral del metronidazol en infantes y niños es de 35 a 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por siete a 10 días. Dosis diaria máxima: 2.250 mg.
- **Apendicitis perforada (dosis una vez al día) en niños y adolescentes, vía IV:** 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, en combinación con otro antibiótico. Dosis diaria máxima: 1.500 mg.
- **Balantidiasis (parásito *Balantidium coli)* en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 35 a 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por cinco días. Dosis máxima diaria: 2.550 mg.
- **Infección en el sitio de salida o en el interior con el uso del catéter (diálisis peritoneal) en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis máxima diaria: 1.500 mg.
- ***Clostridium difficile* asociado con diarrea y colitis en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 30 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por siete a 14 días. Dosis diaria máxima: 2.000 mg.
- **Infecciones por *Dientamoeba fragilis* en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 35 a 50 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por 10 días. Dosis diaria máxima: 2.550 mg.
- **Giardiasis en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 15 a 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por cinco a siete días. Dosis diaria máxima: 750 mg.
- **Infección por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes, vía oral:** 20 mg/kg por día, divididos dos veces al día, por 10 a 14 días, en combinación con amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones con o sin claritromicina. Dosis diaria máxima: 1.000 mg.
- **Enfermedad intestinal inflamatoria:**
  - **Enfermedad de Crohn, inducción de la enfermedad perianal en niños >12 meses de edad y adolescentes, vía oral:** 7,5 mg/kg cada ocho horas, por seis semanas, con o sin otro antibiótico, como ciprofloxacino. Dosis máxima diaria: 1.500 mg.
  - **Colitis ulcerativa, reservoritis o pouchitis persistente en niños >12 meses de edad y adolescentes, vía oral:** 20 a 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por 14 días, con o sin otro antibiótico, como ciprofloxacino. Dosis diaria máxima: 1.500 mg.

- **Infección intraabdominal en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 30 a 40 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, como parte de una terapia combinada. Dosis diaria máxima: 1.500 mg.

- **Tétano (infección por *Clostridium tetani*) en infantes, niños y adolescentes, vía oral, vía IV:** 30 mg/kg por día, divididos cada seis horas, por 10 a 14 días. Dosis diaria máxima: 4.000 mg.

- **Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis)*, vía oral:** en niñas con tricomoniasis que pesen:

  - **<45 kg:** 15 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por siete días. Dosis diaria máxima: 2.000 mg.

  - **≥45 kg y adolescentes:** 2.000 mg como dosis única.

- **Profilaxis en víctimas por asalto sexual, vía oral:** se indica en niñas preadolescentes el uso de metronidazol oral para la prevención de la tricomoniasis y la vaginosis bacteriana, en combinación con otro antibiótico, como azitromicina y ceftriaxona.

  - **<45 kg:** 15 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, por siete días. Dosis diaria máxima: 2.000 mg.

  - **≥45 kg:** 2.000 mg como dosis única.

- **Vaginosis bacteriana, vía oral:** en niñas en la prepubertad y adolescentes:

  - **<45 kg:** 15 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por siete días. Dosis diaria máxima: 2.000 mg.

  - **≥45 kg:** 500 mg dos veces al día, por siete días.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica en adolescentes, vía oral:** 500 mg dos veces al día, como parte de una terapia combinada. Dosis diaria máxima: 1 g.

Ajuste de dosis en daño renal

En infantes y niños:

- **En daño renal leve, moderado o severo:** no suele requerirse un ajuste en la dosis. Sin embargo, se reporta un ajuste tomando como base la dosis de 15 a 30 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas:

  - **Depuración de creatinina ≥10 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/min/1,73 m^2:** administrar 4 mg/kg por dosis, cada seis horas.
  - **Hemodiálisis intermitente extensivamente removida por hemodiálisis:** 4 mg/kg cada seis horas.
  - **Diálisis peritoneal (extensivamente removido por diálisis peritoneal):** 4 mg/kg cada seis horas.

Ajuste de dosis en daño hepático

Disminuir la dosis entre 50 y 67 %.

Utilizar con precaución en pacientes con encefalopatía hepática. En encefalopatía hepática severa los pacientes metabolizan el metronidazol lentamente, con su resultante acumulación. Esto podría causar exacerbación de los efectos adversos del SNC.

Los pacientes con daño hepático también metabolizan el metronidazol lentamente, lo cual conlleva a una acumulación del fármaco y a un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Reducir la dosis de la inyección de metronidazol en 50 % en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C).

En pacientes con daño hepático de leve a moderado no se requiere un ajuste de la dosis; sin embargo, se recomienda un monitoreo, por posibles eventos adversos asociados al metronidazol.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al metronidazol en el centro hospitalario.

La inyección de metronidazol está indicada en el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaeróbicas susceptibles.

Procedimientos quirúrgicos indicados deben realizarse en conjunto con el metronidazol inyectable.

En el tratamiento de la infección aeróbica en infecciones con mezcla de bacterias aeróbicas y anaeróbicas, debe utilizarse un antibiótico apropiado, en adición a la inyección de metronidazol.

La inyección de metronidazol es efectiva en infecciones por *Bacteroides fragilis* resistente a la penicilina, a la clindamicina y al cloranfenicol.

- Infecciones intraabdominales, incluida la peritonitis, los abscesos intraabdominales y los abscesos hepáticos, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium species*, *Eubacterium species*, *Peptococcus species* y *Peptostreptococcus species*.

- Infecciones de la piel causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species.*

- Infecciones ginecológicas, incluida la endometritis, la endomiometritis, los abscesos del tubo-ovario y la infección posquirúrgica vaginal, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species*.

- Septicemia bacteriana causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis* y *Clostridium species*.

- Infecciones de hueso y articulaciones, como terapia adyuvante, causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Infecciones del sistema nervioso central, incluida la meningitis y el absceso cerebral, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluida la neumonía, los abscesos pulmonares y el empiema, causadas por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Endocarditis causada por *Bacteroides species* incluyendo al grupo *B. fragilis*.

- Profilaxis: la administración profiláctica del metronidazol inyectable preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoriamente podría reducir la incidencia de infección postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía electiva colorrectal, la cual se clasifica como contaminada o potencialmente contaminada. El uso profiláctico del metronidazol inyectable debe suspenderse dentro de las 12 horas posteriores a la cirugía. Si hay signos de infección, deben obtenerse los especímenes para cultivos, para la identificación del organismo(s) causante(s), así como para brindar una terapia apropiada.

No administrar el metronidazol como dosis únicas en el adulto mayor, ya que estas no se han establecido.

Para efecto de dosis en el adulto mayor, referirse a la dosis en el adulto.

Dosis en indicaciones específicas

- **Infección intraabdominal, peritonitis, colangitis o abscesos, vía oral, vía IV:** 500 mg cada seis horas. No exceder la dosis de 4 g por día. Podría administrarse una dosis inicial IV de carga de 1 g. Alternativamente:
    - **En diverticulitis aguda, tratamiento ambulatorio, vía oral:** 500 mg cada seis horas o cada ocho horas. Usar en combinación con una fluoroquinolona (como el ciprofloxacino) o trimetoprima-sulfametoxazol.
- **Infección intraabdominal, complicada, adquirida en la comunidad, leve a moderada (en combinación con una cefalosporina o una fluoroquinolona), vía IV:** 500 mg cada ocho o cada 12 horas o 1.500 mg cada 24 horas, por cuatro a siete días.
- **Amebiasis (disenteria aguda), vía oral:** 500 a 750 mg cada ocho horas, por cinco a 10 días.
- **Absceso hepático amébico, vía oral:** 500 a 750 mg cada ocho horas, por cinco a 10 días.
- **Diarrea por *Clostridium difficile* asociado al antibiótico (se recomienda valorar cambiar el tratamiento a vancomicina oral si el paciente no muestra una respuesta clínica clara después de cinco a siete días de tratamiento con metronidazol):**
    - **Infección de leve a moderada, vía oral:** 500 mg cada ocho horas, por 10 a 14 días.
    - **Infección complicada severa (sin distensión abdominal), vía IV:** 500 mg cada ocho horas, con vancomicina oral, por 10 a 14 días.
    - **Infección complicada severa (con distensión abdominal y/o con íleo y/o con colitis tóxica), vía IV:** 500 mg cada ocho horas, con vancomicina oral o rectal, por 10 a 14 días.
- **Enfermedad de Crohn, vía IV:** 10 a 20 mg/kg por día. Reservar el metronidazol para enfermedad de leve a moderada en pacientes que no responden a sulfasalazina y/o que tienen un compromiso de colon (por ejemplo, íleo colitis y colitis).
- **Infecciones por *Dientamoeba fragilis*, vía oral:** 500 a 750 mg cada ocho horas, por 10 días.
- **Giardiasis, vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por cinco a siete días.
- **Enfermedad de úlcera péptica, erradicación de *Helicobacter pylori*, vía oral:**
    - **Régimen triple con claritromicina:** 500 mg de metronidazol cada ocho horas, en combinación con 500 mg de claritromicina cada 12 horas y una dosis estándar o dosis doble de un inhibidor de bomba de protones dos veces al día. Continuar el régimen por 14 días.
    - **Régimen cuádruple con bismuto:** 500 mg de metronidazol cada ocho o cada seis horas, en combinación con 300 mg de subsalicilato de bismuto, 500 mg de tetraciclina cada seis horas y un inhibidor de bomba de protones.
    - **Régimen concomitante:** 500 mg de metronidazol cada 12 horas, en combinación con 500 mg de claritromicina cada 12 horas, 1 g de amoxicilina cada 12 horas, más un inhibidor de bomba de protones dos veces al día, por 10 a 14 días.

- **Vaginosis bacteriana o vaginitis debida a *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, vía oral:** 500 mg cada 12 horas, por siete días.

- **Enfermedad inflamatoria pélvica, vía oral:**

  - **Leve a moderada, severa:** 500 mg cada 12 horas, por 14 días (en combinación con ceftriaxona y doxiciclina).

  - **Con absceso tubo-ovárico:** 500 mg cada 12 horas, para completar al menos 14 días de terapia (en combinación con doxiciclina siguiente al régimen de terapia parenteral).

- **Tratamiento de periodontitis (como monoterapia o combinada) asociada con *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, vía oral:** 250 a 500 mg cada ocho horas, por ocho a 10 días, en adición a procedimiento odontológico.

- **Tricomoniasis (caso indizado y pareja sexual), vía oral:** 250 mg cada ocho horas, por siete días, o 1 g dos veces al día por dos dosis (en el mismo día) o 2 g como dosis única.

  - **O alternativamente, vía oral:** 2 g como dosis única (régimen preferido) o 500 mg dos veces al día, por siete días.

- **Uretritis no gonocócica (uretritis recurrente o persistente en hombres que tienen sexo con mujeres y sobre todo cuando hay prevalencia de *Tricomonas vaginalis*), vía oral:** 2 g como dosis única, con azitromicina.

- **Profilaxis quirúrgica (colorrectal):**

  - **Vía IV:** 15 mg/kg una hora antes de la incisión quirúrgica, seguida por 7,5 mg/kg seis y 12 horas después de la dosis inicial.

  - **Esquema alternativo:**

    - **Vía IV:** 500 mg dentro de los 60 minutos previos a la incisión quirúrgica, en combinación con otros antibióticos.

    - **Vía oral (únicamente para profilaxis quirúrgica colorrectal):** 1 g cada tres a cada cuatro horas, por tres dosis, iniciando después de la preparación intestinal mecánica la tarde y noche antes del procedimiento, con o sin antibióticos orales adicionales y con un régimen profiláctico apropiado con un antibiótico IV.

- **Balantidiasis, vía oral, vía IV:** 750 mg cada ocho horas, por cinco o más días.

- **Profilaxis contra enfermedad de transmisión sexual siguiente a asalto sexual, vía oral:** 2 g como dosis única, en combinación con ceftriaxona y azitromicina.

- **Infecciones necrotizantes de piel y de tejidos blandos, vía IV:** 500 mg cada seis horas, en combinación con otro antibiótico. Continuar hasta que la debridación adicional ya no sea necesaria, el paciente ha mejorado clínicamente y se encuentra afebril por 48 a 72 horas.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto (no en diálisis):** para reducir el riesgo de acumulación en pacientes que reciben dosis múltiples, se recomienda considerar una disminución de la dosis en un 50 % o administrar la dosis normal cada 12 horas. La reducción de la dosis no es necesaria en cursos cortos de terapia.

- **Hemodiálisis intermitente (administrar después de la hemodiálisis, en los días en que esta se realiza, asumiendo sesiones completas tres veces por semana) (es dializable en un 50 a 100 %):** 500 mg cada ocho a cada 12 horas. El régimen de dosificación es totalmente dependiente de la indicación clínica.

- **Diálisis peritoneal:** para reducir el riesgo de acumulación en pacientes que reciben dosis múltiples, se recomienda considerar una disminución de la dosis en un 50 % o administrar la dosis normal cada 12 horas. La reducción de la dosis no es necesaria en cursos cortos de terapia.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	6 a 14 horas	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 6 horas
Enfermedad renal terminal	7 a 21 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 6 horas
Dep cr 10 a 50	---	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 6 horas
Dep cr <10	---	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 12 horas
Hemodiálisis	---	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 12 horas (dar una de la dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	7,5 mg/kg vía oral/IV cada 12 horas

Ajuste de dosis en daño hepático

- **Daño de leve a moderado (Child-Pugh A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis; sin embargo, se debe usar con precaución.

- **Daño severo (Child-Pugh C):**

  - **Amebiasis:** 375 mg tres veces al día, por cinco a 10 días.
  - **Tricomoniasis:** 375 mg una vez al día, por siete días.
  - **Vía oral, inyectable:** reducir la dosis en un 50 %.

Precauciones y contraindicaciones

El metronidazol debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades del SNC, ya que su uso se ha asociado con disturbios neurológicos severos, incluyendo encefalopatía, síntomas cerebelares, convulsiones, neuropatía periférica, neuropatía óptica y meningitis aséptica. La encefalopatía podría manifestarse como confusión o nivel disminuido de conciencia y suele relacionarse con lesiones amplias en la RM del cerebro. La toxicidad cerebelar, por su parte, podría manifestarse como ataxia, mareos,

disartria, nistagmos y movimientos oculares sacádicos. Esta toxicidad podría presentarse de manera concurrente con la encefalopatía, la neuropatía periférica o las convulsiones. En general, los síntomas y lesiones del SNC son reversibles en días a semanas con la descontinuación del metronidazol inyectable. En el caso de la neuropatía periférica, usualmente simétrica y principalmente de tipo sensorio, caracterizada por entumecimiento o parestesia de una extremidad, los síntomas podrían prolongarse posterior a la suspensión del metronidazol. Por otro lado, la meningitis aséptica, que podría presentarse unas horas después de haberse administrado el metronidazol inyectable, suele resolverse tras suspender el tratamiento con el metronidazol.

El metronidazol debe usarse con precaución y a dosis reducida en pacientes con daño hepático severo. Existe riesgo de hepatoxicidad y muerte en pacientes con el síndrome de Cockayne de insuficiencia hepática aguda/hepatoxicidad severa, incluyendo casos con un resultado fatal, con inicio muy rápido tras comenzar el tratamiento. Por lo tanto, en esta población, el metronidazol debe utilizarse evaluando el beneficio/riesgo si no hay otro tratamiento alternativo. Suspender el metronidazol si se presenta elevación en la función hepática y monitorear las pruebas de función hepática hasta que los valores basales sean alcanzados.

La administración concomitante de disulfiram con metronidazol por vía oral se ha asociado con reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos. No administrar metronidazol a pacientes que han tomado disulfiram en las últimas dos semanas.

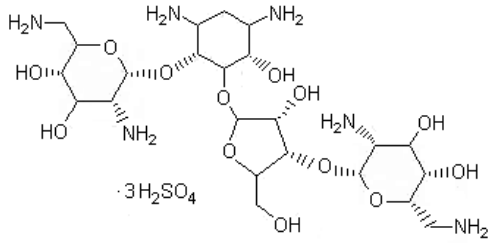
Evitar el uso concomitante de bebidas que contengan alcohol y metronidazol. El uso del metronidazol oral se asocia con una reacción parecida a disulfiram al alcohol, incluyendo calambres abdominales, náuseas, vómitos, cefalea y rubor. Descontinuar el consumo de alcohol o productos que contengan propilenglicol durante y por los menos tres días después del tratamiento con metronidazol.

El uso del metronidazol oral e IV podría conllevar a la aparición de candidiasis oral, vaginal o intestinal.

Neomicina

Neomicina base 250 mg o 350 mg (como sulfato de neomicina). Tableta o cápsula.

350 mg de neomicina es aproximadamente equivalente a 500 mg de sulfato de neomicina.
250 mg de neomicina es aproximadamente equivalente a 357 mg de sulfato de neomicina.
87,5 mg de neomicina es aproximadamente equivalente a 125 mg de sulfato de neomicina.



Mecanismo de acción

El sulfato de neomicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, con acción bactericida por inhibición de la síntesis proteica. Es activo contra muchos tipos de bacterias gramnegativas y contra *Staphylococcus aureus*; sin embargo, no presenta actividad contra *Pseudomonas spp*. Atraviesa la membrana celular bacteriana mediante transporte activo, se une a un receptor proteico específico en la

subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el complejo de iniciación entre el ARNm y la subunidad 30S, inhibiendo de esa forma la síntesis proteica. Esto provoca la lectura incorrecta del ADN, lo que conlleva a la producción de proteínas no funcionales, con la posterior separación de los polirribosomas y la pérdida de capacidad de sintetizar proteínas.

Los aminoglucósidos son bactericidas, mientras que la mayoría de los demás antibióticos que interfieren con la síntesis de proteínas son bacteriostáticos.

Embarazo: categoría D.

Lactancia materna

Se desconoce si la neomicina se excreta en la leche materna. Debido a su potencial por reacciones adversas serias en el infante siendo amamantado, se recomienda valorar si se suspende la lactancia materna o la neomicina, tomando en cuenta la importancia del tratamiento que debe recibir la madre.

La neomicina pertenece a la clase de aminoglucósidos que se espera sean pobremente distribuidos en la leche materna, limitando su exposición sistémica al infante amamantado.

En general, podría presentarse modificación de la flora intestinal con la exposición al antibiótico.

Farmacocinética

Absorción oral y percutánea: pobre (3 %).

Distribución: 97 % de una dosis oral administrada permanece en el tracto GI. La neomicina absorbida se distribuye a los tejidos y se concentra en la corteza renal. Con dosis repetidas, la acumulación se presenta además en el oído interno.

Unión a proteínas: 0 % a 30 %.

Tiempo para alcanzar la concentración sérica pico: una a cuatro horas.

Excreción: en heces (97 % de una dosis oral como droga no cambiada) y en orina (30 a 50 % de la droga absorbida como droga no cambiada).

Administración

El sulfato de neomicina se administra vía oral.

La neomicina es pobremente absorbida en el tracto GI, lo que equivale a un 3 % de la dosis. El 97 % de la dosis oral es excretada sin cambio en las heces.

Indicaciones y dosis en pediatría

Con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad, debe utilizarse la dosis más baja posible y por la menor duración de tiempo (siempre que sea efectiva). No se recomienda el tratamiento con una duración mayor a dos semanas. Si el tratamiento se prolonga, se debe hacer un monitoreo de las concentraciones séricas de neomicina, para vigilar que estas no sean potencialmente tóxicas. Los beneficios que la droga le da al paciente deben pesarse contra los riesgos de nefrotoxicidad, ototoxicidad permanente y bloqueo neuromuscular.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de la neomicina oral en menores de 18 años. Los fabricantes señalan que, si el uso de la neomicina se considera necesario en este grupo de edad, la droga debe utilizarse con precaución y la duración de la terapia no debe exceder de tres semanas.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la neomicina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

La dosis se expresa como sulfato de neomicina.

Indicaciones y dosis oral en neonatos a pretérmino (>1,2 kg) y a término:

- **Erradicación bacteriana entérica (incluyendo la flora intestinal):** 50 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis horas. La absorción de la neomicina en el tracto gastrointestinal podría ocurrir en particular con una duración prolongada del tratamiento. No usar por más de dos semanas.

Indicaciones y dosis vía oral en infantes, niños y adolescentes

- **Encefalopatía hepática en infantes, niños y adolescentes:** 50 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas, por un máximo de siete días, con o sin lactulosa. Alternativamente, se da la dosis de 2,5 a 7 g/m^2 por día, dividida cada cuatro o cada seis horas, por cinco a seis días. Dosis diaria máxima: 12 g.

- **Antisepsia intestinal preoperatoria en infantes, niños y adolescentes:** 15 mg/kg por dosis (máximo 1.000 mg), por tres dosis administradas en un período de 12 horas (por ejemplo, a la 1 pm, a las 2 pm y a las 11 pm), el día antes de la cirugía. Alternativamente, se ha usado a la dosis de 90 mg/kg por día, dividida cada cuatro horas, por dos o tres días; o a la dosis de 25 mg/kg (dosis máxima: 1.000 mg) a la 1 pm, a las 2 pm y a las 11 pm en el día precediendo la cirugía, como un adyuvante a la limpieza mecánica del intestino.

- **Diarrea causada por *E. coli* enteropatogena en infantes, niños y adolescentes:** 50 a 100 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas. Dosis máxima por dosis: 1.000 mg. La duración del tratamiento no debe exceder de tres semanas, debido a la absorción GI, la cual podría resultar en una toxicidad sistémica.

- **Colangitis, profilaxis de episodios recurrentes después de portoenterostomía Kasai en infantes y niños ≤3 años:** 25 a 50 mg/kg por día, divididos en cuatro dosis, cuatro días por semana. Continuar hasta que el niño tenga dos o tres años de edad.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño renal debe reducirse la dosis de neomicina o suspender la droga. Se recomienda dar las dosis cada seis horas en pacientes con tasas de filtración glomerular (FG) mayores a 50 mL/min; cada 12 o cada 18 horas en pacientes con tasas de FG entre 10 y 50 mL/min; y cada 18 a 24 horas en pacientes con tasas de FG menores a 10 mL/min. Monitorear por nefrotoxicidad y por ototoxicidad. La neomicina es dializable.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis vía oral en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias al sulfato de neomicina en el centro hospitalario.

Con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad, debe utilizarse la dosis más baja posible y por la menor duración de tiempo (siempre que sea efectiva). No se recomienda el tratamiento con una duración mayor a dos semanas. Si el tratamiento se prolonga, se debe hacer un monitoreo de las concentraciones séricas de neomicina, para vigilar que estas no sean potencialmente tóxicas. Los beneficios que la droga le da al paciente deben pesarse contra los riesgos de nefrotoxicidad, ototoxicidad permanente y bloqueo neuromuscular.

- **Esterilización intestinal preoperatoria (profilaxis quirúrgica):** se reportan varios esquemas de tratamiento:

  - Dar 1 g cada hora durante cuatro horas y luego 1 g cada cuatro horas, por dos a tres días (podría empezarse desde 24 a 72 horas antes de la intervención).

  - Dar 1 g a la 1 pm, a las 2 pm y a las 11 pm en el día que precede la cirugía y a las 8 am como un adyuvante al limpiador mecánico del intestino.

  - Dar 1 g a la 1 pm, a las 2 pm y a las 11 pm del día que precede la cirugía y a las 8 am combinado con un limpiador mecánico del intestino grueso y metronidazol oral; y antibióticos IV en el día de la cirugía.

- **Coma hepático (encefalopatía hepática):** se reportan varios esquemas de tratamiento:

  - Dar 500 a 2.000 mg cada seis a cada ocho horas o 4 a 12 g por día, divididos cada cuatro a cada seis horas, por cinco a seis días.

  - Hasta 4 g por día, repartidos en varias tomas, casi siempre durante 14 días como máximo. En España se usa en hiperamonemia y en encefalopatía hepática a la dosis de 4 a 12 g por día. Se señala su uso en la encefalopatía hepática como un tratamiento adyuvante (portal sistémico); la dosis en adultos con una función renal normal es de 4 a 12 g por día en dosis divididas (por ejemplo, cuatro dosis por día), por cinco a seis días. Algunos recomiendan que los adultos con encefalopatía aguda reciban una dosis de 3 a 6 g por día, por una a dos semanas.

- **Insuficiencia hepática crónica:** 4 g al día, por un período indefinido (debe valorarse clínicamente).

Dosis en daño renal

En pacientes con daño renal debe reducirse la dosis de neomicina o suspender la droga.

Monitorear por nefrotoxicidad y ototoxicidad.

- **VFG >50 mL/minuto:** dosis normal cada seis horas.
- **VFG 10-50 mL/minuto:** dosis normal cada 12 a cada 18 horas.
- **VFG <10 mL/minuto:** dosis normal cada 18 a cada 24 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Contraindicaciones

El sulfato de neomicina está contraindicado en enfermedad intestinal ulcerativa, obstrucción intestinal e hipersensibilidad a los aminoglucósidos.

Precauciones

Monitorear por nefrotoxicidad y otoxicidad.

La absorción oral es limitada, pero los niveles podrían acumularse a nivel sanguíneo.

Podría disminuir la absorción de la penicilina V, la vitamina B_{12}, la digoxina y el metotrexato.

Podría potenciar los anticoagulantes orales, así como los efectos adversos de otras drogas neurotóxicas, ototóxicas o nefrotóxicas.

Se ha reportado neurotoxicidad (incluyendo ototoxicidad) y nefrotoxicidad siguiente al uso oral del sulfato de neomicina, aun a dosis recomendadas. La posibilidad de que se presente nefrotoxicidad, ototoxicidad auditiva bilateral permanente y algunas veces toxicidad vestibular, la tienen todos los pacientes con función renal normal cuando son tratados con dosis altas de neomicina o por períodos más largos que el recomendado. El riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad es mayor en pacientes con daño de la función renal. La ototoxicidad es con frecuencia retardada en el inicio. Pacientes presentando daño coclear podrían no tener síntomas durante el tratamiento, que les permita advertir sobre la destrucción del octavo nervio; la sordera total o parcial podría presentarse largo tiempo después de que la neomicina ha sido suspendida.

Otros factores que aumentan el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación.

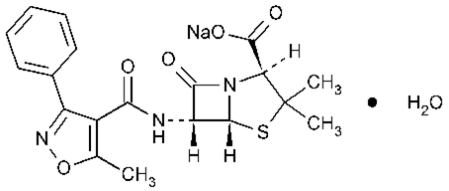
El bloqueo neuromuscular y la parálisis respiratoria también se han reportado posterior al uso oral de la neomicina. La posibilidad de que se presenten debe considerarse cuando la neomicina es administrada especialmente en pacientes recibiendo anestésicos, agentes bloqueadores neuromusculares, tales como tubocurarina y succinilcolina, o transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Si el bloqueo se presenta, las sales de calcio pueden revertir este fenómeno, aunque podría requerirse la asistencia respiratoria.

El uso concurrente o sistémico secuencial con el uso oral o tópico de otros aminoglucósidos, incluyendo drogas neurotóxicas o nefrotóxicas, como cisplatino, vancomicina, amfotericina B, polimixina B, colistina y viomicina, deben evitarse, debido a que la toxicidad podría ser aditiva.

Debe evitarse el uso concurrente de neomicina con diuréticos potentes, tales como la furosemida, ya que ciertos diuréticos por sí mismos pudieran causar ototoxicidad.

Oxacilina

Oxacilina base 1 g (como oxacilina sódica monohidrato) en polvo cristalino para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.



Mecanismo de acción

La oxacilina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a una o más proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Esta unión bloquea la transpeptidación en la síntesis del peptidoglicano, lo que detiene la biosíntesis de la pared celular. Como consecuencia, la bacteria se lisa, debido a la acción de las enzimas autolíticas de la pared (autolisinas e hidrolasas de mureína), mientras el ensamblaje de la pared celular permanece detenido.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

La oxacilina se excreta en la leche materna. Efectos no relacionados con la dosis pudieran incluir una modificación de la flora intestinal.

Farmacocinética

Distribución: la oxacilina se distribuye principalmente en la bilis, en el líquido amniótico y en el líquido pleural. En el LCR y en el humor acuoso las concentraciones son insignificantes.

Unión a proteínas: ~94 % (principalmente albúmina).

Metabolismo: hepático.

Vida media de eliminación:

- Neonatos (PNA: 8 a 15 días): 1,6 horas.
- Infantes y niños ≤2 años: 0,9 a 1,8 horas.
- Adultos: 20 a 30 minutos; prolongado con daño renal.

Tiempo para alcanzar el pico sérico:

- IM: 30 minutos.
- IV: 5 minutos.

Excreción: en orina y bilis como droga no cambiada.

Administración

La oxacilina sódica se administra por inyección IV lenta, infusión IV o IM profunda.

Las inyecciones IM deben aplicarse profundamente dentro de una masa muscular grande, como el *gluteus maximus*, y se debe tener cuidado para evitar daño del nervio ciático.

Para la aplicación vía IV intermitente directa, la dosis apropiada debe inyectarse lentamente en un período de 10 minutos. Para minimizar la irritación de las venas, las inyecciones IV deben aplicarse lo más lento posible.

Para infusión IV intermitente, la solución reconstituida para aplicación IV directa debe ser diluida con una solución IV compatible, a una concentración de 0,5 a 40 mg/mL. La velocidad de infusión debe ajustarse de modo tal que la oxacilina sea administrada antes de que el 10 % o más de la droga sean inactivados en la solución IV. La infusión IV intermitente se podría pasar en un período de 20 a 30 minutos.

Una administración IV rápida podría conllevar a convulsiones.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la oxacilina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación vía IV de la oxacilina en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Siguiente esquema, vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	25 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	25 mg/kg/dosis***	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	25 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	25 mg/kg/dosis	6 horas
29 a 60 días	---	37,5 mg/kg/dosis	6 horas

**Duplicar la dosis en caso de meningitis.
***En neonatos en edad de 0 a 7 días, dosificar hasta la edad de 14 días si el peso al nacimiento es <1 kg.

- **Siguiente esquema, vía IV:**

Edad gestacional	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤34 semanas	≤7 días	25 mg/kg/dosis	12 horas
≤34 semanas	8 a 28 días	25 mg/kg/dosis	8 horas
>34 semanas	≤7 días	25 mg/kg/dosis	8 horas
>34 semanas	8 a 28 días	25 mg/kg/dosis	6 horas

- **Esquema de acuerdo con el peso y la edad:**
  - **Neonato pesa <1 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 25 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 15 a 28 días:** 25 mg/kg cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 37,5 mg/kg cada seis horas.
  - **Neonato pesa entre 1 y 2 kg:**

        - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 25 mg/kg cada 12 horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 25 mg/kg cada ocho horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 37,5 mg/kg cada seis horas.
    - **Neonato pesa >2 kg:**
        - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 25 mg/kg cada ocho horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 25 mg/kg cada seis horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 37,5 mg/kg cada seis horas.
- **Esquema de acuerdo con el peso y la edad en meningitis:**
    - **Neonato pesa <1 kg:**
        - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 25 mg/kg cada 12 horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 15 a 28 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 75 mg/kg cada seis horas.
    - **Neonato pesa entre 1 y 2 kg:**
        - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg cada 12 horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 75 mg/kg cada seis horas.
    - **Neonato pesa >2 kg:**
        - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 50 mg/kg cada ocho horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 50 mg/kg cada seis horas.
        - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 75 mg/kg cada seis horas.
- **Esquema de acuerdo con la edad y el peso:**
    - **Neonato ≤7 días:**
        - **Neonato pesa <1,2 kg:** 50 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
        - **Neonato pesa entre 1,2 y 2 kg:** 50 a 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
        - **Neonato pesa ≥2 kg:** 75 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
    - **Neonato >7 días:**
        - **Neonato pesa <1,2 kg:** 50 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
        - **Neonato pesa entre 1,2 y 2 kg:** 75 a 150 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
        - **Neonato pesa ≥2 kg:** 100 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

- **Meningitis:**
  - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 25 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada 12 horas.
  - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 150 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis o cada ocho horas.

Indicaciones y dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles

- **Infecciones de leves a moderadas, vía IM e IV:** 100 a 150 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g.
- **Infecciones severas, vía IM e IV:** 150 a 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g.
- **Endocarditis en niños y en adolescentes con infección por estafilococos susceptibles a meticilina/oxacilina, vía IV:**
  - **Válvula nativa:** 200 mg/kg por día, divididos en dosis cada cuatro o cada seis horas, por seis semanas, con gentamicina por los primeros tres a cinco días de terapia.
  - **Válvula prostética:** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada cuatro o cada seis horas, por seis o más semanas con rifampicina y con gentamicina por las primeras dos semanas de tratamiento.
- **Meningitis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria máxima: 12 g.
- **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes (≥3 meses a un año), niños y adolescentes con infección de moderada a severa por *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina, vía IV:** 150 a 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas.
- **Infecciones en piel y tejidos blandos en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**
  - **Debida a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina:** 100 a 150 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas, por siete a 14 días. Dosis diaria máxima: 12 g.
  - **Infección necrotizante debida a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina:** 200 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas. Continuar hasta que la debridación no sea necesaria, el paciente ha mejorado clínicamente y permanece afebril por 48 a 72 horas. Dosis diaria máxima: 12 g.

Dosis en daño renal

La oxacilina no es dializable.

- **Depuración de creatinina <10 mL/min:** usar el rango más bajo de la dosis usual.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Duración de la terapia

La duración de la terapia depende del tipo y la severidad de la infección, y debe determinarse por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

En infecciones estafilocócicas serias, la terapia debe continuarse por al menos una a dos semanas.

Para el tratamiento de la osteomielitis o endocarditis es necesaria una terapia más prolongada.

Cuando la oxacilina se usa parenteralmente en el tratamiento de la osteomielitis aguda o crónica causada por estafilococos susceptibles productores de penicilinasas, por lo general, la droga se da por tres a ocho semanas.

Precauciones

La eliminación de la penicilina es retardada en neonatos, debido a los mecanismos inmaduros para la excreción renal; por tanto, en este grupo de edad podrían presentarse concentraciones séricas de la droga altamente anormales. Si se utiliza la oxacilina en neonatos, estos deben monitorearse muy de cerca por evidencia clínica y de laboratorio o efectos adversos, incluyendo daño renal. También deben monitorearse con frecuencia los sistemas de órganos y las concentraciones séricas de la droga y realizar las reducciones apropiadas en la dosis y la frecuencia de administración cuando esté indicado.

Dosis e indicaciones en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la oxacilina en el centro hospitalario.

Se utiliza en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* productores de penicilinasa susceptible a la oxacilina.

No usar en infecciones causadas por bacterias susceptibles a la penicilina G.

- **Endocarditis debida a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, vía IV:** 2 g cada cuatro horas, con gentamicina.
    - **Válvula nativa:** 12 g por día, divididos en dosis cada cuatro o cada seis horas (por ejemplo, 2 g cada cuatro horas o 3 g cada seis horas), por seis semanas, con gentamicina en los primeros tres a cinco días de terapia.
    - **Válvula prostética:** 12 g por día, en dosis divididas cada cuatro horas (por ejemplo, 2 g cada cuatro horas), por seis o más semanas con rifampicina y con gentamicina por las primeras dos semanas de tratamiento.
- **Infecciones de leves a moderadas, vía IV:** 250 a 500 mg cada cuatro horas o cada seis horas.
- **Infección en la prótesis de la articulación, vía IV:** 2 g cada cuatro horas, con rifampicina.
- **Infecciones severas, vía IV:** 1 a 2 g cada cuatro horas o cada seis horas.
- **Infecciones por *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina, incluyendo abscesos cerebrales, abscesos perinéfricos, bursitis, erisipela, mastitis, mastoiditis, osteomielitis, neumonía, piomiositis, síndrome de la piel escaldada, síndrome del shock tóxico, vía IV:** 2 g cada cuatro horas.
- **Infecciones de la piel y tejidos blandos, vía IV:**
    - **Infección necrotizante debida a *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina:** 1 a 2 g cada cuatro horas, por siete a 14 días.
    - **Infecciones susceptibles a *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina:** 1 a 2 g cada cuatro horas. Continuar hasta que no sea necesaria una debridación adicional, el paciente ha mejorado clínicamente y esté afebril por 48 a 72 horas

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** usar el rango más bajo de la dosis usual con base a la severidad de la infección. En general, no se requiere un ajuste de la dosis.

- **Hemodiálisis intermitente:** no dializable (0 a 5 %).

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Duración de la terapia

La duración de la terapia depende del tipo y la severidad de la infección, y debe determinarse por la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

En infecciones estafilocócicas serias, la terapia debe continuarse por al menos una a dos semanas.

Para el tratamiento de la osteomielitis o endocarditis es necesaria una terapia más prolongada.

Cuando la oxacilina se usa parenteralmente en el tratamiento de la osteomielitis aguda o crónica causada por estafilococos susceptibles productores de penicilinasas, por lo general, la droga se da por tres a ocho semanas.

Precauciones

Monitorear muy de cerca por evidencia clínica y de laboratorio o efectos adversos, incluyendo daño renal. También deben monitorearse con frecuencia los sistemas de órganos y las concentraciones séricas de la droga y realizar las reducciones apropiadas en la dosis y la frecuencia de administración cuando esté indicado.

Se debe prestar atención, sobre todo en los adultos mayores, por la posibilidad de tromboflebitis al administrar la oxacilina vía IV.

La oxacilina sódica contiene 57,3 mg (2,5 mEq) de sodio por gramo. La población adulta mayor podría responder a la carga de sodio con una natriuresis. Esto es relevante en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

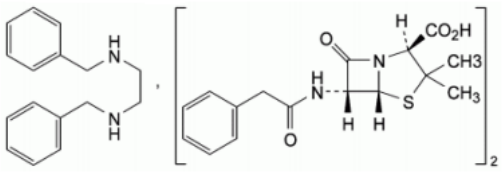
Penicilina G benzatínica

Bencilpenicilina 1.200.000 unidades (como benzatina bencilpenicilina) en polvo para inyección. Frasco ampolla de 4 mL a 5 mL.

Bencilpenicilina 1.200.000 unidades (como benzatina bencilpenicilina)/ 2 mL en suspensión acuosa para inyección. Inyectable. Frasco ampolla con 2 mL.

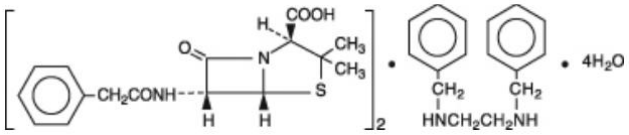
Bencilpenicilina 1.200.000 unidades (como benzatina bencilpenicilina). Polvo para suspensión inyectable Frasco ampolla de 7 mL.

Penicilina G benzatínica en polvo para inyección:



La penicilina G benzatínica en polvo contiene citrato de sodio, lecitina y polisorbato.

Penicilina G benzatínica en suspensión para inyección:



La penicilina G benzatínica en suspensión acuosa con tampón de citrato de sodio y aproximadamente un 0,5 % P/V de lecitina, 0,6 % P/V de carboximetilcelulosa, 0,6 % P/V de povidona, 0,1 % P/V de metilparabeno y 0,01 % P/V de propilparabeno.

Mecanismo de acción

La penicilina interfiere con la síntesis de la pared celular bacteriana durante la multiplicación activa, causando muerte y conllevando a una actividad bactericida en bacterias susceptibles.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

La penicilina G soluble se excreta en la leche materna. Efectos no relacionados a la dosis pudieran incluir una modificación de la flora intestinal y sensibilización alérgica.

Farmacocinética

Duración: una a cuatro horas (dosis dependiente); dosis mayores resultan en niveles más sostenidos.

Absorción:

- IM: lento.

Distribución: se obtienen concentraciones mínimas en el LCR con meninges inflamadas o no inflamadas. Niveles más altos en el riñón. Cantidades menores en hígado, piel e intestinos.

Unión a proteínas: ~60 %.

Tiempo para alcanzar el pico sérico: en 12 a 24 horas. Niveles séricos son usualmente detectados una a cuatro semanas dependiendo de la dosis; dosis mayores resultan en niveles más sostenidos que en niveles más altos.

Excreción: se elimina por secreción tubular renal. La penicilina G es detectada en la orina por hasta 12 semanas después de una inyección única IM. La depuración renal es retardada en neonatos, infantes y pacientes con daño de la función renal.

Administración

La benzatina bencilpenicilina se administra vía IM profunda. No debe administrarse vía IV o intraarterial. La administración IV se ha asociado con daño neurovascular severo, trombosis, paro cardiorrespiratorio y muerte.

Debe evitarse la inyección subcutánea o inyección dentro de la capa grasa, ya que tales inyecciones podrían causar dolor e induración. Asimismo, debe evitarse la inyección dentro o cerca de un nervio, porque podría presentarse daño neurológico permanente. De igual forma, debe evitarse la inyección IM repetida de la droga dentro del muslo anterolateral, especialmente en neonatos e infantes, ya que podría ocurrir una fibrosis del cuádriceps femoris y atrofia.

Para minimizar la posibilidad de daño al nervio ciático, en infantes y niños pequeños, así como en pacientes quemados, solo debe utilizarse la periferia del cuadrante externo superior de las regiones glúteas cuando sea necesario.

El área deltoide debe usarse únicamente si está bien desarrollada, como en ciertos adultos y niños mayores, y con precaución para evitar daño del nervio radial.

El émbolo de la jeringa debe ser jalado hacia atrás antes de aplicar la inyección IM, con el fin de asegurar que la aguja no se encuentra dentro de un vaso sanguíneo.

Si se presenta sangre o cualquier cambio de color en la jeringa, la benzatina bencilpenicilina no debe inyectarse; más bien, se debe retirar la aguja y descartar la jeringa. En este caso, se debe administrar la dosis del antibiótico en un sitio diferente, usando una jeringa y una aguja nueva.

La aplicación IM de la benzatina bencilpenicilina debe realizarse lenta, a una velocidad constante, para evitar el bloqueo de la aguja.

La inyección de la droga debe ser suspendida si el paciente se queja de dolor inmediato severo en el sitio de la inyección o si aparecen signos o síntomas que sugieran el inicio de un dolor severo, sobre todo en infantes y niños. Dolor o induración causada por una inyección subcutánea inadvertida o inyección dentro de las capas grasas, podría ser aliviada con la aplicación de empaques de hielo.

En niños menores de dos años, la dosis del antibiótico puede ser dividida y administrada en dos sitios separados, si fuese necesario. Cuando se dan dosis repetidas del antibiótico, deben variarse los sitios de inyección IM.

Debe realizarse una prueba de sensibilidad de la penicilina G benzatínica previo a la administración de esta, según el Procedimiento para la realización de la prueba a la penicilina y manejo de la reacción anafiláctica. Además, se debe consultar la historia del paciente, para saber si es alérgico a las penicilinas o a las cefalosporinas.

Indicaciones y dosis en pediatría

Las dosis de la penicilina G benzatínica se expresan en términos de unidades USP de penicilina G.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la penicilina G benzatínica en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Indicaciones y dosis en neonatos vía IM

- **Sífilis congénita asintomática:** 50.000 UI/kg como dosis única.

Indicaciones y dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños con infecciones susceptibles, vía IM

- **Faringitis y tonsilitis causada por el estreptococo del grupo A y prevención primaria de fiebre reumática:** 25.000 a 50.000 u/kg como dosis única. Dosis máxima: 1,2 millones de unidades por dosis, o:

  - **Niños pesando menos de 27 kg:** dosis de penicilina G benzatínica 600.000 unidades como dosis única.

  - **Niños pesando ≥27 kg:** dosis de penicilina G benzatínica de 1,2 millones de unidades como dosis única.

- **Profilaxis de fiebre reumática recurrente o glomerulonefritis aguda:** un seguimiento por cultivos de garganta después del tratamiento con la penicilina G benzatínica solo es necesario en pacientes sintomáticos que desarrollan síntomas recurrentes o que tienen una historia de fiebre reumática y se encuentran en un alto riesgo no usual de recurrencia.

  En general, no está indicado el tratamiento para portadores faríngeos asintomáticos de estreptococo grupo A, y estos pacientes no deben recibir cursos repetidos de terapia antimicrobiana. Sin embargo, se debe considerar un segundo curso en pacientes asintomáticos con historia personal o familiar de fiebre reumática o enfermedad cardíaca reumática.

  El retratamiento con el régimen original u otro antibiótico alternativo está indicado si hay recurrencia de signos y síntomas de faringitis poco después de que el régimen inicial es completado (por ejemplo, pocas semanas) y la presencia de *S. pyogenes* es documentada.

  Si se presentan episodios recurrentes múltiples de faringitis sintomática en un período de meses a años, podría ser difícil determinar si estos son episodios verdaderos de infección por *S. pyogenes* o si el paciente es portador de estreptococo faríngeo a largo plazo, que está experimentando episodios repetidos de faringitis no estreptocócica (por ejemplo, faringitis viral), en quienes el tratamiento no está indicado.

  Se sugiere que los pacientes sintomáticos con episodios recurrentes de faringitis por *S. pyogenes* documentado podrían recibir el régimen usual de penicilina G benzatínica.

- **Duración recomendada de profilaxis para la prevención de fiebre reumática recurrente en infantes y niños:**

  - **Paciente con fiebre reumática sin carditis:** duración de cinco años o hasta los 21 años.

  - **Paciente con fiebre reumática con carditis, pero sin enfermedad cardíaca residual (sin enfermedad valvular):** duración de 10 años o bien, hasta la adultez.

  - **Paciente con fiebre reumática con carditis y enfermedad cardíaca residual (enfermedad valvular persistente):** al menos 10 años desde el último episodio y al menos hasta los 40 años; algunas veces de por vida.

  - **Niños pesando menos de 27 kg:** dosis de penicilina G benzatínica 600.000 unidades como dosis única cada tres o cada cuatro semanas.

  - **Niños pesando ≥27 kg:** dosis de penicilina G benzatínica de 1,2 millones de unidades como dosis única cada tres o cada cuatro semanas.

- **Sífilis:**

- **Sífilis primaria, secundaria o latente temprana (<1 año de duración) en infantes y niños:** 50.000 u/kg de penicilina G benzatínica IM como dosis única (dosis máxima: 2,4 millones de unidades por dosis).

- **Sífilis latente tardía o latente con duración desconocida en infantes y niños:** 50.000 u/kg de penicilina G benzatínica IM (dosis máxima: 2,4 millones de unidades por dosis) una vez a la semana, por tres semanas sucesivas.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor, vía IM:

Las dosis de la penicilina G benzatínica se expresan en términos de unidades USP de penicilina G.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la penicilina G benzatínica en el centro hospitalario.

- **Rango de dosis usual:** 1,2 millones a 2,4 millones de UI como dosis única.

- **Profilaxis de fiebre reumática recurrente o glomerulonefritis aguda:** un seguimiento por cultivos de garganta después del tratamiento con la penicilina G benzatínica solo es necesario en pacientes sintomáticos que desarrollan síntomas recurrentes o que tienen una historia de fiebre reumática y se encuentran en un alto riesgo no usual de recurrencia.

  En general, no está indicado el tratamiento para portadores faríngeos asintomáticos de estreptococo grupo A, y estos pacientes no deben recibir cursos repetidos de terapia antimicrobiana. Sin embargo, se debe considerar un segundo curso en pacientes asintomáticos con historia personal o familiar de fiebre reumática o enfermedad cardíaca reumática.

  El retratamiento con el régimen original u otro antibiótico alternativo está indicado si hay recurrencia de signos y síntomas de faringitis poco después de que el régimen inicial es completado (por ejemplo, pocas semanas) y la presencia de *S. pyogenes* es documentada.

  Si se presentan episodios recurrentes múltiples de faringitis sintomática en un período de meses a años, podría ser difícil determinar si estos son episodios verdaderos de infección por *S. pyogenes* o si el paciente es portador de estreptococo faríngeo a largo plazo, que está experimentando episodios repetidos de faringitis no estreptocócica (por ejemplo, faringitis viral), en quienes el tratamiento no está indicado.

  Se sugiere que los pacientes sintomáticos con episodios recurrentes de faringitis por *S. pyogenes* documentado podrían recibir el régimen usual de penicilina G benzatínica.

- **Infección respiratoria superior, estreptococo grupo A:** 1,2 millones de UI como dosis única, cada cuatro semanas.

- **Prevención secundaria de glomerulonefritis:** 1,2 millones de UI cada cuatro semanas o 600.000 UI dos veces al mes.

- **Prevención secundaria de fiebre reumática:** 1,2 millones de UI cada tres a cada cuatro semanas o 600.000 UI cada 15 días (dos veces al mes).

- **Faringitis por el estreptococo del grupo A:**

  - **Tratamiento agudo:** 1,2 millones de UI como dosis única.

  - **Tratamiento crónico en el portador:** 1,2 millones de UI como dosis única, en combinación con rifampicina.

- **Sífilis:**

  - **Sífilis primaria, secundaria, latente temprana (< 1 año de duración):** 2,4 millones de UI como dosis única repartida en dos sitios de inyección (es decir, 1,2 millones de UI en cada sitio).

  - **Sífilis latente tardía, latente con duración desconocida:** 2,4 millones de UI repartida en dos sitios de inyección (es decir, 1,2 millones UI en cada sitio), una vez a la semana, por tres dosis.

  - **Neurosífilis:** no indicada como terapia única; podría darse una vez a la semana por tres semanas, siguiente al tratamiento IV con penicilina G sódica IV (*ver penicilina G sódica*).

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

Se ha reportado diarrea asociada con el *Clostridium difficile*, que podría variar de leve a severa, hasta colitis fatal. El tratamiento altera la flora normal del colon, conllevando a sobrecrecimiento del *C. difficile*, el cual produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de la diarrea. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una aumentada morbilidad y mortalidad, tanto que estas infecciones pueden ser refractarias a terapia antimicrobiana y podrían requerir de colectomía.

La inyección dentro de o cerca de un nervio podría resultar en un daño neurológico permanente.

La administración intravascular inadvertida de penicilina G benzatina, incluyendo una inyección intraarterial directa inadvertida o una inyección inmediatamente adyacente a arterias, puede ocasionar un daño neurovascular severo, incluyendo mielitis transversa con parálisis permanente, gangrena requiriendo una amputación de dedos y porciones más proximales de extremidades, necrosis y desprendimiento en y alrededor del sitio de inyección. Estos efectos severos se han reportado siguiente a inyecciones en glúteos, muslos y áreas deltoides. Otras complicaciones serias de sospecha de una administración intravascular son palidez inmediata, moteado o cianosis de la extremidad distal y proximal en el sitio de inyección, seguida por formación de ampollas y edema severo requiriendo fasciotomía de compartimento anterior y/o posterior en la extremidad inferior.

Los efectos severos arriba descritos y sus complicaciones han ocurrido con mayor frecuencia en infantes y niños.

La penicilina G benzatina se debe administrar únicamente por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo del glúteo (dorsogluteal) o sitio ventrogluteal.

Fibrosis del cuádriceps femoris y atrofia han sido reportados posterior a las inyecciones intramusculares repetidas de penicilina en el muslo anterolateral.

Las reacciones que suelen presentarse en el sitio de la inyección son: dolor, inflamación, abscesos, protuberancias, necrosis, edema, hemorragia, celulitis, hipersensibilidad, atrofia, equimosis y úlcera en piel, así como reacciones neurovasculares, incluyendo calor, vasoespasmo, palidez, moteado, gangrena, entumecimiento de las extremidades, cianosis de las extremidades y daño neurovascular.

En neonatos, infantes y niños, administrar en el lado lateral medio del muslo. Cuando son dosis repetidas, variar el sitio de la inyección.

No administrar vía intravenosa o mezclar con otras soluciones intravenosas.

Se ha reportado paro cardiorrespiratorio y muerte por la administración intravenosa de la penicilina G benzatina.

Se debe realizar la prueba de hipersensibilidad previo a la administración de la penicilina G benzatina. Se han reportado casos fatales de reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica) en pacientes en tratamiento con la penicilina.

Piperacilina y tazobactam

La piperacilina es un antibacteriano de la clase penicilina y el tazobactam es un inhibidor de β-lactamasa.

Se tienen las siguientes presentaciones de piperacilina base (como piperacilina sódica) y tazobactam base (como tazobactam sódico). Polvo liofilizado. Frasco ampolla:

Piperacilina base 4 g (como piperacilina sódica) y tazobactam base 0,5 g (como tazobactam sódico). Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

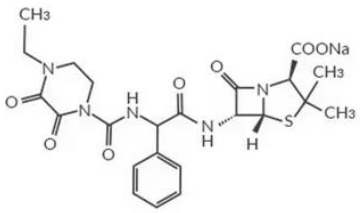
Entre los excipientes contiene al edetato disódico (dihidratado) (EDTA). No posee preservantes. Contiene 11,16 mEq (256 mg) de sodio.

Piperacilina base 4 g (como piperacilina sódica) y tazobactam base 0,5 g (como tazobactam sódico). Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla.

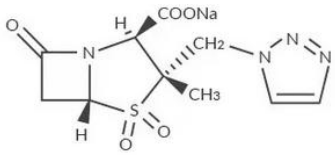
No contiene preservantes.

Cada frasco ampolla contiene 9,395 mEq (216,085 mg) de sodio.

Piperacilina sódica



Tazobactam sódico



Mecanismo de acción

La piperacilina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a una o más proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Esta unión bloquea la transpeptidación en la síntesis del peptidoglucano, lo que detiene la biosíntesis de la pared celular. Como consecuencia, la bacteria se lisa, debido a la acción de las enzimas autolíticas de la pared (autolisinas e hidrolasas de mureína), mientras el ensamblaje de la pared celular permanece detenido. La actividad bactericida de la piperacilina es dependiente del tiempo.

El tazobactam inhibe muchas betalactamasas, entre ellas la penicilinasa estafilocócica y los tipos 2, 3, 4 y 5 Richmond-Sykes, incluyendo enzimas de espectro extendido; sin embargo, tiene una actividad limitada contra la clase 1 de betalactamasas, con excepción de los tipos de la clase 1C.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

Concentraciones bajas de piperacilina se encuentran en la leche materna. La presencia de antibióticos en la leche materna podría causar modificación de la flora intestinal no relacionada a la dosis. Monitorear a los infantes por trastornos a nivel GI.

Farmacocinética

El AUC y las concentraciones pico son proporcionales a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de piperacilina y tazobactam se obtienen inmediatamente después de completarse la infusión intravenosa.

La vida media de una dosis de 4,5 g de piperacilina y tazobactam es de 0,84 horas para la piperacilina y de 0,82 horas para el tazobactam.

La piperacilina y el tazobactam se unen aproximadamente en un 30 % a las proteínas plasmáticas.

Ambos fármacos se distribuyen ampliamente en tejidos y fluidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, vesícula, pulmones, tejidos reproductores femeninos (útero, ovario y trompas de Falopio), fluido intersticial y bilis. En pacientes con las meninges no inflamadas la distribución en el LCR es baja.

Las concentraciones tisulares suelen alcanzar entre el 50 y el 100 % de las concentraciones plasmáticas.

El V_d en niños y adultos es de 0,243 L/kg.

La piperacilina se metaboliza en 6 a 9 % a desetil piperacilina, un metabolito microbiológicamente menos activo (42). El tazobactam, por su parte, se metaboliza en un 22 % a un metabolito único, que no tiene actividad farmacológica ni antibacteriana.

Siguiente a una dosis única o múltiple de piperacilina y tazobactam en sujetos sanos, la vida media del medicamento está en el rango de 0,7 a 1,2 horas y no es afectada por la dosis o la duración de la infusión.

La vida media de eliminación de la piperacilina es de 1,4 horas en infantes de dos a cinco meses; de 0,9 horas en infantes y niños de 6 a 23 meses; de 0,7 horas en niños de 2 a 12 años; y de 0,7 a 1,2 horas en adultos. Su metabolito tiene una vida media de eliminación de 1 a 1,5 horas.

Tanto la piperacilina como el tazobactam se eliminan por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular. La piperacilina se excreta rápidamente en la orina en un 60-70 % como droga no cambiada; mientras que el tazobactam se excreta en la orina en un 80 % como droga no cambiada y el remanente como un metabolito inactivo (42).

Administración

La piperacilina sódica y tazobactam sódico se administra vía infusión IV, a pasar en 30 minutos.

Preparación

Reconstitución

Diluentes: agua estéril para inyección, suero fisiológico, suero glucosado al 5 %.

Frasco ampolla con Piperacilina/tazobactam	Volumen del diluente	Concentración final en la solución reconstituida
4,5 g	20 mL	0,225 g (200 mg de piperacilina base y 25 mg de tazobactam base)

La solución reconstituida, previo a su administración vía infusión IV, debe diluirse (volumen recomendado por dosis: 50 mL a 150 mL del diluente) en suero fisiológico o suero glucosado al 5 %. No mezclar con otras drogas ni con soluciones que contengan bicarbonato de sodio y soluciones que alteren de forma significativa el pH de la solución.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de piperacilina sódica y tazobactam se expresa en términos del contenido total de piperacilina y tazobactam de la combinación fija (por ejemplo, 4,5 g).

La potencia de la piperacilina sódica y tazobactam sódico se expresa en términos de la PIPERACILINA.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la piperacilina sódica y tazobactam en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación de la piperacilina sódica y tazobactam sódico vía IV en neonatos en infecciones susceptibles:

- **Esquema de acuerdo con el peso y la edad:**
  - **Neonato pesa ≤2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 100 mg de piperacilina/kg/dosis cada ocho horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:**
      - Edad posmenstrual ≤30 semanas: 100 mg de piperacilina/kg/dosis cada ocho horas.
      - Edad posmenstrual >30 semanas: 80 mg de piperacilina/kg/dosis cada seis horas.

      Notas:

      En neonatos con edad posmenstrual >35 semanas, un estudio farmacocinético sugiere utilizar 80 mg de piperacilina/kg/dosis vía IV cada cuatro horas para alcanzar la concentración de la droga blanco por encima de la MIC. Un período de infusión prolongado cada tres horas puede mejorar la concentración farmacodinámica por encima de la MIC y podría ser útil en patógenos con MICs superiores.

      Edad posmenstrual = edad gestacional + edad posnatal.
    - **Edad posnatal (EPN) 29 a 60 días:** 80 mg de piperacilina/kg/dosis cada seis horas.

- **Neonato pesa >2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤60 días:** 80 mg de piperacilina/kg/dosis cada seis horas.

- **Siguiente esquema:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	100 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	≤2 kg	80 mg/kg/dosis	6 horas
0 a 7 días	>2 kg	80 mg/kg/dosis	6 horas
8 a 28 días	>2 kg	80 mg/kg/dosis	6 horas
29 a 60 días	---	80 mg/kg/dosis	6 horas

Dosis en edad ≥28 días: 300 mg/kg por día, divididos cada seis horas.

Indicaciones y dosis en infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles

Vía IV

- **Método de infusión intermitente (por ejemplo, infusión de 30 minutos):**
    - **Infantes ≤6 meses:** 240 a 300 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
    - **Infantes >6 meses, niños y adolescentes:** 240 a 300 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
- **Método de infusión extendido (por ejemplo, infusión de cuatro horas):**
    - **Niños y adolescentes:** 100 mg de piperacilina/kg/dosis, a pasar en infusión en tres a cuatro horas, cada seis o cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
- **Método de infusión continua:**
    - **Infantes ≥6 meses, niños y adolescentes:**
        - **Dosis de carga:** 75 mg de piperacilina/kg/dosis, a pasar en infusión en 30 minutos.
        - **Dosis de mantenimiento:** 300 mg de piperacilina/kg/día, a pasar en 24 horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.

Dosis según patología:

- **Fibrosis quística, exacerbación pulmonar aguda en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Dosis estándar:** 240 a 400 mg de piperacilina/kg/día, divididos cada ocho horas, a pasar en infusión en 30 minutos o en cuatro horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
  - **Dosis altas:** 450 mg de piperacilina/kg/día, divididos cada cuatro o cada seis horas, o 600 mg de piperacilina/kg/día, divididos cada cuatro horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
- **Endocarditis en niños y adolescentes:** 240 mg de piperacilina/kg/día, divididos cada ocho horas, en combinación con un aminoglicósido por al menos seis semanas. Dosis diaria máxima: 18 g de piperacilina.
- **Infección intraabdominal en infantes, niños y adolescentes:** 240 a 300 mg de piperacilina/kg/día, divididos cada seis a cada ocho horas. Dosis máxima: 4 g por dosis. La duración depende de la edad, la fuente de infección y el estado quirúrgico.
- **Tratamiento empírico de neutropenia febril:**
  - **Método de infusión intermitente en infantes, niños y adolescentes:** 300 a 400 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis horas, a pasar en infusión en 30 a 60 minutos. Dosis máxima: 4 g por dosis.
  - **Método de infusión continua en niños y adolescentes:**
    - **Dosis de carga:** 75 a 100 mg de piperacilina/kg, a pasar en infusión en 2 a 30 minutos.
    - **Dosis de mantenimiento:** 300 mg de piperacilina/kg/día, a pasar en 24 horas. Dosis diaria máxima: 16 g de piperacilina.
- **Neumonía nosocomial:**
  - **Infantes de 2 a 9 meses:** 320 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis horas.
  - **Infantes >9 meses, niños y adolescentes:** 400 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis máxima: 4 g de piperacilina por dosis.
- **Infección necrotizante de piel y tejidos blandos en infantes niños y adolescentes:** 240 a 300 mg de piperacilina/kg/día, en dosis divididas cada seis horas, como parte de un régimen apropiado en combinación. La duración típica del tratamiento es de dos a tres semanas.

Ajuste de dosis en daño renal

En infantes y niños se administra un esquema basado en un rango de dosis usual de 200 a 300 mg/kg por día, en dosis divididas cada seis horas, vía IV.

- **Depuración de creatinina >50 mL/min/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min/1,73 m^2:** 35 a 50 mg de piperacilina/kg cada seis horas.
- **Depuración de creatinina <30 mL/min/1,73 m^2:** 35 a 50 mg de piperacilina/kg cada ocho horas.
- **Hemodiálisis intermitente (se remueve entre 30 y 40 % de piperacilina/tazobactam):** 50 a 75 mg de piperacilina/kg cada 12 horas.
- **Diálisis peritoneal (se remueve un 6 % de piperacilina y un 21 % de tazobactam):** 50 a 75 mg de piperacilina/kg cada 12 horas.

Dosis en daño hepático

Aun cuando las vidas medias séricas de piperacilina y tazobactam son prolongadas en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con pacientes sanos, este efecto no es clínicamente importante.

No se requiere un cambio en la dosis de la piperacilina sódica y tazobactam sódico en pacientes con daño hepático.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad bacteriana a la piperacilina sódica y tazobactam en el centro hospitalario.

La dosis de piperacilina sódica y tazobactam se expresa en términos del contenido total de piperacilina y tazobactam de la combinación fija (por ejemplo, 4,5 g).

La potencia de la piperacilina sódica y tazobactam sódico se expresa en términos de las bases de ambas drogas.

La piperacilina sódica y tazobactam sódico está indicada para el tratamiento de pacientes con infecciones de moderadas a severas causadas por cepas bacterianas resistentes a piperacilina, cepas bacterianas susceptibles a piperacilina sódica y tazobactam sódico, y cepas bacterianas productoras de β-lactamasas de las bacterias designadas en las condiciones especificadas a continuación:

- **Apendicitis (complicada por ruptura o abscesos) y peritonitis causada por cepas de *E. coli* productoras de β-lactamasas, o resistentes a piperacilina o de bacterias del grupo *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* o *B. vulgaris*.**

- **Infecciones no complicadas y complicadas de piel y estructuras de piel, incluyendo celulitis, abscesos cutáneos e infecciones del pie diabético/isquémico, causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a piperacilina o productoras de β-lactamasas.**

- **Endometritis postparto o enfermedad inflamatoria pélvica causada por cepas de *E. coli* resistentes a piperacilina o cepas productoras de β-lactamasas.**

- **Neumonía adquirida en la comunidad (únicamente en severidad moderada) causada por cepas de *H. influenzae* resistentes a piperacilina o productoras de β-lactamasas.**

- **Neumonía de nosocomio (de moderada a severa) causada por cepas de *S. aureus* resistentes a piperacilina, productoras de β-lactamasas y por cepas de *A. baumannii*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (la neumonía de nosocomio causada por *P. aeruginosa* se trata en combinación con un aminoglucósido) susceptibles a piperacilina sódica y tazobactam sódico.**

La piperacilina sódica y tazobactam sódico está indicada solamente para las condiciones antes enlistadas; sin embargo, las infecciones causadas por organismos susceptibles a la piperacilina, en las que esta ha demostrado su efectividad, también son sensibles al tratamiento con esta combinación, por su contenido de piperacilina.

El componente tazobactam en esta combinación no reduce la actividad del componente piperacilina contra organismos susceptibles a piperacilina. Por lo tanto, el tratamiento de infecciones mixtas causadas por bacterias susceptibles y resistentes a piperacilina, y bacterias productoras de β-lactamasas susceptibles a la piperacilina sódica y tazobactam sódico no requieren la adición de otro antibiótico.

Antes de empezar el tratamiento antimicrobiano, se deben realizar cultivos apropiados, con el fin de aislar e identificar los organismos causantes de infección y determinar la susceptibilidad de la piperacilina sódica

y tazobactam sódico. La terapia antimicrobiana debe ajustarse, si es lo apropiado, una vez que se conocen los resultados del cultivo o cultivos y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de la piperacilina sódica y tazobactam sódico y de otras drogas antibacterianas, la piperacilina sódica y tazobactam sódico debe usarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que son probadas o con una fuerte sospecha de ser causada por bacteria susceptible. La información de cultivo y susceptibilidad deben considerarse en la selección o modificación de terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, los patrones de susceptibilidad y epidemiología local podrían contribuir a la selección empírica de la terapia.

Dosis vía IV en indicaciones específicas

- **Rango usual de dosis:** la dosis recomendada de piperacilina sódica y tazobactam sódico en adultos es de 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas, o de 4,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam) cada seis horas o cada ocho horas. Dosis máxima: 18 g diarios (16 g de piperacilina y 2 g de tazobactam).

- **Diverticulitis, absceso intraabdominal, peritonitis, apendicitis:** 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas, por siete a 10 días.

- **Neumonía:**

  - **Neumonía nosocomial:** 4,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam) cada seis horas, en combinación con un aminoglucósido, por siete a 14 días. Cuando se usa en forma empírica, se recomienda combinar con un aminoglucósido o una fluoroquinolona antipseudomona; considerar la suspensión del antibiótico adicional si no se aísla la *P. aeruginosa*.

    El tratamiento con el aminoglucósido debe continuarse en pacientes en quienes la *P. aeruginosa* es aislada. Si la neumonía nosocomial no es causada por *P. aeruginosa*, el aminoglucósido se podría suspender a discreción del clínico, tomando en cuenta la severidad de la infección y el progreso bacteriológico y clínico del paciente.

    La duración usual de la piperacilina sódica y tazobactam sódico es de siete a 10 días, aunque la duración recomendada para el tratamiento de la neumonía nosocomial es de siete a 14 días. La duración debe basarse en la severidad de la infección y en el progreso bacteriológico y clínico del paciente. Para la mayoría de las infecciones agudas, la terapia debe continuarse por al menos 48 a 72 horas después de que haya evidencia de erradicación de la infección o ausencia de síntomas de esta.

  - **Neumonía adquirida en la comunidad:** 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas, por siete a 10 días.

- **Infección de piel y tejidos blandos:** 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis a cada ocho horas, por siete a 14 días. Cuando se usa en infección necrotizante de piel, fascia o músculo, se recomienda la combinación con clindamicina y una fluoroquinolona (previa valoración por el especialista). En infecciones severas de pie diabético, se aconseja una duración de tratamiento de hasta cuatro semanas, dependiendo de la severidad de la infección y la respuesta al tratamiento.

- **Infección intraabdominal complicada:** 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas, por cuatro a siete días. Aumentar a 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada cuatro horas o 4,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam) cada seis horas, si se sospecha de *P. aeruginosa*. No se recomienda en infecciones de leves a moderadas ni tampoco en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad, por el riesgo de toxicidad y el desarrollo de organismos resistentes.

Ajuste de dosis en daño renal (considerando la infusión IV a pasar en 30 minutos):

- **Depuración de creatinina >40 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis, que es de 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas, en todas las indicaciones, excepto en la neumonía nosocomial, que es de 4,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam) cada seis horas.

  En pacientes con depuraciones de creatinina de 40 mL/minuto o menos, la dosis de piperacilina sódica y tazobactam sódico debe disminuirse con base en el grado de daño renal. En pacientes con neumonía nosocomial y daño renal que están en tratamiento con aminoglucósidos, se deben ajustar las dosis, según las recomendaciones establecidas.

- **Depuración de creatinina entre 20 y 40 mL/minuto:** se deben dar 2,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam) cada seis horas. Sin embargo, en la neumonía nosocomial debe usarse una dosis de 3,375 g (3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam) cada seis horas.

- **Depuración de creatinina <20 mL/minuto:** se deben dar 2,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam) cada ocho horas. Sin embargo, en la neumonía nosocomial debe usarse una dosis de 2,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam) cada seis horas.

- **Hemodiálisis intermitente/diálisis peritoneal:** la piperacilina y el tazobactam son removidos por hemodiálisis (considerando sesiones completas tres veces por semana) y en una menor extensión por diálisis peritoneal. En pacientes en hemodiálisis o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) se recomienda una dosis de 2,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam) cada 12 horas para la mayoría de las infecciones, y una dosis de 2,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam) cada ocho horas para aquellos pacientes con neumonía nosocomial.

  Estas son las máximas dosis recomendadas para pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, debido a que en un período de cuatro horas de hemodiálisis se remueve aproximadamente el 30 a 40 % de una dosis de piperacilina sódica y tazobactam sódico, debe darse una dosis suplementaria de 0,75 g (0,67 g de piperacilina y 0,08 g de tazobactam) siguiente a cada período de diálisis. No se requieren dosis suplementarias en pacientes en CAPD.

		Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Sin dosis de *Pseudomonas*	Piperacilina: 1 hora Tazobactam: 1 hora	3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam IV cada 6 horas, a pasar en 30 minutos
	Con dosis de *Pseudomonas*	Piperacilina: 1 hora Tazobactam: 1 hora	4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam IV cada 6 horas, a pasar en 30 minutos
Enfermedad renal terminal	Sin dosis de *Pseudomonas*	Piperacilina: 3 a 5 horas Tazobactam: 2,8 horas	---
	Con dosis de *Pseudomonas*	Piperacilina: 3 a 5 horas Tazobactam: 2,8 horas	---

		Vida media	Dosis convencional
Depuración de creatinina (Dep cr) >40 a 90	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam IV cada 6 horas
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam IV cada 6 horas
Dep cr 20 a 40	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 6 horas
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	3 g de piperacilina y 0,375 g de tazobactam IV cada 6 horas
Dep cr <20	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 8 horas
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 6 horas
Dep cr <10	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 8 horas
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 6 horas
Hemodiálisis	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 12 horas (más una dosis extra de 0,7 g de piperacilina y 0,05 g de tazobactam después de la diálisis)
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 8 horas (más una dosis extra de 0,7 g de piperacilina y 0,05 g de tazobactam después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	Sin dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 12 horas
	Con dosis de *Pseudomonas*	---	2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam IV cada 8 horas

Dosis en daño hepático

Aun cuando las vidas medias séricas de piperacilina y tazobactam son prolongadas en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con pacientes sanos, este efecto no es clínicamente importante.

No se requiere un cambio en la dosis de la piperacilina sódica y tazobactam sódico en pacientes con daño hepático.

Precauciones

La piperacilina/tazobactam atraviesa la placenta y es excretado en la leche materna.

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de usar una penicilina semisintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock) en pacientes en tratamiento con penicilinas, lo que incluye piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidades de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

La piperacilina/tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosa exantemática aguda generalizada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea e interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar por una diarrea grave y persistente, que puede ser potencialmente mortal. Los síntomas pueden presentarse durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe interrumpir la piperacilina/tazobactam.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede favorecer la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.

Se han presentado manifestaciones hemorrágicas en pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunos casos, a alteraciones de las pruebas de coagulación, como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen estas manifestaciones, se debe retirar el antibiótico e instaurar un tratamiento apropiado.

Se puede desarrollar leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que sucede con otras penicilinas, al administrar dosis altas pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe considerar el contenido de sodio en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

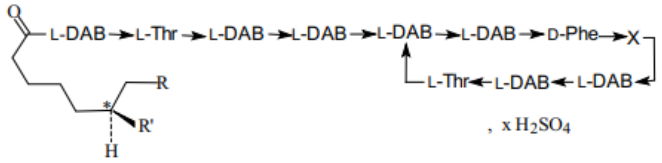
Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden reducir las concentraciones de potasio; en estos pacientes sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos.

Polimixina B

La polimixina B pertenece al grupo de antibióticos polipéptidos básicos derivados de *Paenibacillus polymyxa* (antes *Bacillus polymyxa*). El sulfato de polimixina B es una mezcla de sulfatos de polipéptidos producidos por el crecimiento de cepas de *Paenibacillus polymyxa*, cuyo principal componente es la polimixina B1, junto con la polimixina B2. Esta preparación debe tener una potencia equivalente a no menos de 6.000-6.500 unidades de polimixina B por miligramo (mg), calculada sobre la base anhidra (sustancia seca).

Cada miligramo de polimixina B base pura es equivalente a 10.000 unidades de polimixina B y cada microgramo (µg) de polimixina B base pura es equivalente a 10 unidades de polimixina B.

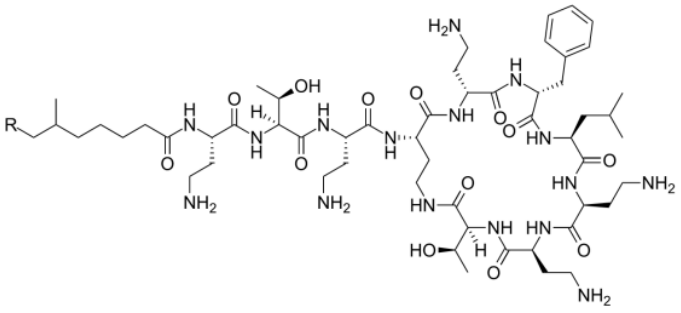
Polimixina B 500.000 unidades (como sulfato de polimixina). Polvo liofilizado. No contiene preservantes.



DAB = Ácido 2,4-diaminobutírico

Polimixina	R	R'	X	FM	PM
B_1	CH_3	CH_3	L-Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1.204
B_2	H	CH_3	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1.190
B_3	CH_3	H	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1.190
$B_{1\text{-}I}$	CH_3	CH_3	L-Ile	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1.204

Polimixina B1



Mecanismo de acción

Para comprender el mecanismo de acción de las polimixinas se deben conocer los componentes químicos presentes en la estructura de su molécula. Las polimixinas son lipopolipéptidos cíclicos, constituidas por una secuencia de 10 péptidos, cinco residuos no proteogénicos de ácido diaminobutírico (DAB) (que les confiere a las polimixinas una característica policatiónica, con pH 7,4); residuos hidrofóbicos en la posición seis y siete y, por último, una molécula de ácido graso en su extremo N-terminal. Al igual que en otros antimicrobianos péptidos, la presencia de residuos lipofílicos e hidrofílicos en una misma molécula les da a las polimixinas un carácter anfipático.

Las polimixinas ejercen su actividad bactericida a partir de la atracción electrostática que establecen inicialmente con el lípido A presente en la membrana externa de las bacterias gramnegativas. El lípido A es uno de los tres constituyentes del LPS bacteriano, que también presenta en su región central un núcleo constituido por una unidad de sacáridos y una región más externa denominada antígeno O. Las moléculas del lípido A sirven de soporte al LPS bacteriano, manteniéndolo anclado a la membrana y, de esta forma, contribuyendo con la organización de la membrana externa bacteriana. Esas moléculas están fuertemente asociadas a la membrana mediante las interacciones de Van der Waals, estableciendo un "puente" con las moléculas del lípido A vecinas, a través de los iones divalentes de calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}).

La atracción electrostática entre la molécula de polimixina y el lípido A se da por la diferencia de carga entre estas dos moléculas. Las polimixinas son compuestos catiónicos (carga positiva), al tiempo que el lípido A presenta carga predominantemente negativa. La interacción entre polimixina-lípido A promueve un desplazamiento de los iones de calcio y magnesio responsables del mantenimiento de la organización de la membrana externa. Tras el desplazamiento de estos iones y la desorganización del lípido A, el residuo de ácido graso en el extremo N-terminal de la molécula de polimixina se inserta en la membrana externa, causando lesiones en esta.

Al llegar al espacio periplasmático, la molécula de polimixina causa el mismo tipo de daño en la membrana interna bacteriana. Estas lesiones aumentan la permeabilidad de las membranas y favorecen la pérdida de componentes intracelulares; como consecuencia, se produce la muerte de la célula bacteriana.

De tal forma, la polimixina tiene un mecanismo de acción antibiótica basado en la unión con los fosfolípidos de la membrana citoplasmática, alterando así la permeabilidad normal de la membrana a moléculas de bajo peso molecular e induciendo la formación de poros en la pared bacteriana lo suficientemente grandes para que se produzca un flujo de nucleótidos al exterior de la célula. Por otro lado, este antibiótico, por medio de sus grupos amino, es capaz de unirse a grupos fosfato del disacárido D-glucosamina y a grupos carboxilo presentes en el lípido A y en la región core de los lipopolisacáridos, con una interacción por fuerzas iónicas. Además, se une también a estas regiones por medio de interacciones hidrofóbicas entre los respectivos grupos acilo. Esta interacción con LPS provoca una desestabilización estructural de la membrana impidiendo el crecimiento y la multiplicación de la bacteria y disminuye la acción tóxica del lípido A.

En general, el rango de acción de la polimixina B incluye a la mayoría de las especies gramnegativas, siendo *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* algunos ejemplos de los microorganismos más susceptibles a su acción, si bien, por ejemplo, la eficacia de la polimixina "*in vivo*" con *Pseudomonas aeruginosa* se ve ampliamente afectada por la presencia de iones divalentes.

Por el contrario, hay una serie de microorganismos que presentan resistencia a este antibiótico, tales como *Proteus spp*., *Neisseria spp.* y la mayoría de los hongos y bacterias grampositivas. El uso conjunto de algunas sustancias con la polimixina también provoca una inhibición de su acción. Algunos ejemplos de estas sustancias son: cationes de hierro (II), cobalto (II), manganeso (II), agentes microbianos (amfotericina, hidrocloruro de tetraciclina, cloranfenicol sódico), entre otros. De esta manera, se deduce que algunas especies catiónicas presentes dificultan o inhiben la acción bactericida, y en el caso de los iones divalentes, estos interaccionan con la polimixina B anulando completamente su acción.

Embarazo: categoría C.

Valorar riesgo/beneficio. No se ha establecido la seguridad del principio activo durante el embarazo.

Lactancia materna

Se desconoce si el sulfato de polimixina B está presente en la leche materna.

Farmacocinética

La polimixina B tiene una difusión pobre; en pacientes críticamente enfermos se ha descrito un V_d central de aproximadamente 0,09 L/kg y un V_d periférico de 0,33 L/kg. No atraviesa la barrera dentro del LCR o dentro del ojo.

Se une a las proteínas en aproximadamente un 60 %. En pacientes críticamente enfermos presenta un rango de 79 a 92 %.

La polimixina B tiene una vida media de eliminación de seis horas, la cual se incrementa en pacientes con una función renal reducida.

El tiempo para alcanzar el pico sérico por vía intramuscular es de dos horas.

La polimixina B se excreta en orina en <1 % como droga no cambiada dentro de las 12 horas. En adultos críticamente enfermos se excreta en un rango de 0,98 a 17,4 % como droga no cambiada.

Por vía intravenosa, alrededor de la mitad de la dosis de polimixina B subministrada se fija de manera reversible a las membranas celulares del corazón, riñones, hígado y otros tejidos, lo que explica su nefrotoxicidad y su neurotoxicidad (si se administra después de la anestesia puede ocasionar parálisis respiratoria). La unión a proteínas plasmáticas es moderada; sin embargo, debido a la presencia de iones divalentes en el plasma sanguíneo, su actividad se ve reducida en aproximadamente un 50 %.

Este antibiótico no se elimina por hemodiálisis, pero tiene una gran aplicación en el tratamiento de la septicemia, ya que la polimixina inmovilizada se utiliza para realizar una diálisis sanguínea, con la finalidad de eliminar los lipopolisacáridos (endotoxinas) presentes en el plasma.

Reconstitución

Preparación

Al frasco ampolla que contiene el polvo liofilizado se le agregan 10 mL de suero glucosado al 5 %; luego, la solución obtenida se extrae y se diluye en 300 a 500 mL de suero glucosado al 5 % para infusión IV, obteniéndose una concentración de 1.000 a 1.667 unidades/mL.

En la preparación para uso intratecal, disolver 500.000 unidades de polimixina B en polvo liofilizado en 10 mL de suero fisiológico (libre de preservantes), para obtener 50.000 unidades/mL.

Estabilidad

El frasco ampolla con el polvo liofilizado debe mantenerse a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C y protegido de la luz.

La solución para infusión debe mantenerse en refrigeración (de 2 a 8 °C) por 72 horas a partir de su preparación, y después de este tiempo, descartarse.

No mezclar con soluciones alcalinas, ya que es menos estable.

De preferencia, usar en forma inmediata, debido a que no contiene preservante.

Administración

La polimixina B se administra vía infusión IV cada 12 horas para infusión continua, o a pasar en infusión IV en 60 a 120 minutos. Además, se administra vía intratecal.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la polimixina B en el centro hospitalario.

- **Infecciones por bacterias multidrogorresistentes severas y que amenacen la vida del paciente (excluyendo la meningitis), vía IV:**
  - **Dosis en neonatos:** 15.000 a 40.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas.
  - **Dosis en infantes (>4 semanas a un año):** 15.000 a 40.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas.
  - **Dosis en niños (>12 meses de edad) y adolescentes:** 15.000 a 40.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas.
- **Meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenzae*:**
  - **Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños <2 años, vía intratecal:** 20.000 unidades una vez por día, por tres a cuatro días, o 25.000 unidades una vez al día, día de por medio; continuar con 25.000 unidades una vez al día, día de por medio, por al menos dos semanas después de que los cultivos del LCR sean negativos.
  - **Dosis en niños ≥2 años y adolescentes, vía intratecal:** 50.000 unidades una vez por día, por tres a cuatro días; continuar con 50.000 unidades una vez al día, día de por medio, por al menos dos semanas después de que los cultivos del LCR sean negativos.
- **Infección del SNC (infección de la derivación ventrículo-peritoneal, ventriculitis):**
  - **Dosis en niños y adolescentes, vía intraventricular/intratecal:** 20.000 a 50.000 unidades una vez por día (valorar el uso de dosis menores en niños pequeños).
- **Infección ocular, vía oftálmica:** administrar cada hora una a tres gotas de sulfato de polimixina B a una concentración de 0,1 % a 0,25 % (10.000 a 25.000 unidades/mL); luego, ir aumentando el intervalo de acuerdo con la evolución clínica satisfactoria. Una inyección subconjuntival de hasta 100.000 unidades por día podría ser utilizada para infección corneal y conjuntival por *P. aeruginosa*. Evitar el uso de dosis totales sistémicas y oftálmicas >25.000 unidades/kg por día.

Ajuste de dosis en daño renal

- **En infantes (>4 semanas a un año), niños y adolescentes con daño renal, vía IV:** disminuir la dosis, de manera que no exceda de 15.000 unidades/kg por día.
- **Alternativamente en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**
  - **Dosis de carga (primer día de terapia):**
    - **Depuración de creatinina <80 mL/minuto:** 25.000 unidades/kg por día, divididas en dos dosis iguales cada 12 horas.
  - **Dosis subsiguientes:**
    - **Depuración de creatinina de 30 a 80 mL/minuto:** 10.000 a 15.000 unidades/kg cada 24 horas.

- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** 10.000 a 15.000 unidades/kg cada dos a cada tres días.

- **Pacientes anúricos:** 10.000 unidades/kg cada cinco a cada siete días.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en adultos y en adultos mayores

- **Infecciones del SNC:**

  - **Vía intratecal:** 50.000 unidades una vez al día, por tres a cuatro días, luego día de por medio, por al menos dos semanas después de que los cultivos del LCR sean negativos.

  - **Vía intratecal/intraventricular:** 50.000 unidades una vez al día, por siete días, en combinación con otros antibióticos IV (por ejemplo, meropenem).

- **Infección ocular, vía oftálmica:** administrar cada hora una a tres gotas de sulfato de polimixina B a una concentración de 0,1 % a 0,25 % (10.000 a 25.000 unidades/mL); luego, ir aumentando el intervalo de acuerdo con la evolución clínica satisfactoria. Una inyección subconjuntival de hasta 100.000 unidades por día podría ser utilizada para infección corneal y conjuntival por *P. aeruginosa*. Evitar el uso de dosis totales sistémicas y oftálmicas >25.000 unidades/kg por día.

- **Infecciones sistémicas en patógenos multidrogorresistentes, vía IV:** 15.000 a 25.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas. Monitorear de cerca por nefrotoxicidad.

- **Infecciones intraabdominales, neumonía adquirida en la comunidad, sepsis debidas a bacilos gramnegativos multidrogorresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.,* o sepsis asociada al ventilador, vía IV:**

  - **Infecciones severas (MIC ≤2 µg/mL):** 25.000 unidades/kg por dosis, en infusión IV, a pasar en un periodo de dos horas, como una dosis de carga, seguida por una dosis de mantenimiento de 30.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas; o 25.000 a 30.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas, sin una dosis de carga.

  - **Infecciones moderadas (MIC ≤1 µg/mL):** 25.000 unidades/kg por día, divididas cada 12 horas.

    Con el fin de minimizar el recrecimiento bacteriano y la heterorresistencia, valorar el uso del sulfato de polimixina B en combinación con otros antibióticos, dependiendo del sitio de infección y de las susceptibilidades. La monoterapia debe considerarse solo en infecciones debidas a organismos resistentes a carbapenemos.

    En pacientes con obesidad mórbida, considerar la dosis con base al peso corporal ajustado.

Ajuste de dosis en daño renal

- **En pacientes con daño renal:** reducir la dosis; esta no debe exceder de 15.000 unidades/kg por día vía IV.

- **Esquema alternativo en adultos, vía IV:**

  - **Depuración de creatinina ≥80 mL/minuto:** 15.000 a 25.000 unidades/kg cada 24 horas, en dosis divididas cada 12 horas.

- **Depuración de creatinina de 30 a 80 mL/minuto:** 10.000 a 15.000 unidades/kg cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:**
    - **Dosis de carga (primer día de terapia):** 25.000 unidades, seguidas de 10.000 a 15.000 unidades/kg cada dos a cada tres días.
- **Pacientes anúricos:**
    - **Dosis de carga (primer día de terapia):** 25.000 unidades, seguidas de 10.000 unidades/kg cada cinco a cada siete días.
- **Hemodiálisis, diálisis peritoneal, vía IM:** 250.000 unidades cada 24 horas; no se requieren dosis suplementarias.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

El uso conjunto de relajantes musculares y drogas neurotóxicas (tubocurarina, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio) podría conllevar a parálisis respiratoria por bloqueo neuromuscular, debido a la neurotoxicidad del sulfato de polimixina B. Los factores de riesgo usuales incluyen daño renal preexistente, uso concomitante de medicamentos neuro/nefrotóxicos (en especial cuando la polimixina B se administra casi de inmediato después de la anestesia o del empleo de relajantes musculares), edad avanzada y deshidratación. Usualmente, se asocia con altos niveles séricos en pacientes con daño de la función renal y/o nefrotoxicidad. Las reacciones neurotóxicas podrían manifestarse por irritabilidad, debilidad, somnolencia, ataxia, parestesia perioral, entumecimiento de las extremidades y visión borrosa.

Se debe evitar el uso concurrente o secuencial de otras drogas neurotóxicas o nefrotóxicas con el sulfato de polimixina B, en particular bacitracina, estreptomicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, paromicina, viomicina y colistina.

Podría producirse una tromboflebitis en el sitio de administración de la infusión IV

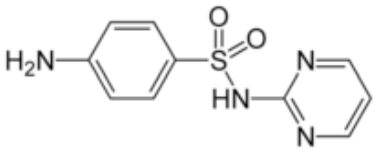
La función renal debe ser cuidadosamente determinada. En pacientes con daño renal y retención de nitrógeno debe reducirse la dosis. Los pacientes con nefrotoxicidad debida al sulfato de polimixina B suelen mostrar albuminuria, cilindros y azotemia. El gasto urinario disminuido y una subida del nitrógeno ureico son indicadores de suspensión del tratamiento con polimixina B.

Señales de irritación de meninges en uso intratecal: fiebre, dolor de cabeza, cuello rígido y aumento del recuento de células y proteínas en el fluido cerebro espinal.

Sulfadiazina

Sulfadiazina 100 mg. Tableta.

Sulfadiazina 500 mg. Tableta



Mecanismo de acción

La sulfadiazina pertenece al grupo de las sulfonamidas.

La sulfadiazina interfiere con el crecimiento bacteriano por la inhibición de la síntesis del ácido fólico bacteriano a través del antagonismo competitivo del ácido p-aminobenzoico (PABA). A diferencia de los mamíferos, las bacterias sintetizan ácido fólico a partir de la guanosina trifosfato y del PABA, y la mayoría son incapaces de captarlo del medio externo. El ácido tetrahidro-fólico es esencial como cofactor en la biosíntesis de bases púricas, de timina y de algunos aminoácidos, por lo que la sulfadiazina se considera un antimetabolito, ya que afecta a varios aspectos del metabolismo bacteriano.

La analogía estructural de la sulfadiazina con el PABA permite que compita como sustrato de la enzima dihidropteroato sintetasa. La inhibición no es solamente competitiva; la enzima es capaz de incorporar sulfamida a la dihidropteridina en cierta medida, generando un falso producto que bloquea el resto de la ruta biosintética.

La adición de PABA al medio puede revertir el efecto de la sulfadiazina, lo cual es relevante en algunas condiciones clínicas, como en presencia de abundante pus.

La sulfadiazina actúa como bacteriostático, pero puede inducir la muerte bacteriana cuando se alcanza una depleción de timina (“muerte sin timina”), fenómeno atribuido a una elevada incorporación de uracilo, en lugar de timina, en la zona del origen de replicación del cromosoma, lo que conduce a su degradación por intentos fallidos de reparación.

Embarazo: categoría C.

Lactancia materna

La sulfadiazina está contraindicada en madres amamantando, ya que las sulfonamidas se excretan en la leche materna y podrían causar kernicterus en el neonato.

Efectos no relacionados a la dosis pudieran incluir modificación de la flora intestinal.

Las sulfonamidas no deben utilizarse durante la lactancia a infantes portadores de una deficiencia de la G6PD o de hiperbilirrubinemia.

Farmacocinética

La sulfadiazina es bien absorbida por vía oral. Se distribuye a través de los tejidos y fluidos corporales, incluyendo al fluido ocular, pleural, peritoneal y sinovial, a través del agua corporal total, y se difunde fácilmente en el LCR.

El tiempo para alcanzar el pico sérico es de tres a seis horas.

La sulfadiazina se une a las proteínas plasmáticas en un 38 a 48 % y se metaboliza vía N-acetilación.

La vida media de eliminación es de 10 horas. Entre el 43 y el 60 % se excreta en orina como droga no cambiada, y entre el 15 y el 40 % como un metabolito.

Administración

Cada dosis de sulfadiazina debe tomarse con un vaso lleno de agua (250 mL) y a intervalos frecuentes durante el día, mientras esté recibiendo la droga. Tomar siempre a la misma hora para evitar variaciones en los niveles sanguíneos en el pico y en el valle.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la sulfadiazina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos, vía oral

- **Toxoplasmosis congénita:** 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por 12 meses, junto con pirimetamina 1 mg/kg por día, una vez al día, y ácido folínico 5 mg tres veces por semana, por los primeros seis meses; luego, pirimetamina 1 mg/kg por día, tres veces por semana, y ácido folínico 10 mg tres veces por semana, por los próximos seis meses. Empezar la sulfadiazina después de que la ictericia neonatal se ha resuelto. Agregar esteroides si hay coriorretinitis o si la proteína del LCR es >1 g/dL. La terapia únicamente es efectiva contra los trofozoítos activos (terapia prolongada está designada a matar los quistes cuando estos se reactivan y se transforman en trofozoítos).

> **Dosis en edad ≥28 días:** 120 a 150 mg/kg por día, divididos cada seis horas.
>
> **Dosis diaria máxima:** 6 g.

Dosis en infantes (>4 semanas a un año) y niños con infecciones susceptibles, vía oral

- **Infantes <2 meses de edad:**
  - **Toxoplasmosis congénita:** 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por 12 meses, junto con pirimetamina y ácido folínico. La terapia es únicamente efectiva contra los trofozoítos activos (terapia prolongada está designada a matar los quistes cuando estos se reactivan y se transforman en trofozoítos).
- **Infantes ≥2 meses a 12 meses de edad y niños en infecciones susceptibles:**
  - **Esquema:** iniciar con 75 mg/kg por dosis o 2 g/m^2 por dosis una vez, seguida de una dosis de mantenimiento de 150 mg/kg por día o 4 g/m^2 por día, divididos cada cuatro o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 6 g.

    Un esquema alternativo consiste en 120 a 150 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 6 g.
- **Toxoplasmosis:**
  - **Congénita en infantes:** 100 mg/kg por día, divididos cada 12 horas, por 12 meses, en conjunto con pirimetamina y ácido folínico.
  - **Adquirida en infantes ≥2 meses y niños:** un esquema de inducción aguda de 100 a 200 mg/kg por día, divididos cada seis horas, en conjunto con pirimetamina y ácido folínico. Dosis diaria máxima: 6 g. Continuar la terapia por al menos seis semanas; luego, seguir con terapia supresora crónica.
  - **Profilaxis secundaria (expuestos/positivos al VIH) en infantes ≥2 meses y niños:** 85 a 120 mg/kg por día, divididos cada seis o cada 12 horas, en combinación con pirimetamina y ácido folínico. Dosis diaria máxima: 4 g.

- **Profilaxis de fiebre reumática recurrente (prevención secundaria):**
  - **Esquema:**
    - **≤30 kg:** 500 mg una vez al día.
    - **≥30 kg:** 1.000 mg una vez al día.
    - **Esquema alterno:**
      - **≤27 kg:** 500 mg una vez al día.
      - **≥27 kg:** 1.000 mg una vez al día.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, se debe usar con precaución en daño renal.

En caso de daño renal severo, se debe evitar su uso; existe un alto riesgo de cristaluria.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, se debe usar con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier sulfa y en porfiria.

Precauciones

Daño renal, daño hepático, deficiencia de la G6PD, obstrucción urinaria, discrasia sanguínea.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la sulfadiazina en el centro hospitalario.

Dosis vía oral

En adultos, la dosis usual de sulfadiazina vía oral es de 2 a 4 g, divididos cada seis a cada ocho horas inicialmente, seguidos por 2 a 4 g por día, divididos cada ocho a cada seis horas.

- **Profilaxis de fiebre reumática recurrente (prevención secundaria):**
  - En pacientes con peso ≤27 kg, la dosis usual de sulfadiazina vía oral es de 500 mg una vez al día.
  - Pacientes con peso >27 kg podrían recibir 1 g de sulfadiazina vía oral una vez al día.

  La sulfadiazina no debe emplearse en el tratamiento de infecciones por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A, *β*-hemolítico).

- **Nocardiosis:** se recomienda una dosis de 4 a 8 g de sulfadiazina por día, por un mínimo de seis semanas. El tratamiento con la sulfadiazina con frecuencia se continúa por varios meses después de la aparente cura de la nocardiosis, con el fin de prevenir una recaída de la infección.

- **Portadores asintomáticos de meningococos y profilaxis:** cuando el organismo es susceptible a la sulfadiazina, los adultos reciben una dosis de 1 g de sulfadiazina dos veces al día, por dos días.

- **Tratamiento de encefalitis por *Toxoplasma gondii*:** la combinación de pirimetamina y sulfadiazina constituye el tratamiento de elección para la toxoplasmosis en adultos, incluyendo los pacientes inmunocomprometidos (SIDA).

    - **Tratamiento agudo:**

        - **Con un peso <60 kg:** 1 g cada seis horas, en combinación con pirimetamina, más ácido folínico (leucovorina), por más de seis semanas.

        - **Con un peso ≥60 kg:** 1,5 g cada seis horas, en combinación con pirimetamina, más ácido folínico (leucovorina), por más de seis semanas.

    - **Profilaxis para prevenir la recurrencia:** 1 a 4 g por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, en combinación con pirimetamina, más ácido folínico (leucovorina).

El tratamiento de adultos inmunocompetentes con toxoplasmosis linfadenopática raramente está indicado, por cuanto esta forma de la enfermedad suele ser autolimitada. Si la enfermedad visceral es clínicamente evidente o los síntomas son severos o persistentes, el tratamiento podría ser valorado clínicamente y podría indicarse por dos a seis semanas.

El tratamiento para la enfermedad ocular debe ser valorado por un especialista en oftalmología (depende de numerosos parámetros, incluyendo el grado de agudeza de la lesión, el grado de inflamación (si la hay), la agudeza visual, el tamaño de la lesión, la localización y la persistencia).

En adultos, consiste en 100 mg de pirimetamina por un día, como una dosis de carga, seguido de 25 a 50 mg por día, más 1 g de sulfadiazina cuatro veces al día, más 5 a 25 mg de ácido folínico (leucovorina) con cada dosis de pirimetamina, por cuatro a seis semanas, seguido de una revaloración de la condición del paciente. Si el paciente es alérgico a la sulfadiazina, puede usarse la pirimetamina más clindamicina, en lugar de la sulfadiazina.

Dosis en daño renal

Usar con precaución en pacientes con daño renal de leve a moderado; evitar en daño renal severo. Existe un alto riesgo de cristaluria.

Dosis en daño hepático

Usar con precaución en daño hepático de leve a moderado; evitar en daño hepático severo.

Contraindicaciones

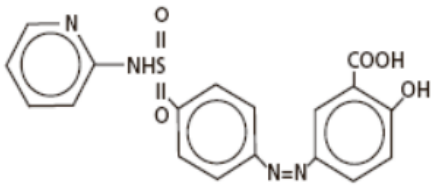
Hipersensibilidad a cualquier sulfa y en porfiria.

Precauciones

Daño renal, daño hepático, deficiencia de la G6PD, obstrucción urinaria, discrasia sanguínea.

Sulfasalazina

Sulfasalazina 500 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

El componente activo de la sulfasalazina es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Aunque su mecanismo de acción específico no se conoce con certeza, se estima que modula a los mediadores químicos locales de la respuesta inflamatoria, en especial a los leucotrienos. Además, se ha postulado que actúa como eliminador de radicales libres o como un inhibidor del factor de necrosis tumoral. Su acción parece tópica más que sistémica.

Embarazo: categoría B.

La sulfasalazina y la sulfapiridina atraviesan la placenta, por lo que existe un potencial de kernicterus en el neonato.

Se ha reportado agranulocitosis en un infante tras la exposición materna a la sulfasalazina durante el embarazo.

La sulfasalazina inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y podría disminuir sus efectos.

Cuando la sulfasalazina es necesaria para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, podría utilizarse siempre que se dé con ácido fólico.

Lactancia materna

La sulfasalazina se excreta en la leche materna. Las concentraciones de sulfapiridina en ella representan aproximadamente el 30 a 60 % de las concentraciones séricas maternas.

En infantes siendo amamantados se han reportado heces sanguinolentas o diarrea.

Aun cuando la sulfapiridina tiene una pobre habilidad de desplazamiento de la bilirrubina, la exposición a esta podría causar kernicterus en el neonato. Se debe, por lo tanto, tener precaución cuando la madre amamante al niño.

Farmacocinética

La absorción oral de la sulfasalazina es <15 %. Una vez en el colon, la flora intestinal metaboliza la sulfasalazina a sulfapiridina y 5-ASA. Tras su absorción, la sulfapiridina se metaboliza principalmente por acetilación, formando acetilsulfapiridina (AcSP), así como por hidroxilación; mientras que el 5-ASA sufre una N-acetilación, proceso independiente del fenotipo de acetilación.

La sulfasalazina se une a la albúmina en >99 % y la sulfapiridina en un 70 %. El AcSP, por su parte, se une en un 90 % a las proteínas plasmáticas.

El V_d de la sulfasalazina es de 7,5 ± 1,6 L.

La biodisponibilidad es de <15 % para la sulfasalazina, de 60 % para la sulfapiridina y entre 10 y 30 % para el 5-ASA.

La vida media de eliminación de la sulfasalazina es de 4,2 a 11,0 horas (es más prolongada en el adulto mayor), mientras que la de la sulfapiridina es de 14,8 horas en acetiladores lentos y de 10,4 horas en acetiladores rápidos.

El tiempo para alcanzar el pico es de 3 a 12 horas en la sulfasalazina y de 10 horas para la sulfapiridina y el 5-ASA.

Se excreta primariamente en la orina (como droga no cambiada, en forma conjugada y como metabolitos acetilados). En heces se excreta en cantidades pequeñas.

Cabe mencionar que el inicio de acción de la sulfasalazina en la artritis reumatoide es mayor a las cuatro semanas, mientras que en la colitis ulcerativa se alcanza en tres a cuatro semanas.

Administración

La sulfasalazina se administra después de las comidas o con alimentos. No administrar con antiácidos.

Indicaciones y dosis en pediatría

La sulfasalazina se usa como un agente antiinflamatorio.

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación de la sulfasalazina, vía oral:

- **Enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn):**
  - **Colitis ulcerativa en niños ≥6 años y adolescentes:**
    - **Inducción:** 40 a 60 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g.
    - **Dosis de mantenimiento:** 30 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis diaria máxima: 2 g.
    - **Esquema alternativo:**
      - **Inducción en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn:** 40 a 100 mg/kg por día, divididos cada ocho o cada seis horas. Dosis diaria máxima: 4 g.
      - **Dosis de mantenimiento en colitis ulcerativa:** 30 a 70 mg/kg por día, divididos cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 4 g.

        Para el tratamiento de la colitis ulcerativa, el intervalo entre dosis de sulfasalazina no debe exceder de ocho horas.

        La respuesta a la sulfasalazina en pacientes con colitis ulcerativa puede ser evaluada tanto por criterio clínico (por ejemplo, presencia de fiebre, cambios de peso, grado y frecuencia de diarrea y sangrado), como por sigmoidoscopia y evaluación de las muestras de biopsias.

        La continuación del tratamiento con sulfasalazina podría ser necesaria igualmente cuando los síntomas clínicos, incluyendo la diarrea, han sido controlados.

        Cuando el examen endoscópico confirma una mejoría satisfactoria, la dosis de sulfasalazina podría disminuirse a una dosis de mantenimiento. Si la diarrea recurre, se debe aumentar la dosis a la dosis efectiva previa.

Los pacientes con colitis ulcerativa deben ser informados de que la enfermedad raramente remite en forma completa y que el uso continuo de dosis de mantenimiento de sulfasalazina podría reducir el riesgo de recaída.

En los pacientes que son muy sensibles al tratamiento, se sugiere iniciar con una dosis total de 50 a 250 mg por día y doblarla a intervalos de cada cuatro a cada siete días, hasta alcanzar la dosis deseada.

No usar en pacientes con historia de agranulocitosis o en aquellos que previamente han tenido una reacción anafilactoide con la sulfasalazina.

- **Artritis reumatoide juvenil en niños ≥6 años y adolescentes:**
  - **Dosis inicial:** 10 mg/kg por día, divididos cada 12 horas; aumentar semanalmente en 10 mg/kg por día, hasta que la dosis de mantenimiento a establecer sea alcanzada.
  - **Dosis de mantenimiento:** 30 a 50 mg/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 2 g.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a sus metabolitos o a alguno de los excipientes, a las sulfonamidas o a los salicilatos.

Porfiria aguda intermitente.

Obstrucción intestinal o urinaria.

Precauciones

Es importante monitorear las reservas de hierro y, de ser necesario, incrementar su aporte en la dieta. Además, se debe considerar un suplemento de ácido fólico de 1 mg por día, por cuanto la sulfasalazina inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia o bien, exacerbar una deficiencia previa causada por una enfermedad; esto podría provocar alteraciones sanguíneas graves (como macrocitosis y pancitopenia, entre otros).

Se debe tener precaución en personas hipersensibles a los salicilatos, con daño renal, deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), discrasias sanguíneas, alergia severa o asma bronquial. La sulfasalazina no debe administrarse a pacientes con deterioro de la función hepática o renal o con discrasias sanguíneas, a menos que el beneficio potencial compense el riesgo. La aparición de signos clínicos como dolor de garganta, fiebre, palidez, púrpura o ictericia durante el tratamiento con sulfasalazina puede indicar mielosupresión, hemólisis o hepatotoxicidad. Al igual que sucede con otras sulfonamidas, la sulfasalazina puede provocar hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima G-6-PD.

Antes de comenzar el tratamiento con sulfasalazina, y regularmente durante los tres primeros meses de tratamiento, deberán realizarse en todos los pacientes recuentos sanguíneos completos (incluyendo

recuento diferencial de glóbulos blancos), pruebas de la función hepática y valoración de la función renal (incluyendo análisis de orina). Pasado ese tiempo, el paciente deberá ser monitorizado cuando haya una indicación clínica. El tratamiento debe suspenderse hasta tener los resultados de los análisis de sangre.

Debido a que la sulfasalazina causa cristaluria y formación de cálculos renales, se debe mantener una adecuada ingesta de líquidos.

Se ha observado oligospermia e infertilidad en los hombres tratados con sulfasalazina. Sin embargo, la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de dos a tres meses.

El tratamiento puede producir una coloración naranja-amarillento en la orina y en la piel.

La combinación de sulfasalazina con ciclosporina puede reducir las concentraciones de ciclosporina, aparentemente por una interacción con el citocromo P450. Por este motivo, se requiere control y ajuste de la dosis.

Las resinas de intercambio aniónico (tales como el colestipol y la colestiramina) se unen a la sulfasalazina y sus metabolitos en el intestino. Su administración conjunta con sulfasalazina origina quelatos que pueden conducir a la malabsorción de la sulfasalazina, pero no de la sulfapiridina.

La administración conjunta con antibióticos (como ampicilina, neomicina, rifamicina y etambutol) puede disminuir el efecto de la sulfasalazina por inhibición parcial del metabolismo bacteriano, debido a la reducción de la flora del tracto gastrointestinal.

Se han descrito casos de reducción en la absorción de digoxina y la consecuente obtención de niveles terapéuticos séricos deficientes cuando se administró de forma concomitante con la sulfasalazina.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Vía oral:

- **Colitis ulcerativa:** en este caso, el intervalo entre dosis de sulfasalazina no debe exceder de ocho horas (preferiblemente, cada seis horas). La respuesta a la sulfasalazina en pacientes con colitis ulcerativa puede ser evaluada tanto por criterio clínico (por ejemplo, presencia de fiebre, cambios de peso, grado y frecuencia de diarrea y sangrado), como por sigmoidoscopia y evaluación de las muestras de biopsias. La continuación del tratamiento con sulfasalazina podría ser también necesaria cuando los síntomas clínicos, incluyendo la diarrea, han sido controlados. Cuando el examen endoscópico confirma una mejoría satisfactoria, la dosis de sulfasalazina podría disminuirse a una dosis de mantenimiento. Si la diarrea recurre, se debe aumentar la dosis a la dosis efectiva previa. Los pacientes con colitis ulcerativa deben ser informados de que la enfermedad raramente remite en forma completa y que el uso continuo de dosis de mantenimiento de sulfasalazina podría reducir el riesgo de recaída. Considerar una reducción de la dosis o el uso de la tableta con cubierta entérica en pacientes con efectos adversos a nivel GI con la tableta sin cubierta entérica.

    - **Dosis inicial:** 3 a 4 g por día, en dosis divididas a intervalos ≤8 horas (preferiblemente, cada seis horas); podría iniciarse a una dosis de 1 a 2 g diarios, divididos cada ocho horas o cada seis horas, con el fin de reducir la intolerancia GI. Se recomienda titular a 4 a 6 g por día, divididos cada seis horas. En un ataque agudo severo: 1 a 2 g tres a cuatro veces al día; en un ataque agudo de leve a moderado: 1 g tres a cuatro veces al día.

    - **Dosis de mantenimiento:** 2 g por día, en dosis divididas a intervalos ≤8 horas (preferiblemente, cada seis horas). Si se presenta una intolerancia GI, reducir la dosis al 50 % y en forma gradual aumentar a la dosis meta después de ciertos días. Si la intolerancia GI persiste, suspender la sulfasalazina por unos cinco a siete días y reanudar de nuevo a dosis diarias más bajas.

Alternativamente, en mantenimiento de la remisión se puede dar a la dosis de 1 g dos a tres veces al día; continuar la dosis en forma indefinida, a no ser que el paciente presente efectos adversos. En caso de que el paciente empeore en su condición, aumentar la dosis a 1-2 g tres a cuatro veces al día.

- **Artritis reumatoide (presentación de liberación retardada -cubierta entérica-):**
  - **Dosis inicial:** 500 mg a 1 g por día, con aumentos semanales de 500 mg (dosis total diaria dividida cada 12 horas), hasta una dosis de mantenimiento.
  - **Dosis de mantenimiento:** 2 g por día, divididos cada 12 horas (máximo 3 g por día si la respuesta a 2 g por día es inadecuada después de 8-12 semanas de tratamiento). Usualmente, se observa una mejoría a los dos meses de iniciado el tratamiento. Se recomienda el uso concurrente de analgésicos y/o antiinflamatorios.
- **Enfermedad de Crohn activa, leve a moderada, enfermedad colónica o íleo-colónica:** 3 a 6 g por día, divididos en dosis cada seis horas, ya sea en presentación de liberación convencional o en presentación de liberación retardada.
  - **Régimen de desensibilización:** para pacientes que podrían ser sensibles al tratamiento, se sugiere empezar con una dosis total de 50 a 250 mg diarios e ir doblando la dosis cada cuatro a cada siete días, hasta alcanzar la dosis deseada. Suspender la sulfasalazina si se presentan síntomas de sensibilidad. No intentar en pacientes con historia de agranulocitosis o en aquellos que han tenido una reacción anafilactoide previa a la terapia a la sulfasalazina.

Dosis en daño renal

No se recomienda su uso (el médico debe valorar el riesgo versus el beneficio). Está contraindicada en daño renal severo (VFG <30 mL/minuto/1,73 m^2).

Dosis en daño hepático

No se recomienda su uso (el médico debe valorar el riesgo versus el beneficio). Está contraindicada en daño hepático severo.

Precauciones

Usar con extrema precaución en pacientes con daño de la función renal, daño de la función hepática o discrasias sanguíneas. Asimismo, usar con precaución en pacientes con alergias severas, asma o EPOC.

Se debe considerar un suplemento de ácido fólico de 1 mg por día, por cuanto la sulfasalazina inhibe la absorción y el metabolismo del ácido fólico y puede causar su deficiencia o bien, exacerbar una deficiencia previa causada por una enfermedad o por un embarazo; esto podría provocar alteraciones sanguíneas graves (como macrocitosis y pancitopenia, entre otros).

Se han reportado muertes por cambios en el sistema nervioso central o neuromusculares irreversibles, alveolitis fibrosa, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas; en hombres, raramente oligospermia. Una similitud química está presente entre las sulfonamidas, sulfonilureas, inhibidores de anhidrasa carbónica, tiazidas y diuréticos de asa (excepto el ácido etacrínico).

Comúnmente, se presentan náuseas, vómitos y malestar abdominal; la titulación de la dosis y/o el uso de la formulación con cubierta entérica podrían disminuir los efectos adversos GI.

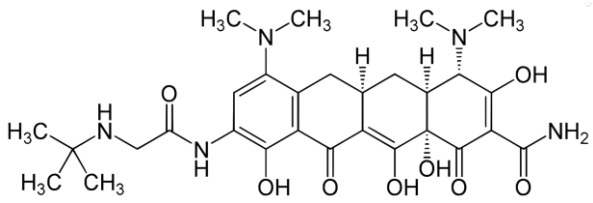
Está contraindicado en pacientes alérgicos a las sulfonamidas; sin embargo, la reacción cruzada con cualquiera de los grupos antes señalados podría presentarse. Evitar su uso cuando de previo ha habido una reacción severa. Los acetiladores lentos podrían ser más propensos a reacciones adversas.

Con el uso de sulfonamidas (incluyendo la sulfasalazina) se han presentado reacciones severas de piel (algunas fatales), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa; estas se presentan más comúnmente durante el primer mes de tratamiento. Suspender su uso ante el primer signo de brote en la piel, lesiones en la mucosa o cualquier otro signo de toxicidad dermatológico. Se podría presentar una severa reacción de hipersensibilidad, incluyendo brotes con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos. Previo a la aparición podría haber fiebre o linfadenopatía del brote.

Tigeciclina

La tigeciclina es un antibacteriano de la clase tetraciclina.

Tigeciclina 50 mg. Polvo liofilizado. Frasco ampolla. Contiene 100 mg de monohidrato de lactosa. No contiene preservante.



Mecanismo de acción

La tigeciclina pertenece a las glicilciclinas, constituyendo la tercera generación de tetraciclinas. Tiene mayor afinidad por el ribosoma 30S, uniéndose a la citosina 1054 del rRNA 16S y bloqueando la entrada del tRNA en una fase más temprana.

La tigeciclina inhibe la traducción proteica en bacterias por la unión a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas del amino acil tRNA dentro del sitio A del ribosoma. Esto previene la incorporación de residuos de aminoácidos dentro de las cadenas de elongación de péptidos. En general, la tigeciclina es considerada un bacteriostático; sin embargo, ha demostrado actividad bactericida contra aislados de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Embarazo: categoría D.

Efectos teratogénicos.

Lactancia materna

Se desconoce si la tigeciclina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe valorar esta situación en caso de que la madre se encuentre en tratamiento con este fármaco (43).

Farmacocinética

La tigeciclina se distribuye de manera extensiva en tejidos, vesícula, pulmones y colon. Tiene un V_d de 2,84 L/kg en niños de 8 a 11 años, y de 7 a 8 L/kg en adultos.

Se une a las proteínas en un rango de 71 a 89 %.

La tigeciclina se metaboliza a nivel hepático por glucuronidación, N-acetilación y epimerización, a ciertos metabolitos, cada uno representando menos del 10 % de la dosis.

La vida media de eliminación en una dosis única es de 27 horas, mientras que en dosis múltiples es de 42 horas, aumentando en un 23 % en pacientes con daño hepático moderado y en un 43 % en daño hepático severo.

La tigeciclina se excreta en heces (59 % como droga no cambiada) y en orina (33 %, con un 22 % de la dosis total como droga no cambiada). Tiene una depuración reducida en un 25 % en pacientes con daño hepático moderado y de un 55 % en daño hepático severo.

Preparación

Reconstitución

Al frasco ampolla con el polvo liofilizado se le agregan 5,3 mL de suero fisiológico o suero glucosado al 5 %, alcanzando una concentración de 10 mg/mL de tigeciclina. La solución reconstituida debe ser posteriormente transferida y diluida para infusión IV (retirar 5 mL de la solución reconstituida del frasco ampolla y agregar a 100 mL de suero fisiológico o suero glucosado al 5 %). La concentración máxima en la bolsa es de 1 mg/mL. La solución reconstituida debe ser de un color amarillo a naranja; sino es así, debe descartarse.

Estabilidad

El frasco ampolla debe mantenerse a temperatura controlada de 20 a 25 °C. Una vez reconstituido puede almacenarse a temperatura ambiente controlada (20 a 25 °C) por hasta 24 horas (hasta seis horas en el frasco ampolla y una vez transferido a la bolsa por el tiempo remanente hasta cumplir las 24 horas); si no se usa en ese lapso, se debe descartar.

El reconstituido una vez mezclado con suero fisiológico o suero glucosado al 5 % podría ser refrigerado (2 a 8 °C) por hasta 48 horas a partir de la reconstitución y mezcla en la bolsa.

La solución reconstituida debe ser de un color amarillo-naranja; descartar sino corresponde a este color.

No mezclar con otras drogas.

La solución reconstituida debe ser diluida a una concentración final que no exceda de 1 mg/mL.

Administración

La tigeciclina se administra vía infusión IV a pasar en un período de 30 a 60 minutos, cada 12 horas.

Indicaciones y dosis

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la tigeciclina.

Se usa en el tratamiento de infecciones de piel, infecciones intraabdominales complicadas (por ejemplo, apendicitis, colecistitis, peritonitis, abscesos hepáticos) y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad causada por organismos susceptibles.

Infecciones complicadas de piel y estructuras de piel

La tigeciclina está indicada en infecciones causadas por aislados de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (aislados susceptibles a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus group* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Bacteroides fragilis*.

Infecciones intraabdominales complicadas

La tigeciclina está indicada en infecciones causadas por aislados susceptibles de *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (aislados susceptibles a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus anginosus group* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* y *Parvimonas micra* (antes *Peptostreptococcus micros*).

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad

La tigeciclina se encuentra indicada en infecciones causadas por aislados susceptibles de *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles a penicilina), incluyendo casos con bacteriemia concurrente, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*.

La tigeciclina no está indicada en el tratamiento de infecciones de pacientes con pie diabético ni en el tratamiento de neumonía adquirida en el hospital o asociada al ventilador.

Dosis en pediatría

Vía IV

- **Niños de 8 a 11 años:** 1,2 mg/kg por dosis, cada 12 horas. Dosis máxima única: 50 mg.
- **Niños ≥12 años y adolescentes:** 50 mg cada 12 horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

En enfermedad renal terminal en diálisis es pobremente dializable. No se requieren dosis suplementarias o ajuste de la dosis, incluyendo pacientes con hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático de leve a moderado (Child-Pugh Clase A o V):** no se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.
- **Daño hepático severo (Child-Pugh Clase C):**
  - Dosis única inicial de 100 mg.
  - Dosis de mantenimiento de 25 mg cada 12 horas.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

Vía IV

- **Neumonía adquirida en la comunidad:** iniciar con 100 mg como dosis única. Dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12 horas, por siete a 14 días.
- **Infección intraabdominal complicada:** iniciar con 100 mg como dosis única. Dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12 horas, por cinco a 14 días.
- **Infecciones complicadas en piel/estructuras de piel:** iniciar con 100 mg como dosis única. Dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12 horas, por cinco a 14 días.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

En enfermedad renal terminal en diálisis es pobremente dializable. No se requieren dosis suplementarias o ajuste de la dosis, incluyendo pacientes con hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático de leve a moderado (Child-Pugh Clase A o V):** no se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

- **Daño hepático severo (Child-Pugh Clase C):**

    - Dosis única inicial de 100 mg.
    - Dosis de mantenimiento de 25 mg cada 12 horas.

Precauciones

Se han reportado reacciones anafilácticas en agentes antibacterianos de la misma familia, incluyendo la tigeciclina, la cual tiene una estructura similar a las tetraciclinas, por lo que debe evitarse en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos de esta clase.

También se han reportado efectos adversos a nivel hepático, como el aumento en la concentración total de bilirrubina, el tiempo de protrombina y las transaminasas en pacientes tratados con tigeciclina, así como casos aislados de disfunción hepática en forma significativa y falla hepática. Los pacientes que presentan pruebas alteradas de la función hepática durante el tratamiento con tigeciclina deben ser monitoreados por evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluados por el riesgo/beneficio de continuar con el tratamiento con la tigeciclina. La función hepática podría presentarse incluso después de la suspensión del tratamiento.

Pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales, han ocurrido asociados con el tratamiento con tigeciclina. Por tanto, el diagnóstico de pancreatitis aguda debe considerarse en pacientes en tratamiento con tigeciclina que desarrollan síntomas, signos o alteraciones anormales de laboratorio sugestivas de esta enfermedad. Se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Los pacientes suelen mejorar después de la suspensión de la tigeciclina, por lo que se debe valorar el cese del tratamiento en casos de sospecha de haber desarrollado pancreatitis.

La tigeciclina cruza la placenta y se ha encontrado en los tejidos fetales, pudiendo causar daño fetal. Si la mujer llega a quedar embarazada mientras está en tratamiento con la tigeciclina, esta debe ser informada sobre el potencial daño al feto.

El uso de la tigeciclina durante el desarrollo de los dientes (última mitad del embarazo, en la infancia y a los ocho años) podría causar una coloración permanente de los dientes (café-amarillo grisácea), por lo que la tigeciclina no debe usarse durante esos periodos, a menos que otros antibióticos no sean efectivos o estén contraindicados.

La diarrea asociada al *Clostridium difficile* se ha reportado con el uso de antibióticos de la clase de las tetraciclinas, incluida la tigeciclina, con una severidad que varía desde cuadros leves hasta colitis fatal. En general, estos medicamentos alteran la flora normal del colon y favorecen el sobrecrecimiento de *C. difficile*, productor de las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de esta diarrea. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxinas causan un aumento en la morbilidad y en la mortalidad, ya que incluso las infecciones podrían ser refractarias a la terapia antimicrobiana y requerir de una colectomía. Por tanto, esta complicación debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea siguiente al uso de estos

antibióticos (la diarrea se ha reportado incluso después de dos meses o más), para lo cual es necesario contar con una adecuada historia clínica. Si esta diarrea se sospecha o se confirma, debe suspenderse el uso del antibiótico que no esté dirigido contra el *C. difficile.*

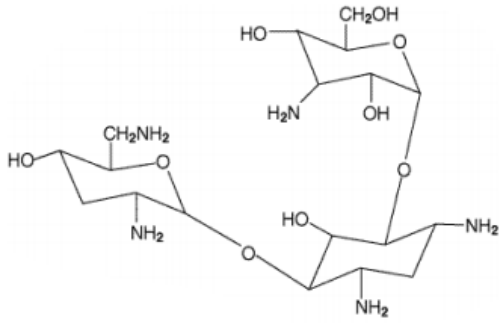
La monoterapia con tigeciclina debe evitarse en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas secundarias a perforación intestinal clínicamente aparente.

La tigeciclina podría presentar efectos adversos similares a los de la clase de las tetraciclinas, como fotosensibilidad, seudotumor cerebral y una acción antianabólica, que lleva a un aumento en el nitrógeno ureico sanguíneo, azotemia, ácidos e hiperfosfatemia.

Tobramicina

Tobramicina 28 mg. Cápsula para inhalación oral. Polvo para inhalación oral contenido en una cápsula dura para aerosol. Con dispositivo inhalador aerolizado específico para la cápsula. Con 14 dosis que representan 56 cápsulas para un tratamiento semanal por paciente, o un total de 224 cápsulas para un tratamiento de cuatro semanas por paciente.

El polvo contiene los siguientes excipientes: 1,2-diestearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DSPC), cloruro de calcio y ácido sulfúrico (para ajustar el pH).



Mecanismo de acción

La tobramicina interfiere con la síntesis bacteriana de proteínas al unirse de forma irreversible a la subunidad ribosomal 30S de bacterias sensibles, provocando errores en la lectura del ARNm y la producción de proteínas defectuosas o no funcionales.

Embarazo: categoría D.

La tobramicina cruza la placenta. Se han presentado reportes severos de una sordera congénita bilateral irreversible en niños cuyas madres recibieron otro aminoglucósido (estreptomicina) durante el embarazo.

Lactancia materna

La tobramicina se encuentra en la leche materna.

Farmacocinética

La tobramicina en polvo para inhalación oral no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales, debido a que es una molécula polar catiónica. Se encuentra específicamente formulada para su administración por inhalación y se espera que la exposición sistémica provenga de la absorción pulmonar de la fracción de tobramicina liberada en los pulmones, sin una absorción significativa cuando se administra por vía oral.

La unión a las proteínas séricas es nula.

La concentración sérica máxima (Cmax) de tobramicina después de la inhalación oral de una dosis única de 112 mg de tobramicina (equivalente a cuatro veces la cápsula de 28 mg) en pacientes con fibrosis quística fue de 1,02 ± 0,53 µg/mL (promedio ± SD), mientras que el tiempo promedio para alcanzar la concentración pico (Tmáx) fue de una hora. La Cmax en el esputo, por su parte, fue de 1.048 ± 1.080 µg/g (promedio ± SD). En general, la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos fue superior en esputo en comparación con el sérico.

En esos pacientes con fibrosis quística, la distribución se estima con un volumen aparente de 85,1 L en el compartimento central. En ellos, la vida media terminal aparente en la sangre después de una dosis única de 112 mg de tobramicina inhalada fue de alrededor de tres horas.

La tobramicina no se metaboliza y se elimina de la circulación sistémica principalmente por filtración glomerular, excretándose sin cambios en la orina.

Administración

La tobramicina se administra por medio del inhalador aerolizador. Este es un dispositivo de plástico en el cual se coloca la cápsula con el polvo; tras accionar el dispositivo, el medicamento se libera en forma de aerosol (es importante revisar de previo las instrucciones sobre la administración).

La dosis debe ser inhalada en un esquema de dosificación de 12 horas, en la medida de lo posible. No administrar en un intervalo de dosis menor a seis horas.

En pacientes que requieren terapia broncodilatadora, la administración debe realizarse entre 15 y 90 minutos antes del tratamiento con tobramicina.

Indicaciones y dosis en pediatría

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la tobramicina. Consultar el protocolo.

- **Infección pulmonar, vía inhalación oral:**
    - **Niños ≥6 años y adolescentes con fibrosis quística:** 122 mg (equivalente a cuatro cápsulas de 28 mg/cápsula) cada 12 horas. Administrar en ciclos repetidos de 28 días con la droga, seguidos de 28 días sin tratamiento.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis. Mantener un monitoreo de la función renal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la tobramicina. Consultar el protocolo.

- **Infección pulmonar, vía inhalación oral:**
    - **Pacientes con fibrosis quística:** 122 mg (equivalente a cuatro cápsulas de 28 mg/cápsula) cada 12 horas. Administrar en ciclos repetidos de 28 días con la droga, seguida por 28 días sin tratamiento.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis. Mantener un monitoreo de la función renal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Precauciones

En caso de nefrotoxicidad, suspender el tratamiento hasta que las concentraciones séricas caigan debajo de los 2 microgramos/mL.

Utilizar con precaución en pacientes con alteraciones neuromusculares, incluyendo miastenia gravis y enfermedad de Parkinson, ya que podría presentarse bloqueo neuromuscular, insuficiencia respiratoria y parálisis respiratoria prolongada, debido a los efectos parecidos al curare, relacionados con la acción de los aminoglucósidos en la función neuromuscular.

Se ha reportado ototoxicidad, manifestada por la pérdida de la audición o tinnitus. Este último podría ser un síntoma centinela de ototoxicidad; por tanto, el inicio de este síntoma justifica una mayor investigación del caso.

Con los aminoglucósidos parenterales se ha reportado ototoxicidad manifestada como toxicidad auditiva y vestibular. La toxicidad vestibular podría manifestarse por vértigo, ataxia o mareos.

Los pacientes con disfunción auditiva o vestibular conocida o sospechosa deben ser monitoreados de cerca, con evaluación audiométrica y control de las concentraciones séricas de tobramicina.

Se debe considerar un monitoreo de las concentraciones séricas de tobramicina ante la sospecha de una neurotoxicidad o con el uso concurrente de aminoglucósidos parenterales.

Si se presenta neurotoxicidad, se debe suspender el tratamiento hasta que las concentraciones caigan por debajo 2 microgramos/mL.

Considerar un audiograma basal en pacientes con gran riesgo de disfunción auditiva.

Usar con precaución en pacientes con vértigo, tinnitus o pérdida de audición preexistente.

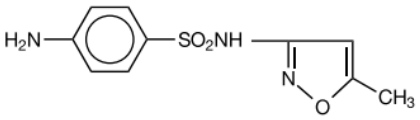
Con el uso de tobramicina para inhalación oral se ha reportado disgeusia, con mayor frecuencia en niños ≥6 años (7,4 %) que en adultos (2,7 %).

Trimetoprima con sulfametoxazol

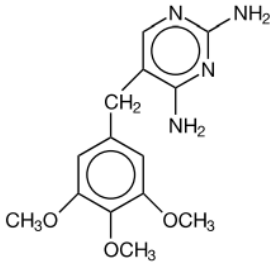
Trimetoprima con sulfametoxazol 40 mg/5 mL y 200 mg/5 mL, respectivamente. Suspensión oral. Envase con 100 mL a 120 mL.

Trimetoprima con sulfametoxazol 160 mg y 800 mg, respectivamente. Tableta.

Trimetoprima 16 mg/mL y sulfametoxazol 80 mg/mL, solución inyectable, frasco ampolla con 5 mL, 10 mL, 30 mL; además, contiene alcohol bencílico, etanol 12,2 %, propilenglicol 400 mg/mL y metabisulfito de sodio.



Sulfametoxazol

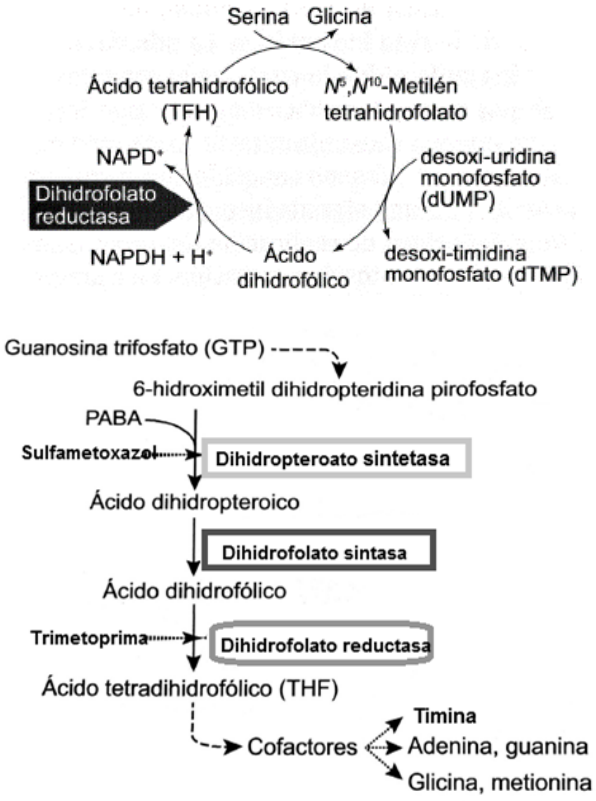


Trimetoprima

Mecanismo de acción

El sulfametoxazol interfiere con la síntesis del ácido fólico bacteriano al inhibir la conversión del ácido para-aminobenzoico (PABA) en ácido dihidrofólico, con lo cual se bloquea el crecimiento bacteriano.

La trimetoprima, por su parte, inhibe la reducción del ácido dihidrofólico a tetrahidrofolato, conllevando a una inhibición secuencial de enzimas de la vía del ácido fólico.



Las bacterias sintetizan el ácido fólico a partir de la GTP y el PABA, y la mayoría de estas son incapaces de captarlo del medio externo.

El ácido tetrahidrofólico es esencial como cofactor en la biosíntesis de bases púricas, de timina y de algunos aminoácidos.

Embarazo: categoría D.

El sulfametoxazol y la trimetoprima (cotrimoxazol) cruzan la placenta y se distribuyen en el líquido amniótico, alcanzando concentraciones fetales significativas.

Se ha reportado un gran riesgo de malformaciones congénitas (defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos del tracto urinario, paladar hendido, pie deforme) siguiente al uso materno del sulfametoxazol y trimetoprima durante el embarazo. Los suplementos de ácido fólico podrían disminuir el riesgo.

Debido a que las sulfonamidas pasan la placenta y podrían causar kernicterus en el neonato, se debe informar si la madre está en tratamiento con sulfametoxazol en un período cercano al parto.

Se recomienda no usar en el primer trimestre del embarazo ni en una gestación mayor a las 32 semanas.

> El cotrimoxazol debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se emplea cotrimoxazol durante el embarazo.
>
> El sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra el trimetoprima/sulfametoxazol a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de kernicterus, ya que en el recién nacido persisten durante varios días niveles plasmáticos significativos del fármaco de origen materno. Este riesgo teórico es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como los prematuros o los niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; por lo que debe evitarse la administración de cotrimoxazol en la etapa final del embarazo.

Lactancia materna

El sulfametoxazol y el trimetoprima se excretan en la leche materna. Su uso terapéutico debe ser valorado por la posibilidad de un desplazamiento de la bilirrubina que resulte en kernicterus y anemia hemolítica, causada por un sistema inmaduro de enzimas en eritrocitos.

Se debe evitar el uso del sulfametoxazol en mujeres que están amamantando a un infante con deficiencia de la G-6-PD o hiperbilirrubinemia.

La OMS considera al sulfametoxazol y trimetoprima compatibles con la lactancia materna en infantes a término completo, saludables, siempre que se le dé un monitoreo al infante por ictericia y hemólisis.

Farmacocinética

El sulfametoxazol y trimetoprima en presentación oral se absorbe rápido y casi completamente (90 a 100 %).

El sulfametoxazol y el trimetoprima se distribuyen en el fluido del oído medio, en el esputo y en el fluido vaginal. La trimetoprima se distribuye, además, en las secreciones bronquiales.

La trimetoprima tiene un V_d de 2,7 L/kg en neonatos, de 1,5 L/kg en infantes, de 0,86 a 1 L/kg en niños de 1 a 10 años, y de 1,3 L/kg en adultos.

El sulfametoxazol y el trimetoprima se unen a las proteínas en un 70 % y 44 %, respectivamente.

Tanto el sulfametoxazol como la trimetoprima se metabolizan a nivel hepático. El sulfametoxazol se metaboliza a hidroxi (vía CYP2C9) y derivados acetil, además de sufrir conjugación con glucurónido; mientras que la trimetoprima se metaboliza a derivados de óxido e hidroxi. Las formas libres del sulfametoxazol y trimetoprima son terapéuticamente activas.

La vida media de eliminación en el caso de la trimetoprima es de 19 horas en neonatos, 4,6 horas en infantes de 2 a 12 meses, 3,7 a 5,5 horas en niños de 1 a 10 años, 8,19 horas en niños y adolescentes >10 años, y 6 a 11 horas en adultos. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media se prolonga.

El sulfametoxazol, por su parte, tiene una vida media de eliminación de 9 a 12 horas en personas sanas, la cual se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

El tiempo para alcanzar el pico sérico por vía oral es de una a cuatro horas.

La excreción para ambas drogas es por vía urinaria, tanto como metabolito como droga no cambiada.

Administración

La trimetoprima con sulfametoxazol se da sin alimentos, con un vaso de agua. Agitar la suspensión muy bien antes de usarse.

La trimetoprima sulfametoxazol inyectable se administra vía infusión IV intermitente. Debe diluirse con suero glucosado al 5 % previo a su administración y pasar la infusión IV en un período de 60 a 90 minutos.

Se puede diluir de la siguiente forma: 5 mL de la solución con la trimetoprima sulfametoxazol hasta 125 mL de suero glucosado al 5 %, o 10 mL de la solución con la trimetoprima sulfametoxazol hasta 250 mL de suero glucosado al 5 %, o 15 mL de la solución con la trimetoprima sulfametoxazol hasta 500 mL de suero glucosado al 5 %. Si se requiere restricción de líquidos, diluir 5 mL de la solución con la trimetoprima sulfametoxazol hasta 75 mL de suero glucosado al 5 %.

Vigilar por la formación de un precipitado.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de trimetoprima con sulfametoxazol se expresa en términos del contenido de trimetoprima de la combinación fija contenida en una relación de 5 mg de sulfametoxazol a 1 mg de trimetoprima.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la trimetoprima con sulfametoxazol en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Dosis en edad ≥28 días:

- **En ITU y otras:** 8 a 12 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas.
- **En neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*):** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas.

Indicaciones y dosis en infantes (≥2 meses a un año) y niños con infecciones susceptibles

- **Rango de dosis usual en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía oral, vía IV:** 6 a 12 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 320 mg de trimetoprima (160 mg de trimetoprima por dosis) y 1.600 mg de sulfametoxazol.

- **Isosporiasis en infantes (≥2 meses a un año) y niños, vía oral:** 5 mg de trimetoprima/kg cada 12 horas, por 10 días. Dosis diaria máxima: 320 mg de trimetoprima (160 mg de trimetoprima por dosis) y 1.600 de sulfametoxazol.

  - *Cystoisospora belli* (antes *Isospora belli*)*,* causante de la isosporiasis *(o cistoisosporiasis*), es un protozoo del phylum *Apicomplexa*, parásito intracelular obligado de intestino delgado, causante de diarrea en sujetos inmunocompetentes, con frecuencia jóvenes. En personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otros estados de inmunocompromiso representa un problema de salud muy severo.

- **Ciclosporiasis (*Cyclospora cayetanensis*) en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía oral:** 8 a 10 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por siete a 10 días. Dosis diaria máxima: 320 mg de trimetoprima (160 mg de trimetoprima por dosis) y 1.600 mg de sulfametoxazol.

- **Infecciones leves a moderadas de piel/tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquiridas en la comunidad, en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía oral:** 8 a 12 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas. Alternativamente, usar a la dosis de 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada seis horas.

- **Otitis media aguda en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía oral:** 6 a 10 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por 10 días. Debido a la resistencia a la *S. pneumoniae*, no debe usarse en pacientes que fallan a la terapia con amoxicilina.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*):**

  - **Profilaxis en infantes (≥4 semanas de edad a un año) y niños (infectados con el VIH), vía oral:** 150 mg/m^2 de trimetoprima por día, divididos cada 12 horas, o 5 a 10 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por tres días a siete días de cada semana. La dosis total diaria podría ser dada en dosis divididas cada 12 horas, por tres días consecutivos o día de por medio o como una dosis diaria por tres días consecutivos. La dosis no debe exceder de 320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol por día.

  - **Adolescentes, vía oral:** 80 a 160 mg de trimetoprima por día o, alternativamente, 160 mg de trimetoprima tres veces por semana.

  - **Tratamiento en infantes (≥2 meses de edad a un año) y niños (infectados con el VIH), vía IV:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada seis horas, por 21 días. A medida en que la infección vaya cediendo en los pacientes con enfermedad de leve a moderada y estos no presenten problemas de malabsorción ni diarrea, se podría pasar en forma transitoria a la terapia oral con la misma dosis diaria (15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día), administrada en dosis divididas cada ocho horas o cada seis horas.

  - **Adolescentes:**

    - **Leve a moderada, vía oral:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos en tres dosis, por 21 días o, alternativamente, 320 mg de trimetoprima tres veces al día, por 21 días.

- **Moderada a severa, vía IV:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos en tres o cuatro dosis, por 21 días. Podría cambiarse a la vía oral después de una mejoría clínica.

- **Infección leve por fiebre Q (*Coxiella burnetii*) en falla terapéutica a doxiciclina en niños <8 años, vía oral:** 8 mg de trimetoprima/kg por día, en dosis divididas cada 12 horas, por 14 días. Dosis diaria máxima: 320 mg de trimetoprima.

- **Shigelosis en infantes (≥2 meses de edad a un año), niños y adolescentes para el tratamiento de la enteritis causada por *S. flexneri* o *S. sonnei* (se debe valorar la PSA por resistencia):**

  - **Vía oral:** 8 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por cinco días. Dosis no debe exceder de 320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol por día.

  - **Vía IV:** 8 a 10 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por cinco días.

- **Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*):**

  - **Profilaxis primaria contra la toxoplasmosis en infantes (≥2 meses a un año) y niños infectados con el VIH, vía oral:** 150 mg de trimetoprima/m^2 por día, divididos cada 12 horas, por tres a siete días de cada semana. En caso de dar por tres días, la dosis total se divide cada 12 horas, por tres días consecutivos o de día de por medio (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes), o puede darse como una dosis total diaria por tres días consecutivos.

    - **Adolescentes:** 160 mg de trimetoprima por día o 160 mg de trimetoprima tres veces por semana u 80 mg de trimetoprima por día.

- **Tratamiento de la encefalitis en adolescentes, vía oral, vía IV:** 10 mg/kg de trimetoprima por día, divididos cada 12 horas, por al menos seis semanas. En algunos pacientes se podría requerir de un tratamiento por más de seis semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento.

- **Terapia supresora crónica:**

  - **En infantes (>1 mes a un año) y niños, vía oral:** 150 mg de trimetoprima/m^2 por día, una vez al día.

- **Terapia de mantenimiento, tratamiento posencefalitis, vía oral:** 160 mg de trimetoprima una vez al día o dos veces al día. El tratamiento podría suspenderse cuando el paciente se encuentre asintomático y con un conteo de CD4 >200 células/mm^3 por más de seis meses en respuesta a la terapia AR. Una dosis diaria podría asociarse con un gran riesgo de recaída si es usada; en este caso, debe valorarse el tratamiento.

- **Infección del tracto urinario:**

  - **Tratamiento de ITU en infantes (≥2 meses a un año) y niños hasta 24 meses de edad, vía oral:** 6 a 12 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por siete a 14 días.

  - **Tratamiento de ITU en niños >2 años y adolescentes, vía oral:** 8 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada 12 horas, por cinco a 10 días. La dosis no debe exceder de 320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol por día.

  - **Tratamiento de ITU en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía IV:** 8 a 10 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por siete a 14 días en infección seria.

- **Profilaxis en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía oral:** 2 mg de trimetoprima/kg por día, una vez al día.

- **Meningitis en infantes (≥2 meses a un año), niños y adolescentes, vía IV:** 10 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por siete a 21 días. La duración del tratamiento depende del patógeno y de la evolución clínica del paciente.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño en la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de la trimetoprima sulfametoxazol debe ser modificada en respuesta al grado de daño renal, la severidad de la infección, la susceptibilidad del organismo causante y las concentraciones séricas de la droga.

El rango de dosis usual en infantes (≥2 meses a un año) y niños vía oral es de 6 a 12 mg de trimetoprima/ kg por día, divididos cada 12 horas.

- **Depuración de creatinina >30 mL/min:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 15 a 30 mL/min:** dar el 50 % de la dosis recomendada.
- **Depuración de creatinina <15 mL/min:** no se recomienda su uso.
- **Hemodiálisis y diálisis peritoneal:** no se recomienda su uso.

Dosis en daño hepático

No reporta un ajuste de la dosis.

Precauciones

La trimetoprima sulfametoxazol debe usarse con precaución en niños con el cromosoma X frágil asociado con retardo mental, por la depleción del folato, que podría empeorar la regresión sicomotora relacionada con el desorden.

Su uso está contraindicado en pacientes hipersensibles a la sulfonamida o la trimetoprima y en pacientes con anemia megaloblástica debida a la deficiencia de folato.

Podría causar kernicterus en neonatos.

Podría causar discrasias sanguíneas, cristaluria, glositis, daño renal o hepático, irritación GI, síndrome de Stevens-Johnson, brotes y hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD.

Durante el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) podría presentarse hiponatremia severa.

En pacientes con SIDA/VIH podría presentarse hipercalemia.

Usar con precaución en daño renal y hepático.

Interacción con warfarina

La trimetoprima sulfametoxazol podría prolongar el tiempo de protrombina (TP) en pacientes que reciben warfarina concomitante, por la inhibición en la depuración metabólica de la warfarina. Si la trimetoprima sulfametoxazol se utiliza junto con la warfarina, la dosis de la warfarina y el TP deben ser monitoreados cuidadosamente.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la trimetoprima con sulfametoxazol en el centro hospitalario.

Tratamiento oral en infecciones del tracto urinario debidas a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter sp*., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*; exacerbación aguda de bronquitis crónica en adultos debida a cepas susceptibles de *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*; tratamiento y profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP); diarrea del viajero debida a *E. coli* enterotoxigénica, tratamiento de enteritis causada por *Shigella flexneri* o *Shigella sonnei*.

Tratamiento IV de infecciones severas o complicadas cuando no es posible la terapia oral, en la PCP documentada, en el tratamiento empírico de PCP en pacientes inmunocomprometidos, en el tratamiento de shigelosis sospechosa o documentada, fiebre tifoidea, infección por *Nocardia asteroides* u otras infecciones causadas por bacterias susceptibles.

Tratamiento alternativo en infecciones por MRSA.

Tratamiento de la infección por *Cyclospora*.

- **Dosis general:**
  - **Vía oral:** 160 o 320 mg de trimetoprima con 800 mg o 1.600 mg de sulfametoxazol cada 12 horas o cada 24 horas.
  - **Vía IV:** 8 a 20 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas. **Se calcula la dosis con base a la trimetoprima.**
- **Bronquitis crónica (aguda):**
  - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima con 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas, por 10 a 14 días.
- **Ciclosporiasis (*Cyclospora cayetanensis*):**
  - **Vía oral, vía IV:** 160 mg de trimetoprima cada 12 horas, por siete a 10 días. **Se calcula la dosis con base a la trimetoprima.**
  - **En pacientes con SIDA:**
    - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima con 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas o cada ocho horas o cada seis horas, por 10 días; luego, 160 mg de trimetoprima con 800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana, por 10 semanas.
- **Granuloma inguinal (donovanosis) (producida por *Klebsiella granulomatis* -antes denominada *Calymmatobacterium granulomatis*-):**
  - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima con 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas, por al menos tres semanas y hasta que las lesiones hayan sanado.
- **Isosporiasis (*Isospora belli*) en pacientes VIH positivos:**
  - **Tratamiento vía oral, vía IV:** 160 mg de trimetoprima cada seis horas, por 10 días, o 160 mg de trimetoprima cada 12 horas, por 7-10 días. Podría aumentarse la dosis y/o la duración hasta por tres a cuatro semanas sí los síntomas empeoran o persisten. **Se calcula la dosis con base a la trimetoprima.**

- **Profilaxis secundaria en pacientes con un conteo de $CD4^+$ <200 /microlitro:**

  - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana (preferida) o, alternativamente, 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol por día o 320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol tres veces por semana.

- **Melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*):**

  - **Fase aguda, severa involucrando al cerebro, articulaciones, hueso o próstata:**

    - **Vía oral, vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):** dar con ceftazidima o un carbapenemo por ≥10 días, seguido de terapia de erradicación.

      - **Adultos:**

        - **<40 kg:** 320 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **40 a 60 kg:** 480 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **>60 kg:** 640 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.

      - **Terapia de erradicación en adultos (dar por ≥12 semanas):**

        - **<40 kg:** 320 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **40 a 60 kg:** 480 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **>60 kg:** 640 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.

      - **Profilaxis posexposición (dar por 21 días):**

        - **<40 kg:** 320 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **40 a 60 kg:** 480 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.
        - **>60 kg:** 640 mg de trimetoprima al día, divididos cada 12 horas.

- **Meningitis bacteriana:**

  - **Vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):** 10 a 20 mg de trimetoprima/kg/día, en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas.

- **Nocardia:**

  - **Vía oral, vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**

    - **Infección cutánea:** 5 a 10 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas.

    - **Infección severa (pulmonar/cerebral):** 15 mg de trimetoprima/kg/día, en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por tres a cuatro semanas; luego, 10 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas. La duración del tratamiento es variable, pero se ha reportado un promedio de siete meses.

      Nota: el tratamiento por infección severa podría iniciarse vía IV y luego pasarse a tratamiento oral, a la dosis de 320 mg de trimetoprima cada ocho horas o cada 12 horas. La vía oral debe valorarse individualmente en cada paciente en caso de problemas de absorción oral, en riesgo por toxicidad relacionada a la dosis o en aquellos pacientes con pobre respuesta terapéutica.

- **Osteomielitis debida a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA):**

- **Vía oral, vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**
    - 3,5 a 4 mg de trimetoprima/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por un mínimo de ocho semanas, con rifampicina a la dosis de 600 mg una vez al día.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:**
    - **Vía oral (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**
        - **Profilaxis:** 160 mg de trimetoprima cada día.
        - **Tratamiento:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada seis horas, por 14 a 21 días.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el paciente positivo al VIH:**
    - **Vía oral (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**
        - **Profilaxis:** 80 a 160 mg de trimetoprima cada día o, alternativamente, a la dosis de 160 mg de trimetoprima tres veces por semana.
        - **Tratamiento:**
            - **Leve a moderado:**
                - **Vía oral:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada ocho horas, por 21 días o, alternativamente, 320 mg de trimetoprima cada ocho horas, por 21 días.
            - **Moderado a severo:**
                - **Vía oral, vía IV:** 15 a 20 mg de trimetoprima/kg por día, divididos cada ocho horas o cada seis horas, por 21 días.

- **Sepsis:**
    - **Vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):** 20 mg de trimetoprima/kg/día, divididos cada seis horas.

- **Infección en la prótesis de la articulación:** tratamiento en la fase oral (después de completar la terapia IV en germen específico) siguiente al desbridamiento y retención de la prótesis o intercambio al estadio 1. **Se calcula la dosis con base a la trimetoprima**.
    - **Artroplastia de hombro, tobillo, codo, cadera:** 160 mg de trimetoprima cada 12 horas, por tres meses. Debe usarse en combinación con rifampicina.
    - **Artroplastia total de rodilla:** 160 mg de trimetoprima cada 12 horas, por seis meses. Debe usarse en combinación con rifampicina.

- **Artritis séptica debida a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**
    - **Vía oral, vía IV:** 3,5 a 4 mg de trimetoprima/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por tres a cuatro semanas; valorar por el médico si se combina con rifampicina.

- **Shigelosis (debido a la alta resistencia reportada, no se recomienda la terapia empírica) (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**

- **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas, por cinco días.
- **Vía IV:** 8 a 10 mg de trimetoprima/kg/día, en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por cinco días.

- **Infección de piel/tejidos blandos debida a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) adquirida en la comunidad:**
  - **Vía oral:** 160 o 320 mg de trimetoprima y 800 o 1.600 mg de sulfametoxazol cada 12 horas, por cinco a 10 días.

    Nota: si se sospecha además la presencia de un *Streptococcus spp.* betahemolítico, deberá agregarse al régimen terapéutico un antibiótico betalactámico.
- **Infección por *Stenotrophomonas maltophilia* (neumonía asociada al ventilador) (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**
  - **Vía IV:** 12 a 15 mg de trimetoprima/kg/día. Dosis más altas, hasta 20 mg de trimetoprima/kg/día, se han utilizado para el tratamiento de infección severa en pacientes con función renal normal.
- **Infección del tracto urinario:**
  - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas.
    - **Duración del tratamiento:**
      - **No complicada:** tres a cinco días.
      - **Complicada:** siete a 10 días.
        - **Pielonefritis:** 14 días.
        - **Prostatitis:**
          - **Aguda:** dos semanas.
          - **Crónica:** dos a tres meses.
  - **Vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):** 8 a 10 mg de trimetoprima/kg/día, en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas o cada 12 horas, por 14 días en infección severa.
- **Encefalitis por *Toxoplasma gondii*:**
  - **Profilaxis primaria:**
    - **Vía oral:** 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol por día (esquema preferido) o 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana u 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol por día.
  - **Tratamiento (alternativo a sulfadiazina, pirimetamina y leucovorina cálcica):**
    - **Vía oral, vía IV (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):** 5 mg/kg de trimetoprima cada 12 horas.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño en la función renal, la dosis y/o frecuencia de administración de trimetoprima sulfametoxazol debe ser modificada en respuesta al grado de daño renal, la severidad de la infección, la susceptibilidad del organismo causante y las concentraciones séricas de la droga.

En dosis vía oral o vía IV:

- **Depuración de creatinina entre >30 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina de 15 a 30 mL/minuto:** reducir la dosis recomendada en un 50 %.
- **Depuración de creatinina <15 mL/minuto:** no se recomienda.

Entre las recomendaciones alternas se tienen:

- **Depuración de creatinina de 15 a 30 mL/minuto:** en el tratamiento, administrar la dosis total diaria dividida cada 12 horas, por 24 a 48 horas; luego, disminuir la dosis diaria a un 50 % y dar cada 24 horas. En infecciones severas, incluyendo a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dar la dosis total diaria en dosis divididas cada seis horas o cada ocho horas, por dos días, seguida por una reducción al 50 % en la dosis diaria (dar dividida cada 12 horas).

- **Profilaxis por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, vía oral:** 40 mg de trimetoprima con 200 mg de sulfametoxazol por día; o bien, 80 mg de trimetoprima con 400 mg de sulfametoxazol por día o tres veces por semana.

- **Depuración de creatinina <15 mL/minuto:**

  - **En el tratamiento:** administrar la dosis total diaria cada 48 horas.

  - **Profilaxis por *Pneumocystis jirovecii*, vía oral:** 40 mg de trimetoprima con 200 mg de sulfametoxazol por día; o bien, 80 mg de trimetoprima con 400 mg de sulfametoxazol tres veces por semana. En las guías se recomienda una dosis de 80 mg de trimetoprima con 400 mg de sulfametoxazol por día; **sin embargo, esto no se aconseja en el paciente con enfermedad renal terminal (ESRD)/urémico.**

- **Hemodiálisis intermitente (administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis) (se calcula la dosis con base a la trimetoprima):**

  - Dar 2,5 a 10 mg/kg de trimetoprima cada 24 horas o 5 a 20 mg/kg de trimetoprima tres veces a la semana después de la hemodiálisis intermitente. La dosis es altamente dependiente de la indicación de uso (por ejemplo, en el tratamiento de la cistitis versus en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).

  - **Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:** dar una dosis de 80 mg de trimetoprima con 400 mg de sulfametoxazol después de cada sesión de diálisis. Lo anterior asumiendo que las sesiones completas son de tres veces por semana.

- **Diálisis peritoneal:**

  - **Depuración de creatinina <15 mL/minuto:** ver recomendaciones de la dosis. No es removido significativamente por diálisis peritoneal; no se requieren dosis suplementarias.

  - **Infecciones en el sitio de salida y conducto, vía oral:** 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol por día.

  - **Intraperitoneal:**

    - **Dosis de carga:** 320 mg de trimetoprima y 1.600 mg de sulfametoxazol por litro.
    - **Dosis de mantenimiento:** 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol por litro.

  - **Peritonitis, vía oral:** dar una dosis de 160 mg de trimetoprima con 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas.

		Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Tratamiento	TMT: 8 a 15 horas SMX: 10 horas	5 a 20 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 6 o cada 12 horas
	Profilaxis	TMT: 8 a 15 horas SMX: 10 horas	---
Enfermedad renal terminal	Tratamiento	TMT: 20 a 49 horas SMX: 20 a 50 horas	---
	Profilaxis	TMT: 20 a 49 horas SMX: 20 a 50 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	Tratamiento	---	5 a 20 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 6 o cada 12 horas
	Profilaxis	---	La dosis oral cada 24 horas o 3 veces por semana
Dep cr 30 a 50	Tratamiento	---	5 a 20 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 6 o cada 12 horas
	Profilaxis	---	La dosis oral cada 24 horas o 3 veces por semana
Dep cr 10 a 29	Tratamiento	---	5 a 10 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 12 horas
	Profilaxis	---	La dosis oral cada 24 horas o 3 veces por semana

		Vida media	Dosis convencional
Dep cr <10	Tratamiento	---	No recomendado su uso, pero si se usa: 5 a 10 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 24 horas
	Profilaxis	---	La dosis oral cada 24 horas o 3 veces por semana
Hemodiálisis	Tratamiento	---	No recomendado su uso, pero si se usa: 5 a 10 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 24 horas (dar dosis después de la diálisis el día de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	Tratamiento	---	No recomendado su uso, pero si se usa: 5 a 10 mg/kg por día de trimetoprima VO/IV, divididos cada 24 horas

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis; sin embargo, su uso está contraindicado en caso de un marcado daño hepático.

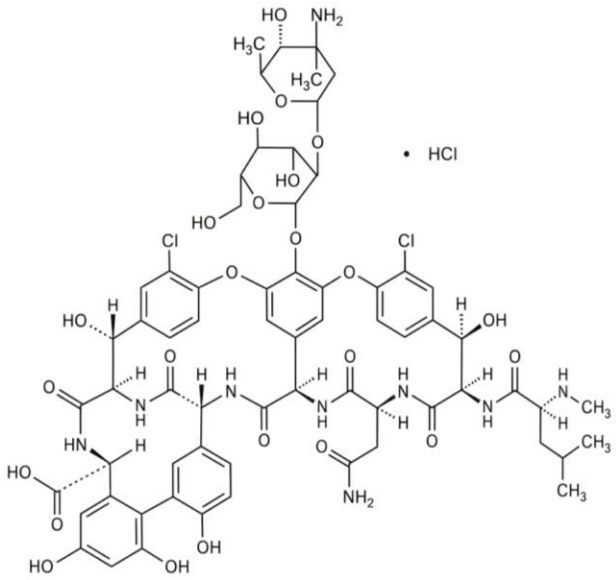
Precauciones

La trimetoprima sulfametoxazol debe usarse con precaución en el adulto mayor, debido a que tienen un riesgo más alto de presentar efectos adversos.

Similitudes químicas están presentes entre las sulfonamidas, las sulfonilureas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, las tiazidas y los diuréticos de asa (a excepción del ácido etacrínico). Su uso en pacientes con alergia a la sulfonamida está específicamente contraindicado; sin embargo, existe un riesgo de reacción cruzada en pacientes con alergia a cualquiera de estos componentes. Evitar su uso cuando se ha presentado una reacción previa.

Vancomicina

Vancomicina base 500 mg (como hidrocloruro de vancomicina). Polvo para inyección. Inyectable. Frasco ampolla.



Mecanismo de acción

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido con acción bactericida dependiente del tiempo. Está constituida por un triciclo heptapeptídico unido a azúcares (glucosa y vancosamina) mediante enlaces glucosídicos, lo que le confiere una estructura molecular muy grande.

La vancomicina no atraviesa la membrana externa de las bacterias gramnegativas, debido a que su peso molecular es muy superior al límite de exclusión de las porinas; por tanto, solo es activa contra bacterias grampositivas.

En general, los glucopéptidos tienen afinidad por el dipéptido de alanina presente en las subunidades del péptido glucano y se unen a este mediante puentes de hidrógeno. De este modo impiden estéricamente la interacción con las PBPs, por lo que no se produce la reacción de transglucosidación y las nuevas subunidades no se unen a las cadenas existentes. De la misma manera, se inhibe la transpeptidación y no se forman los enlaces cruzados.

Embarazo

Categoría C en el caso de la vancomicina IV.

Categoría B en el caso de la vancomicina oral.

Lactancia materna

La vancomicina está presente en la leche materna siguiente a la administración IV.

Por vía oral, la vancomicina tiene una mínima absorción; por lo tanto, la cantidad que podría pasar a la leche tras esta vía de administración es muy limitada y cualquier cantidad presente en la leche es poco probable que alcance niveles significativos en la sangre de un infante siendo amamantado. En general, la lactancia materna se considera aceptable cuando la dosis del infante es <10 %.

Los antibióticos que están presentes en la leche materna podrían causar una modificación de la flora intestinal no relacionada a la dosis. Monitorear a los infantes por trastornos GI, tales como diarrea.

La vancomicina se recomienda para el tratamiento de infecciones leves, moderadas o severas por *Clostridium difficile* en mujeres amamantando; en estos casos, se debe valorar si se mantiene la lactancia materna mientras la madre recibe el tratamiento con la vancomicina oral.

Farmacocinética

La vancomicina presenta una pobre absorción por vía oral; en contraste, por vía rectal su absorción es significativa a través de la mucosa colónica inflamada. En el caso de la vía intraperitoneal, el 60 % de una dosis administrada se absorbe en seis horas.

La vancomicina se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, con excepción del LCR.

La difusión relativa de sangre dentro del LCR es buena únicamente con las meninges inflamadas. En los niños, la concentración en el LCR es de 0,2 a 17,3 µg/mL. La relación del nivel en LCR es nula en sangre en meninges normales y de 7,1 % a 68 % en meninges inflamadas.

En los adultos, en meninges no inflamadas la concentración en el LCR es de 0 a 4 µg/mL, mientras que en meninges inflamadas es de 6 a 11 µg/mL, en ambos casos dependiente de la concentración sérica. La relación del nivel en LCR es nula en sangre en meninges normales y del 80 % en meninges inflamadas.

El volumen de distribución es de 0,57 a 0,69 L/kg en neonatos a término; de 0,26 a 1,05 L/kg en el paciente pediátrico y de 0,4 a 1 L/kg en adultos.

Se une a las proteínas en un 55 %.

No tiene un metabolismo aparente.

Administración

El hidrocloruro de vancomicina se administra vía infusión IV lenta para el tratamiento de infecciones sistémicas. La droga es muy irritante al tejido y no debe aplicarse vía IM.

Se ha reportado su administración (sin preservantes en la formulación) vía intratecal (intralumbar o intraventricular). La solución reconstituida (sin preservantes) se diluye a una concentración final con suero fisiológico (sin preservantes) de 1 a 5 mg/mL.

Por infusión IV intermitente, las soluciones reconstituidas que contienen 500 mg deben diluirse con al menos 100 mL de una solución IV compatible (concentración ≤5 mg/mL) y pasarse en un período de al menos 60 minutos (no exceder de 10 mg/minuto en dosis >500 mg).

El suero glucosado al 5 % y el suero fisiológico se recomiendan como diluentes para la infusión IV del hidrocloruro de vancomicina.

Debe evitarse la administración IV rápida de la droga. Una administración IV rápida podría conllevar a hipotensión, rubor, eritema, urticaria y/o prurito, shock y paro cardíaco (raro). Estas reacciones suelen tratarse con antihistamínicos y esteroides.

En la administración demasiado rápida de la infusión IV de la vancomicina también podría presentarse el síndrome del hombre rojo, que no es una reacción alérgica, a pesar de que los síntomas se deben a la liberación de histamina. Este síndrome se caracteriza por fiebre, escalofríos, eritema, brote maculopapular en cara, cuello, tronco y/o extremidades superiores, los cuales podrían ser seguidos de hipotensión, angioedema y picazón. Si este síndrome se presenta, se podría tratar con antihistamínicos y reducir la velocidad de infusión a 90-120 minutos y aumentar el volumen de dilución.

La vancomicina administrada vía IV es irritante, por tanto, se debe asegurar la adecuada inserción de la aguja o del catéter previo y durante la infusión, y evitar la extravasación. Dolor, sensibilidad y necrosis podrían presentarse con la extravasación. Monitorear el sitio de administración de cerca; la extravasación podría causar serios daños, con una posible necrosis y desprendimiento de tejido. Rotar frecuentemente el sitio de administración.

Monitorear de cerca a los pacientes durante la infusión de la droga, por si ocurre una reacción hipotensora.

La frecuencia y la severidad de la tromboflebitis se podrían minimizar administrando la vancomicina lentamente, como una solución diluida (2,5 a 5 mg/mL), rotando los sitios de administración.

En general, para disminuir los efectos adversos, la vancomicina IV debe administrarse lentamente, no excediendo de 10 mg/minuto; aunque pueden ocurrir efectos adversos a cualquier velocidad de infusión.

La infusión intermitente se aplica sobre una hora o más.

Cuando no es posible la infusión IV intermitente, la vancomicina podría administrarse por infusión IV continua. Con este método se podrían agregar de 1 a 2 g de la vancomicina reconstituida a un volumen suficiente de suero fisiológico o suero glucosado al 5 %, para permitir la administración de la dosis deseada sobre un período de 24 horas.

La vancomicina podría administrarse, además, por vía intravítrea; en este caso, se debe preparar a una concentración final de 1 mg/0,1 mL de suero fisiológico. Debido a su retinotoxicidad, se recomienda usar a dosis más bajas de 0,2 mg/0,1 mL en suero fisiológico.

La vancomicina también se registra en la literatura administrada por vía oral y rectal.

En caso de usar la presentación inyectable para la preparación de una solución oral, el polvo para inyección del hidrocloruro de vancomicina se reconstituye con agua; es decir, se diluye la dosis correspondiente para uso oral con 30 mL de agua. De ser necesario, si el paciente no puede tomarse la dosis oral en forma directa, se debe usar una sonda nasogástrica. En pacientes que están muy graves y no puedan del todo recibir la dosis de vancomicina vía oral, esta se deberá administrar por otras vías, como por medio de una sonda intestinal larga o por instilación directa vía una colostomía o ileostomía.

En caso de administrarse por vía rectal, se aplica como un enema de retención por recto; 500 mg en 100 a 500 mL de suero fisiológico; el volumen podría depender de la longitud del segmento a ser tratado. Si el cloruro de sodio causa hipercloremia, podría usarse una solución con una concentración menor de cloruro.

La vancomicina oral solo está indicada en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa debida *al C. difficile* y en la enterocolitis debida al *S. aureus*, y no es efectiva en las infecciones sistémicas. La vancomicina parenteral, por su parte, no es efectiva en el tratamiento de la colitis debida al *C. difficile* ni en la enterocolitis debida al *S. aureus*.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis del hidrocloruro de vancomicina se expresa en términos de vancomicina.

Se debe conocer la sensibilidad de las bacterias a la vancomicina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según las PSA o los protocolos de abordaje.

Esquemas de dosificación de la vancomicina vía IV en neonatos en infecciones susceptibles

- **Esquema con base a dosis empírica por edad gestacional y creatinina sérica, iniciando con una dosis de carga de vancomicina de 20 mg/kg:**

Edad gestacional	Concentraciones de creatinina sérica	Dosis	Intervalo
≤28 semanas	<0,5 mg/dL	15 mg/kg/dosis	12 horas
≤28 semanas	0,5 a 0,7 mg/dL	20 mg/kg/dosis	24 horas
≤28 semanas	0,8 a 1 mg/dL	15 mg/kg/dosis	24 horas
≤28 semanas	1,1 a 1,4 mg/dL	10 mg/kg/dosis	24 horas
≤28 semanas	>1,4 mg/dL	15 mg/kg/dosis	48 horas
>28 semanas	<0,7 mg/dL	15 mg/kg/dosis	12 horas
>28 semanas	0,7 a 0,9 mg/dL	20 mg/kg/dosis	24 horas
>28 semanas	1,0 a 1,2 mg/dL	15 mg/kg/dosis	24 horas
>28 semanas	1,3 a 1,6 mg/dL	10 mg/kg/dosis	24 horas
>28 semanas	>1,6 mg/dL	15 mg/kg/dosis	48 horas

Nota: Las concentraciones séricas en forma normal fluctúan y están particularmente influenciadas por la creatinina materna placentaria en la primera semana después del nacimiento. Tener precaución con el uso de la dosis con base a la creatinina sérica, con reevaluación frecuente de la función renal y las concentraciones séricas de la vancomicina en neonatos ≤7 días de edad. Las concentraciones séricas objetivo para alcanzar una AUC:MIC a 24 horas de al menos 400 mg·h/L pueden considerarse con base en estudios de infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) en adultos. Es preferible calcular el AUC a partir de dos concentraciones (por ejemplo, pico y valle), en lugar de una única concentración sérica en el valle. Cuando el cálculo del AUC no es posible, una concentración sérica en el valle ≥10 mg/L tiene una probabilidad muy alta (>90 %) de alcanzar el AUC blanco en neonatos cuando la MIC es de 1 mg/L. Sin embargo, concentraciones en el valle tan bajas como 7 mg/L aún pueden alcanzar el AUC ≥400 en algunos neonatos a pretérmino, debido a su depuración más lenta. De tal modo, el AUC se prefiere sobre el monitoreo de la concentración en el valle para prevenir una sobreexposición innecesaria.

- **Esquema de dosis de acuerdo con la edad posmenstrual y la edad posnatal:**

Edad posmenstrual**	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤29 semanas	0 a 14 días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	18 horas

Edad posmenstrual**	Edad posnatal	Dosis	Intervalo
≤29 semanas	>14 días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	12 horas
30 a 36 semanas	0 a 14 días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	12 horas
30 a 36 semanas	>14 días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	8 horas
37 a 44 semanas	0 a 7 días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	12 horas
37 a 44 semanas	>7días	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	8 horas
≥45 semanas	Toda	Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis Meningitis/neumonía: 15 mg/kg/dosis	6 horas

**Edad posmenstrual: edad gestacional + edad posnatal

- **Infección en el SNC (meningitis):**

Edad posnatal (EPN)	Peso	Dosis	Dosis diaria dividida en intervalos
≤7 días	≥2 kg	20 a 30 mg/kg/dosis	8 o 12 horas
>7 días	≥2 kg	30 a 45 mg/kg/dosis	6 a 8 horas

- **Infección en la derivación ventrículo-peritoneal, ventriculitis, vía intraventricular/intratecal (formulación libre de preservantes):** 5 a 10 mg por día.

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes con infecciones susceptibles

Se recomienda que en la dosis inicial las concentraciones séricas sean monitoreadas y ajustadas.

La dosis requiere de un ajuste en pacientes con daño renal.

Considerar la administración de la dosis con el monitoreo de las concentraciones séricas más que con el esquema de dosis en pacientes con un gasto urinario <1 mL/kg/hora o si la creatinina sérica aumenta en forma significativa con base al valor basal.

- **Esquema general en infantes, niños y adolescentes (VFG estimada >75 mL/min/1,73 m^2), vía IV:**

Edad	Dosis general	Infecciones del SNC, endocarditis, osteomielitis, neumonía y artritis séptica
1 mes a 12 años	15 mg/kg/dosis cada 6 horas	20 mg/kg/dosis cada 6 horas
Adolescentes (>12 a <18 años)*	15 mg/kg/dosis (máximo 2.500 mg/dosis) cada 6 o cada 8 horas	20 mg/kg/dosis (máximo 2.500 mg/dosis) cada 6 o cada 8 horas
Adultos (≥18 años)	15 mg/kg/dosis (máximo 2.500 mg/dosis) cada 8 o cada 12 horas	20 mg/kg/dosis (máximo 2.500 mg/dosis) cada 8 o cada 12 horas

*Usar cada 8 horas para adolescentes >17 años.

- **Esquema general en infecciones susceptibles a vancomicina en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** iniciar a la dosis de 45 a 60 mg/kg/día, dividida cada seis a cada ocho horas. Se recomienda una AUC objetivo a 24 horas de 400 mg·hora/L en pacientes con infecciones serias por MRSA.

- **Tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 40 mg/kg/día, divididos cada seis a cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 2.000 mg/día.

  - **Infección no severa, inicial o primera recurrencia en niños y adolescentes, vía oral:** 10 mg/kg/dosis cuatro veces al día, por 10 días. Dosis máxima: 124 mg/dosis.

  - **Infección inicial severa/fulminante en niños y adolescentes:**

    - **Vía oral:** 10 mg/kg/dosis cuatro veces al día, por 10 días. Dosis máxima: 500 mg/dosis. Podría considerarse la administración vía IV de metronidazol en pacientes críticamente enfermos. Si el paciente no es capaz de ingerir por vía oral, podría usarse la administración nasogástrica.

- **Vía rectal:** considerar su uso cuando el íleo está presente. Enema rectal: 500 mg en 100 mL de suero fisiológico. El volumen de la dosis es determinado por la edad. Se sugieren los siguientes volúmenes en niños, los cuales deben administrarse cuatro veces al día, con o sin metronidazol vía IV:

  - 1 a 3 años: 50 mL.
  - 4 a 9 años: 75 mL.
  - >10 años: 100 mL.

- **Infección secundaria o subsiguiente en niños y adolescentes, vía oral:** 10 mg/kg/dosis cuatro veces al día, por 10 a 14 días; seguido de 10 mg/kg/dosis dos veces al día, por siete días; luego 10 mg/kg/dosis una vez al día, por siete días; luego, 10 mg/kg/dosis cada dos o tres días, por dos a ocho semanas. Dosis máxima: 125 mg/dosis.

- **Tratamiento de la endocarditis en niños y adolescentes, vía IV:** ajustar la dosis para alcanzar concentraciones séricas objetivo en el valle de 10 a 15 mg/L. Se ha recomendado ajustar la dosis a un AUC objetivo a 24 horas en el tratamiento por sospecha o confirmación de infección por MRSA.

  - **Terapia empírica en cultivo negativo en niños y adolescentes, vía IV:** iniciar con 60 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria inicial máxima: 2.000 mg por día. Usar en combinación con otros antibióticos por al menos cuatro a seis semanas. Una duración más extensa podría requerirse si el material protésico está presente o en casos de endocarditis recurrente.

  - **Infección por *Streptococcus* (incluyendo enterococos) en niños y adolescentes, vía IV:** 40 mg/kg/día, en dosis divididas cada ocho a cada 12 horas, por al menos cuatro a seis semanas. Una duración más extensa podría requerirse dependiendo del organismo y del material protésico.

  - **Infección por *Staphylococcus aureus*:**

    - **No meticilina resistente en niños y adolescentes, vía IV:** iniciar a la dosis de 40 mg/kg/día, dividida cada ocho o cada 12 horas, por cuatro a seis semanas. Una duración mayor y antibióticos adicionales podrían ser requeridos dependiendo del organismo y la presencia de material protésico. Dosis diaria máxima inicial: 2.000 mg por día.

    - **Meticilina resistente en niños y adolescentes, vía IV:** iniciar a la dosis de 40 mg/kg/día, dividida cada ocho o cada 12 horas, por seis semanas. Una duración mayor y antibióticos adicionales podrían ser requeridos dependiendo del organismo y la presencia de material protésico. Dosis diaria máxima inicial: 2.000 mg por día. Sin embargo, se han recomendado dosis iniciales superiores en pacientes con infección MRSA seria con función renal normal.

  - **Enterocolitis por *Staphylococcus aureus* en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 40 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis o cada ocho horas, por siete a 10 días. Dosis diaria máxima: 2.000 mg/día.

  - **Meningitis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** iniciar con 15 mg/kg/dosis, cada seis horas. Dosis iniciales mayores se han recomendado en pacientes con infección MRSA seria con función renal normal.

  - **Infección seria por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente en:**

    - **Infantes ≥3 meses y niños <12 años, vía IV:** iniciar con 60 a 80 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria máxima inicial: 3.600 mg por día.

- **Niños ≥12 años y adolescentes, vía IV:** iniciar con 60 a 70 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis a cada ocho horas. Dosis diaria máxima inicial: 3.600 mg por día.

Nota: las dosis deben ajustarse con base en las concentraciones séricas específicas para alcanzar una AUC de 24 horas de 400 mg·h/L; sin embargo, la AUC puede llegar hasta 600 mg·h/L.

- **Tratamiento de la peritonitis (diálisis peritoneal) en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Intermitente, intraperitoneal:** iniciar a la dosis de 30 mg/kg en el tiempo de permanencia prolongado; dosis subsiguientes de 15 mg/kg/dosis cada tres a cada cinco días, durante la permanencia prolongada. Un aumento en la depuración podría presentarse con función renal residual. Dosis subsiguientes deben basarse en la concentración sérica obtenida dos a cuatro días después de la dosis previa. Redosificar cuando las concentraciones séricas sean <15 mg/L.

  - **Continua, intraperitoneal:**

    - **Dosis de carga:** 1.000 mg por litro de dializado.
    - **Dosis de mantenimiento:** 25 mg por litro de dializado.

- **Neumonía adquirida en la comunidad en infantes >3 meses, niños y adolescentes, vía IV:** iniciar con 40 a 60 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis a cada ocho horas. Dosis mayores podrían ser necesarias cuando se trata de infecciones por MRSA. Las dosis deben ajustarse a las concentraciones séricas especificas del paciente a una AUC de 24 horas de 400 mg·h/L.

- **Infecciones complicadas de piel y estructuras de piel en:**

  - **Infecciones necrotizantes mezcladas (no MRSA) en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** iniciar a la dosis de 10 a 13 mg/kg/dosis, cada ocho horas.

  - **Infecciones serias MRSA, incluyendo infecciones necrotizantes y piomiositis en:**

    - **Infantes ≥3 meses y niños <12 años, vía IV:** iniciar con 60 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis horas. Dosis diaria máxima: 3.600 mg por día. Dosis de hasta 80 mg/kg/día podrían ser necesarias para alcanzar un AUC objetivo de 24 horas.

    - **Niños ≥12 años y adolescentes, vía IV:** iniciar con 60 mg/kg/día, en dosis divididas cada seis a cada ocho horas. Dosis diaria máxima: 3.600 mg por día. Dosis de hasta 70 mg/kg/día podrían ser necesarias para alcanzar un AUC objetivo de 24 horas.

- **Ventriculitis (incluyendo infecciones por derivación del LCR y ventriculitis) en infantes, niños y adolescentes, vía intraventricular o intratecal (usar una preparación que no contenga PRESERVANTES):** 5 a 20 mg por día. Dosis usual: 10 o 20 mg por día.

- **Infusión continua en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**

  - **Dosis de carga:** 10 a 15 mg/kg/dosis, a ser administrado en una a dos horas, seguido de una infusión de mantenimiento de 40 a 60 mg/kg/día. Ajustar la dosis para alcanzar una concentración sérica objetivo.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño en la función renal, incluyendo a los infantes prematuros, las dosis y/o frecuencia de administración de vancomicina debe ser modificada en respuesta al grado de daño, severidad de la infección, susceptibilidad del organismo causante y concentraciones séricas de la vancomicina.

Se han propuesto ciertos métodos de cálculo de la dosis de vancomicina en pacientes con daño de la función renal; sin embargo, en estos pacientes o en los que están en hemodiálisis o en diálisis peritoneal, la dosis debe basarse en las concentraciones séricas actuales de la vancomicina.

No se reporta un ajuste de la dosis con el uso de la vancomicina por vía oral.

El siguiente ajuste en la dosis se recomienda en infantes y niños con base a la dosis de 10 mg/kg cada seis horas o a la dosis de 15 mg/kg cada ocho horas:

- **Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min/1,73 mm^3:** 10 mg/kg por dosis cada 12 horas.
- **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/min/1,73 mm^3:** 10 mg/kg por dosis cada 18 o cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina de <10 mL/min/1,73 mm^3:** 10 mg/kg por dosis. Disminuir la dosis con base en las concentraciones séricas.
- **Hemodiálisis intermitente:** 10 mg/kg/dosis. Redosificar con base en las concentraciones séricas.
- **Diálisis peritoneal:** 10 mg/kg/dosis. Redosificar con base en las concentraciones séricas.

Dosis en daño hepático

- **Vía oral:** no se reporta un ajuste en la dosis.
- **Vía IV:** no se reporta un ajuste en la dosis.

Monitoreo terapéutico de la vancomicina

Las concentraciones séricas meta en el valle podrían variar dependiendo del organismo, el MIC, la fuente de infección y otros factores presentes en el paciente. Es importante utilizar los antibiogramas del centro hospitalario y los protocolos establecidos.

Una concentración sérica en el valle (predosis) de 15 a 20 µg/mL se recomienda en organismos con un MIC ≥1 µg/mL, con el objetivo de alcanzar una relación AUC/MIC ≥400 en pacientes no neonatos. Esto aplica, por ejemplo, en infecciones del SNC, endocarditis, neumonía, osteomielitis y bacteriemia con un *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

En todas las infecciones causadas por organismos con un MIC <1 µg/mL se sugiere una concentración en el valle (predosis) de 10 a 15 µg/mL (por ejemplo, en infección de tejidos blandos y piel, así como en neutropenia febril).

En los neonatos con una infección confirmada o con una alta sospecha con un *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, se recomienda una concentración sérica en el valle inicial aproximada de 10 µg/mL para alcanzar un AUC_{24} >400 con organismos con un MIC ≤1 µg/mL.

En concentraciones séricas en el valle de 5 a 10 µg/mL, la recomendación tradicional podría ser adecuada para tratar algunas infecciones con base al sitio y al MIC, y probablemente es efectiva en neonatos con infecciones por enterococos o estafilococos coagulasa negativa.

Aun cuando el AUC/MIC es el parámetro farmacocinético/farmacodinámico preferido para determinar la efectividad clínica, las concentraciones séricas en el valle podrían utilizarse como un marcador subrogado para AUC y se recomienda como el método más exacto y práctico en el monitoreo de la vancomicina.

Precauciones

La vancomicina IV debe usarse con precaución en neonatos prematuros e infantes, debido al riesgo de inmadurez renal de estos pacientes y por el potencial en el aumento de las concentraciones séricas de la droga. Un monitoreo cercano de las concentraciones séricas de la vancomicina debe asegurarse en pacientes pediátricos, en especial en neonatos e infantes.

La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños se ha asociado con eritema e histamina parecida al rubor. La ocurrencia de efectos relacionados con la infusión de la vancomicina podría minimizarse pasando la infusión al menos una hora antes de la inducción de la anestesia.

Se podría presentar ototoxicidad, la cual se caracteriza por mareos, vértigo y tinnitus. En general, el riesgo podría aumentarse con un uso prolongado, en pacientes con daño renal y cuando se da con otras drogas ototóxicas, como los aminoglucósidos. La sordera podría ser permanente.

Otro efecto adverso que puede presentarse con el uso de la vancomicina es el síndrome del hombre rojo o cuello rojo, que consiste en un exantema que comienza por el cuello y el tronco, en respuesta a la administración intravenosa del medicamento, debido a la liberación de histamina. Este suele evitarse con una perfusión más lenta.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis del hidrocloruro de vancomicina se expresa en términos de vancomicina.

La dosis IV inicial debe basarse en el peso corporal. Las dosis subsiguientes se ajustan con base a las concentraciones séricas en el valle de la vancomicina.

Dosis usual:

- **Vía IV:** 2 a 3 g por día (o 30 a 60 mg/kg/día), en dosis divididas cada ocho horas o cada 12 horas. La dosis requiere un ajuste en el caso del paciente con daño renal.

- **Vía oral:** 500 a 2.000 mg por día, en dosis divididas cada seis horas.

Indicaciones y dosis

La literatura científica registra el uso de vancomicina por vía rectal, en forma de enema de retención. Sin embargo, para el uso de esta vía es requisito que el paciente presente como condición patológica una infección severa complicada con diarrea asociada a *Clostridium difficile* y que el íleo esté conservado en forma completa. En este caso, se usa a la dosis de 500 mg cada seis horas (cada 500 mg de vancomicina diluidos en 100 mL de suero fisiológico) junto con vancomicina oral (dosis oral en infección severa: 125 mg cada seis horas con o sin metronidazol IV por 10 a 14 días), con o sin metronidazol IV (dosis: 500 mg cada ocho horas).

- **Infecciones relacionadas al catéter:** revisar "*The antibiotic lock technique*".

- **Diarrea asociada al *Clostridium difficile*:**

  - **Vía oral:**

    - **Enfermedad de leve a moderada que no responde al metronidazol:** 125 mg cada seis horas, por 10 días.

    - **Enfermedad severa (definida como una albúmina sérica <3 g/dL y conteo de glóbulos blancos ≥15.000 o sensibilidad abdominal):** 125 mg cada seis horas, por 10 días.

    - **Infección complicada, severa, sin distensión abdominal:** 125 mg cada seis horas, con metronidazol IV.

    - **Infección complicada, severa:** 500 mg cada seis horas, por 10 a 14 días, con o sin metronidazol IV concurrente. Podría considerarse un enema de retención con vancomicina (en pacientes con íleo completo).

- **Infección complicada, severa, con significativa distensión abdominal; íleo y/o colon tóxico:** 500 mg cada seis horas, más vancomicina rectal en combinación, con o sin metronidazol IV.

- **Infección severa recurrente (si un régimen inicial no incluyó vancomicina):** 125 mg cada seis horas, por 10 días.

- **Vía rectal (enema de retención):**

  - **Infección complicada, severa, en pacientes con íleo:** 500 mg cada seis horas (en 100 mL de suero fisiológico), con vancomicina oral con o sin metronidazol IV concurrente.

  - **Infección complicada y severa en pacientes con distensión abdominal, íleo y/o colon tóxico:** 500 mg cada seis horas (en 500 mL de suero fisiológico), con vancomicina oral y metronidazol IV.

- **Infecciones complicadas en pacientes severamente enfermos:**

  - **Dosis de carga vía IV:** para alcanzar en forma rápida una concentración meta, se podrían usar de 25 a 30 mg/kg (con base al peso corporal actual), seguidos de 15 a 20 mg/kg/dosis cada ocho horas o cada 12 horas.

- **Enterocolitis (*S. aureus*):**

  - **Vía oral:** 500 a 2.000 mg por día, en dosis divididas cada ocho horas o cada seis horas, por siete a 10 días. Dosis usual: 125 a 500 mg cada seis horas.

- **Endoftalmitis:**

  - **Dosis usual vía intravítrea:** 1 mg/0,1 mL de suero fisiológico instilado dentro del vítreo; podría repetirse la administración, si fuera necesario, en dos a tres días, usualmente en combinación con ceftazidima o un aminoglucósido. En caso de posible retinotoxicidad, se ha recomendado una dosis de 0,2 mg/0,1 mL, la cual podría repetirse en tres a cuatro días, si fuera necesario.

- **Neumonía:**

  - **Vía IV:**

    - **Neumonía adquirida en la comunidad. En *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:** 45 a 60 mg/kg por día, divididos cada ocho horas o cada 12 horas (máximo: 2.000 mg por dosis), por siete a 21 días, dependiendo de la severidad.

    - **Neumonía nosocomial. En *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:** 45 a 60 mg/kg por día, divididos cada ocho horas o cada 12 horas (máximo: 2.000 mg por dosis), por siete a 21 días, dependiendo de la severidad.

- **Meningitis:**

  - **Vía IV:** 30 a 60 mg/kg por día, en dosis divididas cada ocho horas o cada 12 horas, o 500 a 750 mg cada seis horas (con una cefalosporina de tercera generación en *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina).

    - **Régimen alternativo, en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:** 15 a 20 mg/kg por dosis cada ocho horas o cada 12 horas, por dos semanas (podría combinarse con rifampicina).

  - **Vía intratecal, intraventricular:** 5 a 20 mg por día.

- **Infecciones por grampositivos susceptibles (MIC ≤1 microgramo/mL):**

  - **Vía IV:** 15 a 20 mg/kg/dosis (dosis usual: 750 a 1.500 mg), cada ocho horas o cada 12 horas, por dos a seis semanas. Si el MIC es ≥2 microgramos/mL, se recomiendan terapias alternativas.

- **Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:**

  - **Vía IV:**

    - **Bacteriemia:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por dos a seis semanas, dependiendo de la severidad.

    - **Absceso cerebral; empiema subdural, absceso epidural espinal:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por cuatro a seis semanas. Se podría combinar con rifampicina.

    - **Osteomielitis:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por un mínimo de ocho semanas, combinada con rifampicina.

    - **Artritis séptica:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por tres a cuatro semanas.

    - **Trombosis séptica de seno venoso dural o cavernoso:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por cuatro a seis semanas, junto con rifampicina.

    - **Infecciones complicadas de estructura de piel y piel:** 15 a 20 mg/kg/dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por siete a 14 días.

- **Infección en la prótesis de la articulación:**

  - ***Enterococcus spp.* resistente a penicilina; estreptococo betahemolítico; *Propionibacterium acnes*:** 15 mg/kg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas, seguida de un régimen supresor con un antibiótico oral. En el caso del *Enterococcus spp.* resistente a penicilina, considerar la adición de un aminoglucósido. En el caso de infecciones por *Enterococcus* susceptible a penicilina, estreptococos betahemolítico o *Propionibacterium acnes*, utilizar únicamente la vancomicina si el paciente tiene alergia a la penicilina.

  - ***Staphylococcus* resistente a oxacilina:** 15 mg/kg cada 12 horas, por dos a seis semanas, en combinación con rifampicina, seguida por un régimen supresor y tratamiento antibiótico oral.

- **Endocarditis:**

  - **Vía IV:**

    - **Válvula nativa (por *Enterococcus*; MIC de vancomicina ≤4 microgramos/mL):** 1.000 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas (combinar con gentamicina por cuatro a seis semanas).

    - **Válvula nativa (por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina):** 15 a 20 mg/kg/dosis cada ocho horas o cada 12 horas, por cuatro a seis semanas (combinar con rifampicina por la duración total del tratamiento).

    - **Válvula prostética o nativa (por estreptococo; MIC de penicilina >0,5 microgramos/mL o en pacientes intolerantes a la penicilina):** 1.000 mg cada 12 horas, por cuatro a seis semanas (combinar con gentamicina por al menos las primeras dos semanas de tratamiento). En pacientes con endocarditis con válvula prostética se requiere una duración de tratamiento de al menos seis semanas.

- **Válvula prostética (por *Enterococcus*; MIC de vancomicina ≤4 microgramos/mL):** 1.000 mg cada 12 horas, por seis semanas (combinar con gentamicina por cuatro a seis semanas).

- **Válvula prostética (por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina):** 15 a 20 mg/kg por dosis, cada ocho horas o cada 12 horas, por al menos seis semanas (combinar con rifampicina por la duración total del tratamiento y con gentamicina por las primeras dos semanas).

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño en la función renal, las dosis y/o frecuencia de administración de vancomicina deben ser modificadas en respuesta al grado de daño, la severidad de la infección, la susceptibilidad del organismo causante y las concentraciones séricas de la vancomicina.

Se han propuesto ciertos métodos de cálculo de la dosis de vancomicina en pacientes con daño de la función renal; sin embargo, en estos pacientes o en los que están en hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis debe basarse en las concentraciones séricas actuales de la vancomicina.

En el paciente críticamente enfermo y con insuficiencia renal, no debe reducirse la dosis de carga inicial (25 a 30 mg/kg). Sin embargo, deben hacerse ajustes de dosis subsiguientes, con base a la función renal y las concentraciones sanguíneas en el valle.

- **Vía oral:** no hay datos disponibles sobre ajuste de la dosis. Sin embargo, debido a que la absorción sistémica es baja, es probable que no se requiera realizar un ajuste.

- **Vía IV:** los niveles de vancomicina deben monitorearse en pacientes con daño renal:

  - **Depuración de creatinina >50 mL/minuto:** iniciar la dosis con 15-20 mg/kg/dosis (dosis usual: 750 a 1.500 mg) cada ocho horas o cada 12 horas.

  - **Depuración de creatinina de 20 a 49 mL/minuto:** iniciar la dosis con 15-20 mg/kg/dosis (dosis usual: 750 a 1.500 mg) cada 24 horas.

  - **Depuración de creatinina <20 mL/minuto:** se podrían requerir intervalos más prolongados. Se requiere monitoreo de las concentraciones séricas.

- **Diálisis peritoneal:**

  - **Administración vía diálisis peritoneal:** 15 a 30 mg/L del líquido de diálisis peritoneal.

  - **Administración sistémica:** dosis de carga de 1.000 mg, seguida de 500 a 1.000 mg cada 48 a 72 horas, con un monitoreo cercano de niveles.

- **Hemodiálisis intermitente:** la vancomicina es pobremente dializable por hemodiálisis intermitente (0 a 5 %); sin embargo, el uso de membranas de alto flujo y terapia de reemplazo renal continuo aumenta la depuración de la vancomicina y, por lo general, se requiere una dosis de reemplazo.

  La vancomicina se debe administrar después de la hemodiálisis, en los días de diálisis. Siguiente a la dosis de carga de 15 a 25 mg/kg, dar 500 mg a 1 g o 5 a 10 mg/kg después de cada sesión de diálisis. La dosis dependiente asumiendo sesiones completas tres veces por semana.

  - **Redosificación con base en las concentraciones prehemodiálisis:**

    - **<10 µg/mL:** administrar 1.000 mg después de la hemodiálisis.

- **10-25 µg/mL:** administrar 500 a 750 mg después de la hemodiálisis.
- **>25 µg/mL:** controlar con un monitoreo cercano.

- **Redosificación con base en las concentraciones posthemodiálisis:**
  - **<10 a 15 µg/mL:** administrar 500 a 1.000 mg.

- **Diálisis peritoneal:**
  - Administración vía un líquido para diálisis peritoneal: 15 a 30 µg/mL.
  - Sistémica: dosis de carga de 1 g, seguida por 500 mg a 1 g cada 48 a 72 horas, con un monitoreo cercano de niveles sanguíneos.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	4 a 6 horas	15 a 30 mg/kg IV cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	200 a 250 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	15 a 30 mg/kg IV cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	15 mg/kg IV cada 24 a cada 96 horas
Dep cr <10	---	7,5 mg/kg IV cada 2 o cada 3 días
Hemodiálisis Las membranas nuevas de hemodiálisis aumentan la depuración; se deben chequear los niveles	---	Concentración plasmática en el valle de 15 a 20: dar 15 mg/kg si próxima diálisis en el día 1; dar 25 mg/kg si próxima diálisis en 2 días; dar 35 mg/kg si próxima diálisis en 3 días.
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	7,5 mg/kg IV cada 2 o cada 3 días

Dosis en daño hepático

- **Vía oral:** no se requiere ajuste de la dosis, porque la absorción es muy baja.
- **Vía IV:** no se requiere ajuste de la dosis. El grado de disfunción hepática no afecta la farmacocinética de la vancomicina.

Monitoreo terapéutico de la vancomicina

El tiempo de muestreo sanguíneo

Para determinar las concentraciones en el valle, se debe extraer la muestra sanguínea justo antes de la administración de una dosis, en condiciones de estado estacionario. Estas condiciones, en general, se presentan aproximadamente después de la cuarta dosis. No se aconseja extraer una muestra sanguínea para determinar las concentraciones pico de vancomicina.

Niveles terapéuticos

- **Concentración en el valle:** ≥10 microgramos/mL (10 µg/mL).
    - **En bacterias con MIC ≤1 µg/mL:** la concentración mínima en el valle debe ser de 15 µg/mL, para obtener un AUC/MIC ≥400. Aun cuando el AUC/MIC es el parámetro farmacocinético/ farmacodinámico preferido para determinar la efectividad clínica, las concentraciones séricas en el valle podrían utilizarse como un marcador subrogado para AUC e, incluso, se consideran el método más exacto y práctico del monitoreo de la vancomicina.
    - **En infecciones complicadas (como bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial causada por *S. aureus*):** se recomiendan concentraciones en el valle de 15 a 20 µg/mL para mejorar la penetración y los resultados clínicos.
    - **Concentración tóxica:** >80 µg/mL (SI: >54 µmol/L).

Precauciones

Se debe monitorear el sitio de administración IV de cerca por extravasación, la cual podría causar un daño serio, con una posible necrosis y desprendimiento de piel. Se debe mantener una rotación frecuente del sitio de administración IV.

En el adulto mayor es importante mantener un monitoreo cuidadoso y un ajuste de la dosis.

Por su vida media prolongada, la vancomicina debe administrarse cada ocho horas o cada 12 horas. El monitoreo de las concentraciones en el valle es importante en ciertas situaciones.

El síndrome del hombre rojo, caracterizado por un brote en la piel e hipotensión, no es una reacción alérgica; está más relacionado con una rápida infusión de la vancomicina. Para aliviar o prevenir esta reacción, la vancomicina debe administrarse en infusión a una velocidad ≥30 minutos por cada 500 mg del antibiótico que está siendo administrado (por ejemplo, administrar 1 g de vancomicina en un período ≥60 minutos; 1,5 g a pasar en un período ≥90 minutos).

ANTIFÚNGICOS

Hongos patógenos

Entre los hongos patógenos se tienen:

- Micosis superficiales:
    - Pitiriasis versicolor (especies de *Malassezia*).

- Tiña negra (*Hortaea werneckii*).
- Piedra blanca (especies de *Trichosporon*).
- Piedra negra (*Piedraia hortae*).

- Micosis cutáneas:

  - Dermatofitosis (especies de *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton floccosum*).
  - Candidiasis de piel, mucosa o uñas (*Candida albicans* y otras especies de *Candida*).

- Micosis subcutáneas:

  - Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*).
  - Cromoblastomicosis (cromomicosis) (*Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi* y otras).
  - Micetoma (*Pseudallescheria boydii*, *Madurella mycetomatis* y otras).
  - Feohifomicosis (*Exophiala*, *Bipolaris*, *Exserohilum* y otros mohos dermatiáceos).

- Micosis endémicas (primarias, sistémicas):

  - Coccidioidomicosis (*Coccidioides posadasii* y *Coccidioides immitis*).
  - Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*).
  - Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*).
  - Paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*).

- Micosis oportunistas:

  - Candidiasis sistémica (*Candida albicans* y otras especies de *Candida*).
  - Criptococosis (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*).
  - Aspergilosis (*Aspergillus fumigatus* y otras especies de *Aspergillus*).
  - Hialohifomicosis (especies de *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Trichosporon* y otros mohos hialinos).
  - Feohifomicosis (*Cladophialophora bantiana*; especies de *Alternaria*, *Cladosporium*, *Bipolaris*, *Exserohilum* y otros mohos dermatiáceos).
  - Mucomicosis (cigomicosis) (especies de *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Cunninghamelia* y otros zigomicetos).
  - Neumonía por neumocistis (*Pneumocystis jirovecii*).
  - Peniciliosis (*Penicillium marneffei*).

Micosis superficiales

Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor)

La pitiriasis versicolor es una infección superficial crónica del estrato córneo, de prevalencia elevada, causada por especies de levadura lipófila, *Malassezia*. La mayor parte de casos de pitiriasis versicolor se producen por *Malassezia* globosa, *Malassezia furfur* o *Malassezia sympodialis*.

La infección se caracteriza por manchas hipopigmentadas o hiperpigmentadas, serpentinas, aisladas, las cuales se desarrollan sobre la piel, por lo general en tórax, cuadrante superior de la espalda, brazos o abdomen. Son de color café (marrón) o rosado, cubiertas por descamación fina y de evolución crónica y asintomática. Esos parches de piel decolorada pueden agrandarse o unirse, aunque la descamación, la inflamación y la irritación son mínimas. Es poco frecuente en los niños; cuando ocurre, afecta la cara.

Las especies de *Malassezia* anteriormente descritas, así como la *Malassezia restricta,* se asocian directa o indirectamente con la dermatitis seborreica (como la caspa).

Tiña negra (cladosporiosis epidérmica, queratomicosis negra palmar, pitiriasis nigra, exofialosis epidérmica y microsporiosis negra)

La tiña negra palmar es una infección crónica superficial y asintomática del estrato córneo, causada por el hongo dematiáceo *Hortaea* (*Exophiala*) *werneckii*. La lesión se caracteriza por una mancha oscura (parda o negra), a menudo en la palma.

Las personas con hiperhidrosis de pies y manos tienen mayor riesgo de desarrollar la tiña negra.

La tiña negra se trata con soluciones queratolíticas y ácido salicílico o antifúngicos azólicos.

Piedras (enfermedad de Beigel, tinea nodosa, tricosporia nodosa, piedras nostras, piedra alba, piedra nigra)

Son micosis benignas y superficiales, caracterizadas por cúmulos fúngicos con aspecto nodular, más o menos duros y adheridos al pelo de cabeza, axilas, pubis o barba. Existen dos variedades: la blanca y la negra. Casi nunca se encuentran ambas en el mismo pelo.

La piedra blanca es una infección producida por especies de *Trichosporon*. Se manifiesta inicialmente como nódulos amarillentos, blandos y de mayor tamaño que los cabellos afectados. Puede infectar el vello axilar, de genitales, la barba y la piel cabelluda. Es cosmopolita y poco frecuente. Predomina en varones jóvenes, y se ha descrito en niños. A pesar de que se han observado casos familiares, es poco contagiosa.

La piedra negra, por su parte, es una infección nodular del tallo capilar, causada por *Piedraia hortae,* una especie de hongo ascomiceto que habita en los suelos de ambientes tropicales y subtropicales y afecta al cuero cabelludo. El hongo crece muy lentamente, formando hifas oscuras que contienen células de clamidoconidios y colonias negras cuando se cultivan en placa de agar. La infección se manifiesta con la presencia de nódulos negros en el tallo piloso y un debilitamiento progresivo del cabello.

El tratamiento de ambos tipos comprende la eliminación del cabello y la aplicación de agentes antifúngicos y tópicos.

Infecciones fúngicas del ojo

Muchos tipos de hongos pueden causar infecciones oculares, ya sea como una queratitis (infección de la córnea) o una endoftalmitis (infección en el interior del ojo).

La vía más común de infección ocular es una lesión en el ojo, sobre todo si esta fue causada por material vegetal, como un palo o una espina. En este caso la infección puede ser debida al *Fusarium*, que vive en el medio ambiente y con frecuencia se asocia con material vegetal.

Por otro lado, las personas que han tenido una cirugía para reemplazar sus córneas o una cirugía de catarata cuentan también con un alto riesgo de infecciones fúngicas oculares; sin embargo, estas son extremadamente raras, aunque pueden ser muy serias. Estas se presentan después del procedimiento o tras una actividad invasiva, como una inyección. Algunas infecciones se han debido a productos médicos contaminados, como las soluciones de lentes de contacto y las soluciones de irrigación, así como a colorantes de tinción utilizados durante la cirugía o corticosteroides inyectados directamente dentro del ojo.

En las infecciones en la sangre raramente las infecciones fúngicas en el ojo pueden ocurrir después la infección en el torrente sanguíneo, tales como una Candidemia que se disperse al ojo.

Oculomicosis (queratitis micótica, úlcera corneal micótica)

Es una micosis corneal superficial, producida por hongos oportunistas como *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum*, especies de *Candida* y algunos dermatiáceos, especialmente

Curvularia spp. Por lo general, ocurre tras un traumatismo ocular, con ulceración, inflamación e hipopión, con presencia de hifas en el estroma corneal, de difícil tratamiento y que pueden provocar ceguera.

Otomicosis (otitis micótica, miringomicosis, oreja del nadador y otitis por *Aspergillus*)

Es una micosis superficial del conducto auditivo externo, caracterizada por inflamación, descamación, prurito y dolor. Es de evolución subaguda o crónica y se acompaña de masas blanquecinas o grisáceas e hipoacusia. Es ocasionada por mohos, sobre todo del género *Aspergillus,* o levaduras como *Candida spp*.

Micosis cutáneas

Candidiasis

La candidiasis es una infección fúngica causada por una levadura llamada *Candida*. Algunas especies de *Candida* pueden causar una infección en personas, siendo la más común la *Candida albicans*. Esta vive en la piel y en el interior del cuerpo, en lugares como la boca, la garganta, el intestino y la vagina, sin causar problemas. Sin embargo, la *Candida* puede producir infecciones, en especial cuando ingresa profundamente dentro del cuerpo (por ejemplo, en la corriente sanguínea o en órganos internos como riñón, corazón o cerebro). Esto cobra mayor relevancia si se considera que algunos tipos de *Candida* son resistentes a los antifúngicos.

La candidiasis que se desarrolla en la boca o en la garganta se conoce como candidiasis orofaríngea o muguet.

La candidiasis en la vagina es la candidiasis vaginal.

La candidiasis esofágica es una de las infecciones más comunes en personas con el VIH/SIDA.

La candidiasis invasiva es una infección seria que puede afectar la sangre, el corazón, el cerebro, los ojos, los huesos y otras partes del cuerpo.

La candidemia es una infección en sangre y es común en pacientes hospitalizados.

La *Candida auris* es un hongo emergente que representa una seria amenaza para la salud, por tres razones principales:

- Con frecuencia es multidrogorresistente. Algunas cepas son resistentes a todas las clases antifúngicas disponibles.
- Es difícil de identificar con los métodos de laboratorio estándar, siendo mal identificada y conllevando a un manejo inapropiado.
- Ha causado brotes en centros de salud.

Dermatofitosis (epidermofitosis)

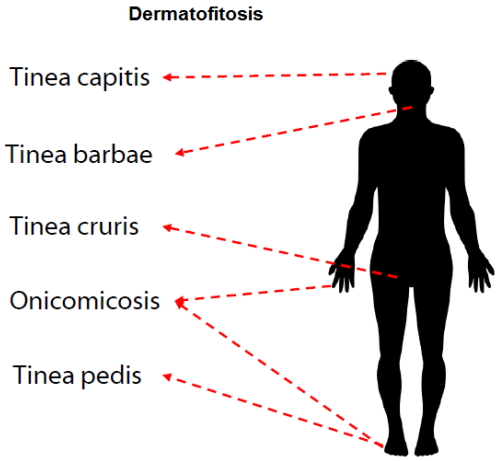
Las dermatofitosis son micosis cutáneas superficiales, causadas por hongos que infectan únicamente los tejidos queratinizados (piel, cabello y uñas). Estos hongos se conocen como tiñas (tineas) o dermatofitos, y son parásitos de la queratina que no forman parte de la flora normal de la piel. Estos incluyen alrededor de 40 especies similares, pertenecientes a los géneros *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

Los dermatofitos se adquieren por contacto con suelo contaminado o con animales o seres humanos infectados.

Las infecciones en la piel por dermatofitos o tiñas, debido a que son superficiales, se diagnostican por la presencia de hifas ramificadas, tabicadas e hialinas o cadenas de artroconidios.

Dichas micosis son de evolución subaguda o crónica, más o menos pruriginosa.

A continuación, se presenta una imagen que muestra los diferentes tipos de infecciones por tinea según su localización en el cuerpo humano.



Tinea (gusano de anillo)

La tinea o tiña se transmite fácilmente entre personas y animales. Además, puede propagarse de una a otra parte del cuerpo (por ejemplo, un paciente con tinea pedis puede desarrollar tinea cruris). Los humanos y animales pueden además ser portadores no sintomáticos y pueden dispersar la tinea a otros. La transmisión también ocurre vía fómites, como toallas compartidas, ropa, camas y otros objetos, así como por superficies duras (en particular áreas húmedas), como duchas, pisos de vestuarios, áreas de piscina, etc.

Tinea pedis (pie de atleta)

Predomina en varones adultos, aunque también puede observarse en mujeres y niños. Afecta pliegues interdigitales, plantas y bordes de los pies. Se caracteriza por la presencia de escamas, maceración, grietas y fisuras (intertriginosa), o escamas y áreas de hiperqueratosis (hiperqueratósica, seca o en mocasín), habitualmente causadas por *Trichophyton rubrum*. Puede haber, además, vesículas y ampollas (vesiculoampollar) o ulceraciones y costras melicéricas (aguda), ocasionadas, por lo general, por *Trichophyton mentagrophytes*.

Puede extenderse a los bordes del pie o a su cara dorsal, o dar formas “en mocasín” o “en calcetín”, según el nivel de la afección. La evolución es crónica, se acompaña de prurito y olor fétido, y cursa con exacerbaciones en temporadas calurosas y remisiones en épocas frías. En casos crónicos, puede haber una coloración verdosa interdigital, que indica relación con microorganismos gramnegativos; también puede haber concomitancia con corinebacterias (eritrasma interdigital).

Se manifiesta principalmente por un ataque crónico de los espacios interdigitales de los pies, aunque hay otras variedades, como la vesiculosa, la ulcerada y la de mocasín con hiperqueratosis de la planta. Al inicio surge prurito entre uno y otro dedo y también vesículas pequeñas que se rompen y de ellas sale un líquido acuoso. La piel del espacio interdigital muestra maceración y se descama, y con ello se producen grietas proclives a infecciones bacterianas secundarias.

Cuando la micosis se torna crónica, las manifestaciones principales son el despellejamiento y las grietas de la piel, acompañadas de dolor y prurito.

Los principales hongos causantes de esta infección son: *Trichophyton rubrum sensu stricto*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (*T. interdigitale*) y, en pocas ocasiones, *Epidermophyton floccossum*.

Usualmente, el pie de atleta puede ser tratado con antifúngicos tópicos; sin embargo, en el caso de tinea pedis extensiva o crónica podría requerirse un tratamiento con un antifúngico oral, como fluconazol o itraconazol.

Tinea capitis (tiña de la cabeza)

La infección comienza cuando las hifas invaden la piel de la cabeza y más adelante se propagan en la pared queratinizada del folículo piloso. La infección del cabello se sitúa exactamente por arriba de su raíz. Las hifas proliferan en sentido descendente en la porción inerte del cabello, con la misma rapidez con que este crece hacia arriba. El trastorno hace que surjan zonas circulares de color gris pálido, de alopecia, exfoliación y prurito. En niños prepúberes, la tiña epidérmica de la cabeza por lo común cede por sí sola.

En general, existen dos variantes: seca (que a su vez se subdivide en tricofítica y microspórica) e inflamatoria; aunque también hay un estado de portador asintomático y una presentación clínica con escama difusa, tipo pitiriasis capitis, cuando el agente causal es *Trichophyton tonsurans*.

La tiña seca tricofítica se caracteriza por alopecia difusa, descamación y placas pseudoalopécicas pequeñas con puntos negros (“granos de pólvora”, que corresponden a pelos rotos), intercaladas entre el pelo sano. Puede haber lesiones muy pequeñas, con afección solamente de dos o tres pelos. La forma microspórica, por su parte, se manifiesta por placas pseudoalopécicas de formas redondeadas de varios centímetros, que pueden ser únicas o múltiples y presentar tendencia a confluir. En estas placas se observa descamación y pelos cortos y distróficos, llamados “pelos tiñosos”, los cuales tienen aspecto de podado, miden de 2 a 3 mm, son gruesos, quebradizos, deformados y, en ocasiones, con una vaina blanquecina, que recuerdan el aspecto de “patitas de araña”.

En ambas variantes clínicas el prurito es mínimo.

El queríon de Celso, por otro lado, es una tiña inflamatoria, causada sobre todo por *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes*.

El favus o tiña fávica, por otra parte, suele ser causado por *Trichophyton schoenleinnii* y en, ocasiones, por *Microsporum gypseum*.

En general, los principales hongos causantes de estas infecciones son: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans, Microsporum canis* y *Trichophyton rubrum*.

En estas infecciones se requiere un tratamiento con un antifúngico sistémico, como el itraconazol y el fluconazol, que han mostrado ser seguros y efectivos.

Tiña de la barba (tinea barbae o sicosis dermatofítica)

Esta es exclusiva de varones adultos y afecta la zona de la barba o el cuello. Se caracteriza por pústulas foliculares aisladas o agrupadas, de evolución crónica, que dejan alopecia cicatricial. Puede asociarse a impétigo secundario; adenopatías cervicales y retroauriculares. La lesión es edematosa y eritematosa. No debe confundirse con la localización facial de la tiña del cuerpo que genera placas anulares superficiales.

Los principales hongos causantes de esta infección son: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton verrucosum*.

Tinea corporis (tiña del cuerpo o herpes circinado)

Es una tiña de la piel glabra (lampiña). En niños predominan *Trichophyton tonsurans y Microsporum canis* y en adultos el *Trichophyton rubrum*. Se caracteriza por placas eritematoescamosas redondeadas, con bordes activos vesiculosos, que se extienden en dirección excéntrica y dejan el centro con poca descamación.

En la variedad microspórica, las placas son pequeñas (0,5 a 2 cm de diámetro) y se localizan por lo general en zonas expuestas. En epidemias familiares existe el antecedente de una fuente de contagio común (gato o perros infectados).

En la forma tricofítica, las lesiones tienden a ser de mayor tamaño, con placas confluentes y contornos policíclicos o irregulares. Puede afectar cejas y pestañas, pero nunca pelos axilares o púbicos. Por cercanía, llega a afectar la mucosa nasal, los labios o el conducto auditivo externo. Existe prurito leve, la evolución es crónica o pueden curarse solas.

Otra variedad poco frecuente es la dermatosis glútea dermatofítica o epidermofitosis de la zona del pañal, causada por *Epidermophyton floccossum*. Se presenta en menores de tres años y afecta la zona del pañal y las partes vecinas. Se caracteriza por placas eritematoescamosas anulares, con algunas pápulas y vesículas que dejan áreas de piel sana.

La tinea cruris puede ser tratada con antifúngicos tópicos.

Tinea cruris (tiña de la ingle o eccema marginado de Hebra)

Es una infección superficial de la piel, que afecta la zona inguinal, incluyendo los genitales, la región púbica y la región perianal. Afecta principalmente a hombres y predomina en climas cálidos y húmedos. Se caracteriza por placas eritematoescamosas con bordes vesiculosos. Rara vez se presentan pústulas. La evolución es crónica y pruriginosa, lo cual puede dar lugar a pigmentación y liquenificación.

Si la infección se limita a la ingle puede deberse a *Epidermophyton floccossum*; si es diseminada a *Trichophyton rubrum*; y si es inflamatoria a *Trichophyton mentagrophytes*.

Esta infección puede ser tratada con antifúngicos tópicos.

Tiña de las manos (tinea manuum)

El causante principal es el *Trichophyton rubrum*. Predomina en varones adultos, es poco frecuente en niños y afecta una o ambas palmas. Posee dos variedades: una hiperqueratósica, exfoliativa o laminar, que es crónica y se origina por *Trichophyton rubrum*, caracterizada por anhidrosis, hiperqueratosis difusa, descamación pulverulenta, acentuación de pliegues de flexión o placas eritematoescamosas; y una forma inflamatoria o aguda, debida fundamentalmente a *Trichophyton mentagrophytes*, que se caracteriza por vesículas que en ocasiones adoptan el aspecto de eccema o dishidrosis, donde puede observarse un borde marginal.

Cuando afecta los pliegues interdigitales se le denomina intertrigo dermatofítico, y se caracteriza por acentuación de los surcos normales, descamación furfurácea y pápulas o vesículas en los bordes. La evolución es crónica y el prurito inconstante.

La concomitancia de hiperqueratosis en una palma y las dos plantas, acompañada de onicomicosis, se conoce como síndrome de una mano y los dos pies.

En la localización palmo plantar se puede relacionar con queratodermia de otro origen, especialmente hereditarias, como la de Unna-Thost.

Tinea de las uñas (tinea unguium u onicomicosis dermatofítica)

Las infecciones fúngicas de las uñas de los dedos y los pies se denominan tinea unguium, onicomicosis o tiña de las uñas, y se caracterizan por ser crónicas y progresivas. En la mayoría de los casos, este tipo de infección es producida por dermatofitos, y menos común por levaduras y mohos. En general, esta es la enfermedad más frecuente de las uñas.

La onicomicosis puede afectar la apariencia, el grosor y el color de manera anormal, tanto en las uñas de las manos como en las de los pies, aunque la uña del dedo gordo del pie suele ser la más afectada.

Esta infección es causada principalmente por el dermatofito *Trichophyton rubrum*, aunque también puede ser causada por *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccossum*, así como por *Microsporum*, levaduras (*Candida albicans* en personas inmunosuprimidas) y mohos no dermatofitos.

Otras áreas del cuerpo, como la piel, la ingle, las manos y los pies, pueden verse afectados por estos organismos, y la transmisión de un área a otra o de una persona a otra es muy frecuente.

Esta es una enfermedad muy común en los adultos y tiene una prevalencia mucho menor en la edad pediátrica.

El aumento constante de la prevalencia de las onicomicosis se debe al uso de calzado muy apretado, un aumento del número de pacientes inmunodeprimidos y la utilización más asidua de vestuarios comunes.

De forma genérica, se divide en tres grupos, según el punto de entrada del hongo en la uña:

- Subungueal distal o distal lateral a través del hiponiquio, que es la forma más común.
- Blanca superficial, con penetración del hongo por la superficie dorsal de la lámina ungueal.
- Subungueal proximal, cuando el hongo invade la uña por el pliegue proximal y suele presentarse en pacientes inmunodeprimidos, aunque también puede ocurrir tras paroniquias importantes del pliegue proximal en pacientes inmunocompetentes.

Desde el punto de vista etiológico, las onicomicosis se dividen esencialmente en tres grupos:

- Onicomicosis por dermatofitos.
- Onicomicosis por levaduras (candida).
- Onicomicosis por mohos (hongos oportunistas).

Actualmente, se diferencian los siguientes tipos de onicomicosis:

- Onicomicosis subungueal distal y lateral: con hiperqueratosis subungueal, discromías (incluyendo la melanoniquia), onicólisis (que puede ser la única alteración) y estriaciones longitudinales en las regiones medial o lateral de la lámina ungueal.

- Onicomicosis superficial blanca o negra: el *Trichophyton rubrum* o el *Scytalidium dimidiatum* pueden producir onicomicosis superficial de color negro. Puede ser parcheada o transversa; normalmente nace debajo del pliegue proximal y, en ocasiones, puede ocasionar penetración profunda por toda la lámina ungueal.

- Onicomicosis “endonix”: las hifas invaden la lámina desde la parte distal, afectándola en todo su espesor, pero sin invadir el lecho ungueal. Tampoco hay manifestaciones en la parte distal ni signos inflamatorios. La uña se observa con parches blanquecinos y fragmentación media. Se ha descrito con el *Trichophyton soudanense*.

- Onicomicosis subungueal proximal: generalmente, la uña se torna blanquecina en el pliegue proximal y va afectando la lámina en sentido distal. Pueden producirla dermatofitos, *Candida spp.*, *Fusarium spp.* y *Aspergillus spp*. Requiere siempre tratamiento oral.

- Patrón mixto de onicomicosis: onicomicosis subungueal proximal más superficial, onicomicosis superficial más subungueal proximal, onicomicosis subungueal distal lateral más subungueal proximal.

- Onicomicosis distrófica total: puede ocurrir como primera manifestación en los enfermos con VIH o con candidosis mucocutánea crónica, pero la habitual es que sea el estadio final de cualquier tipo de los descritos, con una evolución larga.

- Onicomicosis secundaria: cuando la infección fúngica sobreinfecta otras patologías, como ocurre, por ejemplo, en la psoriasis. Los signos clínicos fundamentales son los de la psoriasis y el diagnóstico puede ser difícil.

Micosis subcutáneas

Los hongos que ocasionan las micosis subcutáneas residen en la tierra o en la vegetación. Penetran en la piel o en el tejido subcutáneo por inoculación traumática del material contaminado. Por ejemplo, una cortadura o abrasión superficiales pueden introducir algún moho del entorno capaz de infectar la dermis expuesta.

En general, se tornan granulomatosas y se expanden poco a poco desde el punto de implantación. La extensión a través de los vasos linfáticos que drenan la lesión es lenta, salvo en la esporotricosis.

Estas micosis comúnmente se circunscriben a los tejidos subcutáneos, aunque en raras ocasiones se generalizan y llegan a producir una enfermedad que puede ser letal.

Esporotricosis

La esporotricosis, conocida como la enfermedad de los jardineros de rosas, es una infección causada por el complejo dimórfico *Sporothrix spp.*, en especial *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix schenckii sensu stricto, Sporothrix globosa*, *Sporothrix mexicana* y *Sporothrix albicans*. Estos hongos habitan en el suelo y en materia vegetal, como musgo *Sphagnum*, rosales, zacate o madera.

El *Sporothrix schenckii,* en específico, es un hongo térmicamente dimórfico, que vive en diversas plantas, como las yerbas, los árboles, el líquido de pantanos, rosales y otros ejemplares hortícolas. A temperatura ambiente prolifera en forma de moho, con hifas tabicadas y ramificadas, y conidios. Tras su introducción traumática en la piel, puede dar lugar a esporotricosis.

Esta infección se produce por contacto con las esporas fúngicas en el medio ambiente. El hongo penetra en la piel a través de pequeños cortes, usualmente después de manipular material vegetal contaminado, siendo las manos y los brazos las zonas más afectadas.

En general, la esporotricosis es una micosis subcutánea que afecta de modo preferente el rostro y las extremidades. Se caracteriza por nódulos o gomas que evolucionan hacia lesiones fijas verrugosas o linfangíticas, de evolución subaguda o crónica. Rara vez es extracutánea o sistémica, afectando los pulmones, los huesos o las articulaciones.

Tras el primer episodio puede producirse propagación secundaria, con afectación de vasos linfáticos que drenan la zona y ganglios linfáticos.

En pacientes inmunodeficientes, el hongo se comporta como oportunista.

Tipos de esporotricosis:

- **Esporotricosis cutánea:** es la forma más común de la infección. Usualmente, se presenta en la mano o el brazo de una persona al contacto con materia vegetal contaminada. Por lo general, afecta la piel o tejidos debajo de la piel. El primer síntoma cutáneo es una protuberancia indolora, pequeña, que puede desarrollarse 1 a 12 semanas después de la exposición a los hongos. La protuberancia puede ser roja, rosada o purpura y suele aparecer en los dedos, manos o brazo donde el hongo ha entrado a través de la piel con escoriaciones. La protuberancia podría eventualmente crecer más y observarse como una llaga abierta o úlcera, que es muy lenta para sanar. Protuberancias o llagas adicionales podrían aparecer cerca de la primera.

- **Esporotricosis pulmonar:** es rara, pero puede ocurrir después de que alguien respire las esporas del hongo presentes en el medio ambiente. Los síntomas incluyen tos, disnea, dolor de pecho y fiebre.

- **Esporotricosis diseminada:** se presenta cuando la infección se extiende a otras partes del cuerpo, como huesos, articulaciones o SNC. Esta forma de esporotricosis usualmente afecta a personas con problemas de salud, a quienes toman medicamentos que inmunosuprimen el sistema inmunológico o a personas portadoras del VIH/SIDA. Los síntomas dependen de la parte afectada del cuerpo; por ejemplo, la infección de las articulaciones puede causar dolor y simular artritis reumatoidea, y las infecciones en el SNC pueden producir alteraciones cognitivas, cefalea y convulsiones.

La esporotricosis presente en América del Sur es causada principalmente por *Sporothrix brasiliensis*, que puede transmitirse a través de las escoriaciones, rasguños o mordidas de animales, en particular de los gatos. Esta no debe confundirse con la enfermedad del rasguño por gatos, la cual ocurre a nivel mundial donde los gatos habitan y es transmitida por bacterias, no por hongos.

Tratamiento

La mayoría de los casos de esporotricosis únicamente involucra la piel o los tejidos debajo de la piel. Estas infecciones no son amenazantes para la vida, pero deben ser tratadas con antifúngicos por varios meses. El tratamiento más común para este tipo de esporotricosis es itraconazol vía oral, por tres a seis meses. La solución supersaturada de yoduro de potasio podría ser otra opción. Ninguno de los dos medicamentos debe usarse si la mujer está embarazada.

Si el paciente presenta una esporotricosis severa, que afecta pulmones, huesos, articulaciones o el SNC, podría darse anfotericina B; a la vez, podría darse itraconazol oral por al menos un año. Las personas con esporotricosis pulmonar podrían requerir, además, una cirugía para erradicar el tejido infectado.

Cromoblastomicosis (cromomicosis)

La cromoblastomicosis, también conocida como cromomicosis, es una micosis subcutánea, causada por la inoculación traumática de alguno de los cinco hongos identificados, a saber: *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinocladiella aquaspersa*. Estos viven en la tierra y en la vegetación, son dematiáceos y en sus paredes contienen melanina.

La infección es crónica y se caracteriza por lesiones granulomatosas de evolución lenta, que con el tiempo inducen hiperplasia de tejidos epidérmicos. Los hongos se introducen en la piel por traumatismos, a menudo en las piernas o en los pies al descubierto. Con el paso de meses o años, la lesión primaria adquiere un aspecto verrugoso, con extensión hacia los vasos linfáticos que drenan la zona. Al final, toda el área puede estar cubierta de nódulos en forma de coliflor, con abscesos recubiertos por costras.

En la superficie verrugosa se advierten úlceras pequeñas o manchas negras de material hemopurulento. En raras ocasiones surge elefantiasis secundaria a infección, obstrucción y fibrosis linfática. Rara vez el trastorno se disemina a otras zonas corporales, aunque pueden presentarse lesiones satélites por la propagación a través de linfáticos locales o por autoinoculación.

La forma parasitaria se presenta en los tejidos como células fumagoides o muriformes (esclerotes de Medlar).

En lesiones pequeñas el tratamiento es la erradicación quirúrgica, mientras que en lesiones de mayor tamaño puede usarse el itraconazol.

Lacaziosis (lobomicosis, blastomicosis queloidea, blastomicosis amazónica, lepra de los Cayabi, seudolepra)

La lacaziosis es una micosis profunda de humanos y delfines, originada por *Lacazia loboi*, una levadura en forma parasitaria y hasta ahora incultivable. Se caracteriza por lesiones cutáneas únicas o múltiples, constituidas por nódulos, que pueden formar placas verrugosas, vegetantes o queloideas de evolución crónica.

Esta infección no tiene un tratamiento satisfactorio, salvo en lesiones pequeñas que se pueden extirpar quirúrgicamente o tratar con criocirugía. En general, se han usado TMS, clofazimina e itraconazol.

Feohifomicosis

La feohifomicosis es un grupo de infecciones causadas por hongos dematiáceos, y se caracteriza por la presencia de hifas tabicadas con pigmentación oscura en los tejidos. Las formas clínicas varían desde quistes solitarios encapsulados en los tejidos subcutáneos, hasta sinusitis y abscesos cerebrales. Se han vinculado más de 100 especies de hongos productores de este tipo de infecciones, todos ellos exógenos.

Las especies que producen con mayor frecuencia feohifomicosis subcutánea son *Exophiala* jeanselmei, *Phialophora richardsiae*, *Bipolaris spicifera* y *Wangiella dermatitidis*. Estas especies y otras (como *Exserohilum rostratum*, *Alternaria* y *Curvularia*) pueden causar la feohifomicosis sistémica; mientras que *Cladophialophora bantiana* es el principal patógeno responsable de la feohifomicosis cerebral.

Para el tratamiento de la feohifomicosis subcutánea se recomienda el uso del itraconazol. En el caso de la feohifomicosis cerebral, los abscesos que son identificados de manera oportuna pueden ser tratados con amfotericina B y cirugía; de lo contrario, podrían ser mortales.

Micetoma (pie de madura, maduromicosis)

El micetoma es una infección subcutánea crónica, inducida por la inoculación traumática exógena de diversas especies de hongos saprofitos o actinomicetos aerobios, que llevan al desarrollo de eumicetoma o actinomicetoma, respectivamente. Por lo general, estos microorganismos se encuentran en el suelo y en el agua.

Entre los principales agentes micóticos implicados en este tipo de infección destacan los siguientes:

- *Pseudallescheria boydii*, *Madurella mycetomatis, Madurella grisea, Exophiala jeanselmei* y *Acremonium falciforme*.
- Mohos dematiáceos: *Madurella spp.*, *Pyrenochaeta spp*., *Exophiala spp.*, *Leptosphaeria spp.*, *Cladophialophora spp., Phialophora spp.*, *Glenospora spp.* y *Curvularia spp*.
- Mohos hialinos: *Pseudallescheria spp.* (*P. boydii,* principalmente), *Acremonium spp.*, *Neotestudina spp*., *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cylindrocarpon spp.* y dermatofitos (*Trichophyton rubrum*, *Microsporum audouinii* y *Microsporum canis*).

El micetoma afecta con mayor frecuencia los tejidos subcutáneos de los pies, extremidades pélvicas, manos y zonas al descubierto. Sea cual sea el agente, el cuadro patológico se caracteriza por supuración y abscesos, granulomas y fístulas húmedas que contienen los gránulos. El proceso se puede propagar a músculo, articulaciones y hueso vecinos y, en ocasiones, a vísceras.

En general, afecta a personas de todas las edades y es más común en hombres. Suele presentarse principalmente en poblaciones de bajos recursos en regiones rurales de África, Latinoamérica y Asia, localizadas en zonas cercanas al ecuador y que tienen climas secos.

El tratamiento por micetoma depende de si es causado por una bacteria (actinomicetoma) o por un hongo (eumicetoma):

- El actinomicetoma es usualmente tratado con antibióticos y, por lo general, no requiere cirugía.
- El eumicetoma suele ser tratado con antifúngicos a largo plazo, pero el tratamiento podría no ser completamente efectivo. En este caso, la cirugía o amputación en ocasiones son necesarias para erradicar la infección tisular.

En el caso de infecciones por *Madurella,* se recomienda usar itraconazol e, incluso, amfotericina B. Los fármacos deben administrarse por períodos largos, para que penetren adecuadamente en las lesiones.

Sin tratamiento, las lesiones persisten por años y pueden abarcar zonas más profundas y periféricas, lo cual origina deformación y pérdida de la función.

Es importante aclarar que el término micetoma se ha empleado de manera impropia para designar las bolas fúngicas o aspergilomas, así como los seudomicetomas producidos por dermatofitos.

Bolas fúngicas

Estas se denominan de manera inapropiada micetomas. Las bolas fúngicas son acumulaciones o masas fúngicas que se forman en cavidades pulmonares o en dilataciones bronquiales, así como en senos paranasales. Están constituidas por hongos del tipo *Aspergillus* (aspergilomas), que se desarrollan y pueden invadir el parénquima pulmonar o los senos paranasales. No son formas invasivas y muestran respuesta al tratamiento quirúrgico. El término se ha aplicado también para lesiones por *Candida spp*.

Micosis endémicas

Blastomicosis

La blastomicosis es una infección grave, causada por la inhalación del *Blastomyces dermatitidis*, un hongo térmicamente dimórfico, que habita en madera en descomposición y en suelos húmedos. En el ambiente prolifera como moho filamentoso, mientras que en los tejidos humanos se presenta como una levadura grande de una sola yema. Estudios filogenéticos efectuados han evidenciado que el *B. dermatitidis* comprende al menos dos especies distintas: *B. dermatitidis* y *B. gilchristii* (44).

La blastomicosis suele ser asintomática en casi el 50 % de los casos. En el resto de las personas, los síntomas suelen presentarse tres semanas a tres meses después de la exposición.

El cuadro clínico inicial más frecuente es un infiltrado pulmonar que se acompaña de síntomas diversos, prácticamente idénticos a los que surgen con otras infecciones agudas de vías respiratorias bajas (fiebre, malestar general, sudoración nocturna, tos, mialgias, artralgias, anorexia, dolor de pecho y fatiga). En algunos casos, el cuadro inicial adopta una forma de neumonía crónica.

La blastomicosis crónica se manifiesta por lesiones granulomatosas y supuradas, que comienzan en los pulmones y pueden diseminarse a otros órganos, aunque lo hacen de manera preferente a la piel y a los huesos. Al diseminarse el microorganismo, son más frecuentes las lesiones cutáneas en las superficies expuestas; estas pueden evolucionar y llegar a ser granulomas verrugosos ulcerados, con un borde cada vez más incluyente y una cicatriz central. El borde se llena de microabscesos y tiene un límite inclinado y delimitado. También se observan lesiones de huesos, de genitales (epidídimo, testículos y próstata) y del SNC; la frecuencia de ataques suele ser menor en otros sitios.

Los casos graves de blastomicosis se tratan con amfotericina B. Además, resulta muy eficaz el uso del itraconazol durante seis meses.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por la inhalación de las esporas de *Coccidioides immitis* o *Coccidioides posadasii*, hongos dimórficos endémicos de regiones áridas. Por lo general, afecta a los pulmones y puede ser benigna, grave o mortal.

En alrededor del 60 % de las personas la infección es asintomática. El único signo es la detección de precipitinas y la conversión a una prueba cutánea positiva en un lapso de dos a cuatro semanas. El nivel de precipitinas suele disminuir, pero la prueba cutánea permanece positiva de manera indefinida.

En el 40 % restante, la enfermedad se manifiesta con un cuadro similar al de la gripe (influenza), que cede por sí mismo e incluye fiebre, malestar general, tos, artralgias y cefaleas. Este cuadro clínico se conoce como fiebre del valle de San Joaquín o reumatismo del desierto.

De una a tres semanas después de la exposición, las personas sintomáticas usualmente presentan fatiga, tos, disnea, cefalea, sudoración nocturna, mialgias y brotes.

La enfermedad pulmonar primaria con frecuencia es autolimitada; sin embargo, en algunos pacientes la recuperación no se da de manera completa y desarrollan complicaciones o enfermedad pulmonar crónica (alrededor del 5 al 10 % de los casos). La enfermedad diseminada ocurre en aproximadamente un 1 % de los casos (tasas de diseminación superiores se observan en ciertos grupos de riesgo), con huesos/articulaciones, tejidos blandos y meninges más comúnmente afectados.

En la mayoría de los pacientes, la infección primaria sintomática cede por sí sola y únicamente se requiere tratamiento de apoyo. En estos casos, se podría valorar el uso de itraconazol o fluconazol. Las personas con la forma grave de la enfermedad, por su parte, necesitan amfotericina B, seguida de itraconazol por varios meses.

Histoplasmosis

La histoplasmosis americana o capsulati es una micosis sistémica que afecta el sistema reticuloendotelial (fagocítico-mononuclear). Es causada por la inhalación de microconidios del hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* (distribución mundial) e *Histoplasma capsulatum var. duboisii* (en África), circulantes en el aire, con frecuencia tras la alteración de material contaminado (principalmente, suelos con excrementos de aves o murciélagos), como ocurre en actividades de espeleología, limpieza de gallineros o construcción. Una vez inhalados, los conidios evolucionan, se transforman en levaduras y son fagocitados por macrófagos alveolares. En el interior de los macrófagos las levaduras se diseminan a los tejidos reticuloendoteliales, como el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos.

En muy pocos casos puede presentarse histoplasmosis cutánea primaria e histoplasmosis derivada de donadores de órganos sólidos.

En general, la severidad de la enfermedad depende de la inmunidad del huésped y de la intensidad de la exposición. Las infecciones sintomáticas (1 %) usualmente se presentan entre 3-17 días después de la exposición, como una enfermedad parecida a la influenza.

La histoplasmosis pulmonar aguda es con frecuencia autolimitada y los síntomas incluyen fiebre, malestar general, tos, cefalea, dolor de pecho, escalofríos y mialgias; en este caso, no se requiere tratamiento y los nódulos granulomatosos en los pulmones u otros sitios tienden a resolverse sin calcificación. Las personas con historia de enfermedad pulmonar pueden desarrollar histoplasmosis pulmonar crónica y las personas inmunocomprometidas están en riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada.

La histoplasmosis pulmonar crónica se observa con mayor frecuencia en varones y suele constituir un proceso de reactivación, es decir, la activación de una lesión asintomática surgida años antes; dicha reactivación suele ser desencadenada por daño pulmonar, como el que se observa en el enfisema. Entre las secuelas se puede incluir pericarditis, broncolitiasis, nódulos pulmonares y granuloma del mediastino.

En las personas que desarrollan enfermedad diseminada o crónica progresiva, los síntomas podrían persistir por meses o más tiempo. Las personas infectadas con el VIH que desarrollan histoplasmosis diseminada tienen una mortalidad alta.

Los casos leves a moderados se tratan con itraconazol, mientras que la enfermedad diseminada requiere amfotericina B.

Paracoccidioidomicosis

La paracoccidioidomicosis es una micosis causada por la inhalación de conidios de *Paracoccidioides brasiliensis,* un hongo térmicamente dimórfico, endémico de América latina. La infección puede ser subclínica o de evolución aguda, subaguda o crónica e, incluso, resultar mortal.

Las lesiones iniciales se localizan en los pulmones. Después de un lapso de inactividad, que puede durar decenios, se activan los granulomas pulmonares, con lo cual surge una neumopatía progresiva crónica o diseminación a otros órganos, en particular la piel y tejidos mucocutáneos, ganglios linfáticos, bazo, hígado y glándulas suprarrenales. Muchas personas con paracoccidioidomicosis tienen como cuadro inicial úlceras dolorosas de la mucosa de la boca.

Para el tratamiento de la Paracoccidioidomicosis se utiliza el itraconazol. En la enfermedad grave puede emplearse la amfotericina B.

Micosis por oportunistas

Candidiasis (candidosis)

La candidiasis es una micosis primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida.*

La candidiasis es la micosis sistémica más común y los agentes que con mayor frecuencia la producen son *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii* y *Candida dubliniensis*.

Candidiasis cutánea y de mucosas

Los principales factores de riesgo de candidiasis superficial son el sida, el embarazo, la diabetes, la edad (lactantes o adultos mayores), el uso de anticonceptivos y los traumatismos. Otros factores de riesgo comprenden la corticoterapia o el uso de antibióticos, la hiperglicemia y la inmunodeficiencia mediada por células.

La candidiasis bucofaríngea afecta la lengua, los labios, las encías o el paladar blando. Puede presentarse con lesiones pseudomembranosas blanquecinas y confluentes, compuestas de células epiteliales, levaduras y seudohifas, capaces de generar biopelículas difíciles de erradicar. Este tipo de candidiasis se produce en casi todos los enfermos de sida.

La vulvovaginitis por *Candida* se caracteriza por irritación, prurito y secreción vaginal. Antes de que se presente este cuadro, en ocasiones actúan otros factores, como la diabetes, el embarazo o el uso de antibióticos que alteran la microbiota y el pH local.

Otras formas de candidiasis cutánea incluyen invasión de la piel, que puede presentarse en áreas debilitadas por traumatismo, quemaduras o maceración. La infección intertriginosa se presenta en partes corporales húmedas tibias, como axilas, ingle o interglúteos o pliegues inflamatorios, y suele ser común en obesos y diabéticos. En neonatos, antes de que se establezca un microbioma equilibrado, puede aparecer un exantema amplio en la zona del pañal e infección por *Candida.* Las zonas infectadas se presentan rojas y húmedas, con posible aparición de vesículas.

La afección en el espacio interdigital se presenta después de la inmersión prolongada y repetida en agua.

La invasión de las uñas y alrededor de la placa ungueal por *Candida* origina onicomicosis, que es una hinchazón dolorosa y eritematosa del pliegue ungueal, semejante a la paroniquia piógena, que al final puede destruir la uña.

Candidiasis sistémica

La candidemia puede ser causada por catéteres o sondas permanentes, procedimientos quirúrgicos, abuso de drogas intravenosas, broncoaspiración o daño de la piel o del tubo digestivo. En la mayoría de los pacientes con respuestas innatas normales y neutrófilos circulantes, las levaduras se eliminan y la candidemia es pasajera. Sin embargo, en pacientes con deficiencia innata de fagocitos, como células de defensa, pueden surgir en cualquier sitio lesiones ocultas, en particular en riñones, piel (lesiones macronodulares), ojos, corazón y meninges.

Con frecuencia, la candidemia se relaciona con la administración a largo plazo de corticosteroides y otros inmunosupresores en enfermedades hematológicas como leucemia, linfoma y anemia aplásica, así como en enfermedad granulomatosa crónica.

La endocarditis por *Candida* se caracteriza por el depósito y la proliferación de levaduras y seudohifas en prótesis valvulares del corazón o vegetaciones cardíacas, con la formación de biopelículas resistentes.

Las infecciones renales suelen ser una manifestación de índole general, mientras que las de vías urinarias suelen desarrollarse con el uso de sondas de Foley, diabetes, embarazo y antibióticos.

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica es una manifestación clínica que se caracteriza por la formación de lesiones granulomatosas por *Candida* en las superficies cutáneas, mucosas o en ambas. Los pacientes pueden desarrollar lesiones crónicas, salientes, costrosas e hiperqueratósicas, que deforman la piel, la mucosa oral y el cuero cabelludo.

Criptococosis

Es una micosis oportunista causada por especies del complejo *Cryptococcus*, en especial *Cryptococcus neoformans (var. grubii y var. neoformans)* y *Cryptococcus gattii*, levaduras basidiomicetas de origen ambiental exógeno. Su evolución puede ser aguda, subaguda o crónica. Su diseminación hematógena ocurre en pacientes debilitados o con inmunodeficiencia.

La infección se produce tras inhalar levaduras secas y, posiblemente, basidiósporas de mayor tamaño. Desde los pulmones, dichas levaduras neurotrópicas terminan típicamente en el SNC, donde originan meningoencefalitis, aunque también son capaces de infectar otros órganos como piel, ojos o próstata.

La principal manifestación clínica es la meningitis crónica, que puede simular trastornos como tumor o abscesos cerebrales, una enfermedad degenerativa del SNC o cualquier meningitis por micobacterias u hongos. Pueden aumentar la presión y el nivel de las proteínas del LCR, así como el número de células en este, mientras que su nivel de glucosa es normal o menor. El paciente puede presentar cefalea, rigidez de cuello y desorientación, además de lesiones de piel, en pulmones o en otros órganos.

La evolución de la meningitis criptocócica puede fluctuar durante períodos largos. Sin tratamiento todos los casos al final son letales. En promedio, entre el 5 y el 58 % de los pacientes con sida fallecen por meningitis por criptococos.

Se considera a la amfotericina B como el tratamiento de elección; en caso de recidiva se emplean otros antifúngicos.

***Cryptococcus neoformans* (criptococosis)**

La infección por *C. neoformans* se adquiere a través de la inhalación de basidiósporas o células de levaduras disecadas del medio ambiente (ubicadas en el suelo, en madera en descomposición, troncos huecos y excrementos de aves).

Por lo general, la infección se presenta en huéspedes inmunocomprometidos (aunque pudiera afectar también a inmunocompetentes).

Dependiendo de la virulencia de la cepa de levadura en el estado inmune del huésped, el *C. neoformans* puede estar latente, causar infección pulmonar o diseminarse a otras partes del cuerpo, como el SNC (especialmente en pacientes inmunosuprimidos avanzados).

Debido a que el *C. neoformans* entra en el cuerpo a través del sistema respiratorio, la infección puede presentarse como una enfermedad parecida a una neumonía, con síntomas tales como tos, fiebre, dolor de pecho y pérdida de peso.

Cuando el *C. neoformans* se disemina al SNC puede ocasionar una meningitis criptocócica (y en algunos casos meningoencefalitis), cuyos síntomas podrían incluir fiebre, cefalea, letargia y cambios en el estado mental. Usualmente, se presenta como una meningitis subaguda o crónica, con una duración de varias semanas. Esta enfermedad mimetiza la meningitis tuberculosa y podría ser indistinguible clínicamente. Los signos clínicos principales incluyen, fiebre, parálisis del nervio craneal y alteraciones visuales asociadas con papiledema. La rigidez de cuello es poco común.

Cryptococcus gattii

El *Cryptococcus gattii* es un hongo que vive en el medio ambiente de áreas tropicales y subtropicales, así como en algunas regiones templadas. La criptococosis por *C. gattii* es una infección rara, que se adquiere tras la inhalación de células fúngicas microscópicas. Suele presentarse en huéspedes inmunocompetentes y puede afectar los pulmones, el SNC o ambos.

Aspergilosis

La aspergilosis comprende un grupo de enfermedades causadas por diversas especies de *Aspergillus*, principalmente *Aspergillus fumigatus* y *A. flavus*, y en menor medida *A. terreus, A. nidulans, A. nigri* y *A. versicolor.*

El *Aspergillus* es un hongo saprófito, omnipresente en el medio ambiente, y se encuentra en el suelo, materia vegetal en descomposición, polvo en el hogar, materiales de construcción, plantas, alimentos y agua. Este se transmite a través de la inhalación de conidios aerotransportados.

Después de que los conidios son inhalados y germinan, puede producirse una aspergilosis invasiva pulmonar, caracterizada por un cuadro neumónico agudo con diseminación. Desde los pulmones la enfermedad puede propagarse al tubo digestivo, riñones, hígado, cerebro u otros órganos, y generar abscesos y lesiones necróticas. Si no se instaura de inmediato el tratamiento, el pronóstico es grave.

Cuando los conidios inhalados penetran en alguna cavidad pulmonar preexistente, germinan y forman abundantes hifas, dando lugar al aspergiloma (masa formada por hongos del género *Aspergillus)*. Los casos

de aspergiloma rara vez son invasores, pudiendo afectar senos paranasales, conducto auditivo, córnea o uñas.

En general, algunos enfermos son asintomáticos, mientras que otros presentan fiebre, tos, disnea, pérdida de peso, fatiga y hemoptisis.

El período de incubación de la aspergilosis no es claro. En algunas personas atópicas el desarrollo de anticuerpos de tipo IgE contra los antígenos superficiales de los conidios de *Aspergillus* desencadena inmediatamente una reacción asmática en la nueva exposición. En otros, los conidios germinan y las hifas colonizan el árbol bronquial sin invadir el parénquima pulmonar.

En la aspergilosis broncopulmonar alérgica es característica la presencia de asma, infiltrados pulmonares recurrentes, eosinofilia y la determinación de los dos tipos de hipersensibilidad cutánea (I y III) contra el antígeno de *Aspergillus*.

Las personas con alguna enfermedad cavitaria (tuberculosis, sarcoidosis o enfisema) están en mayor riesgo de desarrollar aspergilosis. También tienen gran riesgo aquellas personas con leucemia linfocítica o mielógena y linfoma, trasplantadas de células madre o en tratamiento con corticosteroides. El riesgo es todavía mayor en pacientes que han recibido alotrasplante de células madre hematopoyéticas (y no autólogas) y en pacientes con sida con linfocitos CD4 menor a 50 células/mm^3.

Las infecciones adquiridas en el hospital podrían ser esporádicas o asociarse con exposición al polvo durante una remodelación o construcción del edificio. Brotes ocasionales de infección cutánea han sido trazados a dispositivos biomédicos.

El aspergiloma se trata con itraconazol y amfotericina B y en ciertos casos con cirugía. La enfermedad necrotizante crónica y menos grave de pulmones podría tratarse con voriconazol o itraconazol.

Aun con el tratamiento antifúngico, la aspergilosis *puede llegar a* causar *la* muerte en más de la mitad de los pacientes infectados con debilitamiento del sistema inmune.

Mucormicosis (hifomicosis destruens, saprolegniasis)

La mucormicosis es una micosis originada por hongos oportunistas del orden Mucorales, entre los que sobresalen los géneros *Rhizopus* y *Rhizomucor*, siendo el más frecuente el *Rhizopus oryzae*. Otros géneros y especies implicados son *Mucor species*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces* species y *Lichtheimia* (antes *Absidia*) *species*. Estos son mohos termotolerantes, saprófitos, que habitan en el medio ambiente, principalmente en el suelo.

La transmisión ocurre a través de la inhalación, inoculación o ingestión de esporas del medio ambiente, y tienen mayor riesgo de presentarla los pacientes con acidosis (en diabetes mellitus), leucemias, linfoma, quemaduras graves, inmunodeficiencias y otros cuadros debilitantes, así como aquellos en tratamiento con corticosteroides y en diálisis con deferoxamina.

Se reportan cinco formas clínicas de mucormicosis, de las cuales las infecciones rinocerebrales y las pulmonares son las más comunes:

- Mucormicosis rinocerebral: es la forma más común en pacientes con diabetes y con trasplante renal. También se presenta en pacientes con cáncer neutropénico y en el trasplante de células madre hematopoyéticas o receptores de trasplante de órganos sólidos. Los síntomas incluyen inflamación facial unilateral, cefalea, congestión nasal o de senos, dolor o descarga nasal serosanguinolenta y fiebre.

  A medida que la infección progresa podría presentarse ptosis y proptosis, pérdida de la función muscular extraocular y alteraciones en la visión.

Lesiones negras necróticas sobre el paladar duro o cornete nasal y drenaje de pus negro de ojos son signos útiles de diagnóstico.

- Mucormicosis pulmonar: en general, se presenta en pacientes con malignidad hematológica o con neutropenia profunda. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fiebre, tos, dolor de pecho y disnea. La angioinvasión resulta en necrosis tisular, que podría conllevar a una cavitación y/o hemoptisis.

- Mucormicosis cutánea: puede ser primaria o secundaria. La infección primaria suele ser causada por inóculo directo del hongo dentro de la piel dañada y es vista con mayor frecuencia en pacientes con quemaduras u otras formas de trauma local de piel, incluyendo pacientes no inmunosuprimidos. Este tipo de infección produce una respuesta inflamatoria con pus, formación de abscesos, inflamación tisular y necrosis; las lesiones podrían aparecer rojas e induradas y con frecuencia progresan a escaras negras. La infección cutánea secundaria, por su parte, se presenta cuando el patógeno se disemina por vía hematógena, comenzando típicamente como una celulitis dolorosa, indurada y eritematosa, que progresa a una úlcera con escara negra.

- Mucormicosis gastrointestinal: es menos habitual que las otras formas clínicas y suele asociarse con la ingestión del organismo. Se observa típicamente en pacientes desnutridos e infantes prematuros. El estómago, colon e íleo son los más afectados. Un dolor abdominal no específico y distensión, náusea y vómitos son los síntomas más comunes; adicionalmente, podría presentarse un sangrado gastrointestinal. Esta es la forma más común de mucormicosis entre neonatos y hacer el diagnóstico es todo un reto, ya que se asemeja a la enterocolitis necrotizante, una enfermedad más usual.

- Mucormicosis diseminada: podría seguir cualquiera de las formas de mucormicosis antes descritas, pero se observa principalmente en pacientes neutropénicos con una infección pulmonar. El sitio más común de dispersión es el cerebro, aunque también podrían verse afectados el bazo, el corazón, la piel y otros órganos.

Un signo clínico clásico de la mucormicosis es el inicio rápido de necrosis tisular, que puede presentarse incluso sin fiebre. La necrosis es el resultado de la invasión de vasos sanguíneos y de la trombosis subsiguiente.

El tratamiento comprende el desbridamiento quirúrgico intensivo, junto con la administración rápida de amfotericina B.

Entomoftoromicosis

La entomoftoromicosis es una enfermedad poco frecuente y generalmente benigna, que afecta tanto a humanos como a animales. Es causada por hongos saprobios del filo Entomophthoromycota, en particular de los géneros *Conidiobolus* y *Basidiobolus*. Se observa principalmente en regiones tropicales o subtropicales, y sus formas clínicas más comunes son la rinofacial y la subcutánea, caracterizadas por edema e infiltración.

El tratamiento de la conidiobolomicosis consiste en itraconazol 200 mg dos veces al día, por seis a nueve meses. Puede darse solo o combinado con yoduro de potasio durante seis meses. Se ha usado además amfotericina B y dapsona.

El tratamiento de la basidiobolomicosis consiste en yoduro de potasio 25 a 50 mg/kg por día, por seis a 12 meses, continuado después de la curación clínica por cuatro a seis semanas más. Se ha usado el TMS, amfotericina B e itraconazol.

Neumonía por *Pneumocystis*

La neumonía por *Pneumocystis* es una infección grave causada por el hongo *Pneumocystis jirovecii*, un patógeno extracelular perteneciente al grupo de los ascomicetos. Su proliferación en el pulmón ocurre en la capa de la sustancia tensoactiva, sobre el epitelio alveolar.

La mayoría de las personas que adquieren este tipo de neumonía tienen una condición médica que debilita su sistema inmune, como los pacientes con VIH/SIDA o aquellos en tratamiento con drogas que bajan las defensas del cuerpo para luchar contra los gérmenes y la enfermedad. En personas que no tienen sida, la infiltración de los espacios alveolares por plasmocitos culmina en neumonitis intersticial por tales células. Los plasmocitos no se detectan en la neumonía por *Pneumocystis* en el sida.

Los síntomas de esta neumonía incluyen:

- Fiebre.
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- Dolor de pecho.
- Escalofríos.
- Fatiga (cansancio).

En personas con VIH/SIDA los síntomas de neumonía por *Pneumocystis* se desarrollan alrededor de varias semanas e incluyen una fiebre leve. En personas con un sistema inmune débil por otras razones, los síntomas suelen presentarse en pocos días, frecuentemente con una fiebre alta.

Los casos agudos de neumonía por *Pneumocystis* se tratan con TMS u otros antimicrobianos.

Peniciliosis

De las numerosas especies de *Penicillium*, solo una es dimórfica, el *Penicillium marneffei,* un patógeno oportunista y endémico, responsable de la peniciliosis.

Los principales factores de riesgo para la infección son la inmunodeficiencia por VIH/SIDA, la tuberculosis, el uso de corticosteroides y las enfermedades linfoproliferativas.

Las manifestaciones clínicas incluyen fungemia, lesiones de la piel y afección general de múltiples órganos, en particular del sistema reticuloendotelial. Los signos y síntomas incipientes son inespecíficos y pueden comprender tos, fiebre, fatiga, pérdida de peso y linfadenopatía. Sin embargo, el 70 % de los pacientes, con o sin sida, desarrollan pápulas cutáneas o subcutáneas, pústulas o manchas situadas en la cara.

El tratamiento por lo general comprende un ciclo definido de amfotericina B, seguido de itraconazol.

Actinomicosis

La actinomicosis es una enfermedad inflamatoria endógena y polietiológica, ocasionada por actinomicetos anaerobios facultativos o microaerófilos, principalmente *Actinomyces israelii* en humanos y *Actinomyces bovis* en animales.

Afecta la región cervicofacial, el tórax, el abdomen o la zona genitoperineal. Excepcionalmente es cutánea primaria o diseminada. Se caracteriza por un aumento de volumen, deformación de la región, abscesos y orificios fistulosos que drenan un exudado seropurulento, en el que se encuentran los elementos parasitarios llamados granos o gránulos de azufre. La evolución es crónica, con afinidad por huesos y sensibilidad a los antibacterianos.

El tratamiento se da con penicilina u otros antibióticos, dependiendo de la sensibilidad a estos.

Nocardiosis

La nocardiosis es una infección causada por bacterias filamentosas aerobias, como *Nocardia asteroides*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia abscessus* y *Nocardia otitidiscaviarum* (*Nocardia caviae*), que actúan como oportunistas, o por *Nocardia brasiliensis,* que se desempeña como agente patógeno primario. Se adquiere

por inhalación, y en los pulmones origina una infección subclínica o neumónica. Puede diseminarse al SNC, piel u otros órganos.

La forma cutánea primaria de la nocardiosis, producida sobre todo por *N. brasiliensis*, es diferente al actinomicetoma, por su evolución clínica.

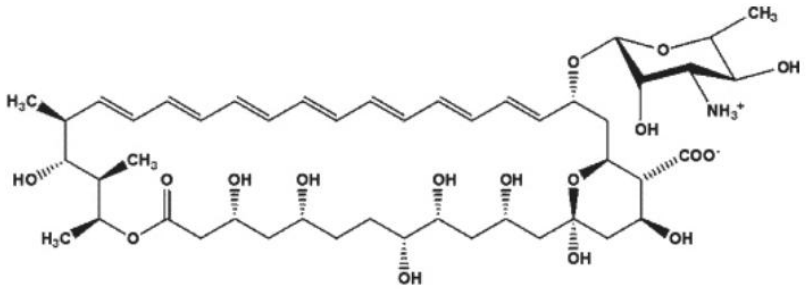
El tratamiento se basa en TMS, combinado con doxiciclina.

Amfotericina B

Amfotericina B 50 mg (convencional). Polvo liofilizado. Inyectable. Frasco ampolla.

La amfotericina B para inyección es un complejo estéril de amfotericina B y deoxicolato sódico y uno o más tampones disponibles. El diluente es agua estéril para inyección libre de preservantes.

La anfotericina B pertenece al grupo de los polienos y es producida principalmente por *Streptomyces nodosus*.



Mecanismo de acción

La amfotericina B puede actuar como fungistático o fungicida, según la concentración del fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos. Su mecanismo de acción se fundamenta en la unión a las membranas celulares de los hongos y, en menor medida, de las células humanas, deteriorando la integridad de estas, lo que genera una pérdida de potasio y de otros contenidos celulares.

La mayor afinidad de la amfotericina B hacia el ergosterol, un esterol presente en las membranas de los hongos, es la clave de su acción antifúngica. Sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (esterol preferente de las membranas de las células humanas), se producen algunos efectos tóxicos, en particular a nivel renal.

Estudios más recientes señalan que el efecto fungicida se debe simplemente a la unión de la amfotericina B al ergosterol, secuestrándolo de la membrana. El ergosterol es necesario para mantener la estructura estable de la membrana, y su depleción provoca señales de estrés.

Se ha observado una correlación entre la actividad fungicida de la amfotericina B y la producción de formas reactivas de oxígeno (ROS), que serían las responsables finales de la muerte celular, al provocar lesiones en el ADN y en los lípidos de membrana.

La mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*, son inhibidas por concentraciones de amfotericina B de entre 0,03 y 1 mg/mL *in vitro*. El efecto de la amfotericina frente a bacterias y virus es mínimo o inexistente.

Entre los hongos patógenos susceptibles a la amfotericina destacan *Aspergillus calidoustus, Blastomyces dermatitidis*, *Candida parapsilosis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor spp*. y *Rhizopus spp*.

Embarazo: categoría B.

Lactancia materna

Se desconoce si la amfotericina B se excreta en la lecha materna, por lo que se recomienda descontinuar la lactancia si se debe administrar el fármaco a la madre.

Farmacocinética

Las concentraciones séricas siguientes a la infusión IV de 30 a 50 mg de amfotericina B deoxicolato tienen un rango de 1 a 2 microgramos/mL.

No hay evidencias de acumulación.

La amfotericina B se une extensamente a las liproteínas (90 a 95 %).

La amfotericina B no puede ser administrada por vía intramuscular.

Las concentraciones de amfotericina B pueden ser medidas en varios tejidos y líquidos corporales, como hígado, líquido pleural, líquido peritoneal, articulaciones, cuerpo vítreo y humor acuoso.

Se obtienen concentraciones bajas de amfotericina B en el humor acuoso, pleural, pericardial, peritoneal y sinovial. Debido a que las concentraciones del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo son el 3 % de las obtenidas en el suero (hay una pobre penetración en las meninges inflamadas y no inflamadas, a pesar de una demostrada eficacia clínica en infecciones fúngicas en el SNC, como la meningitis criptocócica y otras infecciones fúngicas), la amfotericina B se debe administrar vía intratecal en infecciones del sistema nervioso central.

Después de la inhalación de una dosis de 4 mg de amfotericina B marcada radioactivamente, se detectó entre el 3,5 y el 4 % de la radioactividad en los pulmones.

No se conoce el metabolismo de la amfotericina B.

Pequeñas cantidades del fármaco se excretan en la bilis. Entre el 2 y el 5 % se eliminan por vía renal de forma muy lenta.

La vida media de eliminación en el adulto con función renal normal es de 24 horas, aunque después de un tratamiento crónico la vida media de eliminación puede alargarse hasta los 15 días. En neonatos y en pacientes pediátricos la vida media de eliminación es muy variable. Se detecta la amfotericina B en la sangre cuatro semanas después de la interrupción del tratamiento y en la orina hasta ocho semanas después.

Los niveles séricos no están influenciados por la función renal o hepática o por hemodiálisis o por diálisis peritoneal.

La amfotericina B no es dializable.

Administración

La amfotericina B (convencional) se administra vía infusión IV lenta (dos a seis horas). Debe evitarse la inyección IV rápida, por la posible aparición de efectos adversos serios, como hipotensión, hipocalemia, arritmias y shock.

El paciente que experimente escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas u otras reacciones relacionadas a la infusión IV, puede ser premedicado con las siguientes drogas, 30 a 60 minutos previo a la administración: un AINE, con o sin difenhidramina, o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona 50 a 100 mg; si el paciente experimenta rigor durante la infusión, se le puede administrar meperidina.

Una administración en bolo de suero fisiológico en una línea de administración IV separada, inmediatamente precediendo o inmediatamente precediendo seguida de la solución IV de amfotericina B podría reducir la nefrotoxicidad. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con dosis de amfotericina B mayores a 1 mg/kg/día.

La amfotericina B debe ser reconstituida a una concentración de 5 mg/mL; al frasco ampolla que contiene los 50 mg del polvo liofilizado se le agregan 10 mL de agua estéril para inyección que no contenga agentes bacteriostáticos; agitar vigorosamente, produciendo una dispersión coloidal clara, la cual debe ser diluida para su aplicación vía infusión IV, usualmente a una concentración de 0,1 mg/mL con 500 mL de suero glucosado al 5 % para administración periférica.

En pacientes que no son capaces de tolerar un volumen mayor de líquidos, la amfotericina B se puede diluir a una concentración final que no exceda de 0,5 mg/mL en suero glucosado al 5 % (preferiblemente a una concentración de 0,25 mg/mL), la cual se debe administrar a través de un catéter venoso central. No usar suero fisiológico para diluir la amfotericina B para infusión IV. Proteger de la luz durante su administración.

Los filtros de membrana en línea no deben utilizarse durante la administración de las infusiones de amfotericina B, a menos que el diámetro del poro sea mayor o igual a 1 µm.

En la administración intratecal, la amfotericina B (sin preservantes) ha sido reconstituida con agua estéril para inyección, a una concentración de 0,25 mg/mL. La dosis inicial usual es de 0,025 mg (0,1 mL de la inyección reconstituida diluida con 10 a 20 mL de LCR y administrada por barbotage dos o tres veces por semana).

En el tratamiento de la candiduria, la amfotericina B se puede administrar por irrigación de la vejiga, tras ser previamente reconstituida con agua estéril para inyección, a una concentración de 50 µg/mL. Irrigar con la solución de 50 µg/mL, instilada a una velocidad de 42 mL/hora periódica o continuamente, con un tiempo de reservorio de 60 a 90 minutos.

En la administración intravítrea de la amfotericina B, el fármaco se prepara a una concentración final de 5 µg/0,1 mL.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de la amfotericina B convencional debe individualizarse y ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente y el estado clínico (por ejemplo, sitio y severidad de la infección, agente etiológico, estado de la función cardiopulmonar y renal).

En ninguna circunstancia la dosis total diaria debe exceder de 1,5 mg/kg/día.

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación de la amfotericina B vía IV en neonatos a pretérmino y término en infecciones fúngicas susceptibles:

- **Esquema vía infusión IV:** 1 mg/kg por dosis una vez al día. Una rápida progresión de la enfermedad o enfermedad severa podría requerir dosis superiores por día (hasta 1,5 mg/kg), por un período corto de tiempo. Una vez que la terapia ha sido establecida, la amfotericina B puede ser administrada día

de por medio a la dosis de 1 a 1,5 mg/kg. Manteniendo una ingesta de sodio a más de 4 mEq/kg por día en neonatos prematuros, se podría reducir la nefrotoxicidad asociada a la amfotericina B.

- **Esquema vía irrigación en la vejiga:** una solución con 50 µg/mL, administrada en forma continua o intermitente tres o cuatro veces por día, con un tiempo de permanencia en la vejiga de 60 a 90 minutos.

- **Esquema vía intratecal, intraventricular o intracisternal (preferiblemente en los ventrículos laterales a través de un reservorio de Ommaya cisternal):** 25 a 100 µg cada 48 horas a 72 horas; aumentar la dosis a 500 µg en forma individual a tolerancia.

- **Siguiente esquema vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	1 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	1 mg/kg/dosis	24 horas
0 a 7 días	>2 kg	1 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	1 mg/kg/dosis	24 horas
29 a 60 días	-	1 mg/kg/dosis	24 horas

- **Tratamiento de la blastomicosis, vía IV:** 1 mg/kg por dosis, una vez al día. El tratamiento debe continuar por al menos una a dos semanas después del primer cultivo sanguíneo negativo y de que los síntomas y signos hayan sido resueltos.

- **Candidiasis, vía IV:**

  - **Tratamiento invasivo:** 1 mg/kg por dosis, una vez al día. El tratamiento debe continuar por al menos dos semanas después del primer cultivo sanguíneo negativo y de que los síntomas y signos hayan sido resueltos.

  - **Tratamiento de infección del SNC:** 1 mg/kg/dosis, una vez al día. Tratar por ≥3 semanas y hasta que todos los signos, síntomas y alteraciones radiológicas y del LCR hayan sido resueltos.

  - **Tratamiento de infecciones del tracto urinario, asintomático (por ejemplo, pacientes en alto riesgo que pesan menos de 1,5 kg y con neutropenia):** 1 mg/kg por dosis, una vez al día.

  - **Profilaxis de procedimientos urológicos:** 0,3 a 0,6 mg/kg por dosis, una vez al día, por varios días antes y después del procedimiento.

En pacientes que presentan reacciones inmediatas relacionadas con la infusión IV, premedicar con las siguientes drogas 30 a 60 minutos previo a la administración de la amfotericina B: paracetamol y difenhidramina o hidrocortisona (si el paciente presenta rigor durante la infusión IV, podría valorarse administrar la meperidina).

Dosis en edad ≥28 días: 0,5 a 1 mg/kg por día (una vez al día).

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes con infecciones susceptibles

- **Dosis de prueba IV:** con el fin de minimizar la respuesta anafiláctica en pacientes susceptibles, se recomienda realizar una dosis de prueba de 0,1 mg/kg hasta 1 mg, pasada en infusión IV en un período de 20 a 60 minutos. Un método alternativo podría ser iniciar la terapia con 0,25 mg/kg y administrarla en un período de seis horas. Se recomienda una observación frecuente del paciente y evaluación de los signos vitales durante las primeras horas de la infusión.

- **Dosis terapéutica inicial en infantes, niños y adolescentes:** si la dosis de prueba de 0,1 mg/kg es tolerada sin ocurrencia de efectos adversos serios, podría darse una dosis terapéutica de 0,4 mg/kg, el mismo día de la dosis de prueba.

  La dosis diaria puede aumentarse luego en forma gradual, en incrementos de 0,25 mg/kg cada día, hasta alcanzar la dosis diaria deseada. En pacientes críticamente enfermos, una aceleración más rápida (incrementos hasta de 0,5 mg/kg por día) podría ser garantizada.

  Estas dosis pueden ser aumentadas por 0,25 a 0,50 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 1 a 1,5 mg/kg/día (30 mg/m^2/día) o de día por medio.

- **Dosis de mantenimiento en infantes, niños y adolescentes:** 0,25 a 1 mg/kg una vez al día, pasada en infusión de dos a seis horas. Si la enfermedad progresa en forma rápida, podría requerirse el uso a corto plazo de dosis de 1,5 mg/kg por día. Una vez que la terapia sea establecida, la amfotericina B (convencional) puede ser administrada día de por medio, a la dosis de 1 a 1,5 mg/kg por dosis.

  Si la terapia se interrumpe por más de siete días, se debe empezar de nuevo el esquema, en forma gradual, tal como se inició.

  La duración de la terapia varía con la naturaleza de la infección fúngica. La duración usual es de cuatro a 12 semanas o una dosis acumulativa de 1 a 4 g.

- **Vía irrigación en la vejiga en infantes, niños y adolescentes:** una solución con 50 µg/mL administrados en forma continua o en forma intermitente tres veces por día, con un tiempo de permanencia en la vejiga de 60 a 90 minutos. O, alternativamente, 5 a 15 mg de amfotericina B en 100 mL de agua estéril para irrigación, a 100 a 300 mL en 24 horas. Instilar la solución en la vejiga; poner pinza en catéter por una a dos horas y drenar; repetir tres a cuatro veces al día, por dos a cinco días.

- **Vía intratecal, intraventricular o intracisternal (preferiblemente en los ventrículos laterales a través de un reservorio de Ommaya cisternal):** 25 a 100 microgramos cada 72 horas; aumentar la dosis en 500 microgramos en forma individual, según tolerancia.

- **Aspergilosis:**

  - **Tratamiento de endocarditis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg/dosis, una vez al día.

  - **Enfermedad invasiva:** LA AMFOTERICINA CONVENCIONAL NO SE RECOMIENDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS INVASIVA, EXCEPTO SI NO SE CUENTA CON UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO.

- **Blastomicosis (independiente del estado infeccioso por VIH) de moderadamente severa a severa en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 0,7 a 1 mg/kg por día como terapia inicial, por una a dos semanas, seguida de un antifúngico oral como el itraconazol, por un total de 12 meses.

- **Candidiasis, vía IV:**

  - **Invasiva o diseminada en infantes, niños y adolescentes:** 0,5 a 1 mg/kg por dosis, una vez al día. La duración de la terapia depende de la severidad y del sitio de la infección. El aislado de la candidemia debe ser tratado por ≥14 días a partir del primer cultivo sanguíneo negativo y resolución clínica.

    - **En infantes, niños y adolescentes no expuestos al VIH:** 0,5 a 1 mg/kg por dosis, una vez al día. La duración de la terapia depende de la severidad y del sitio de la infección.

    - **En pacientes positivos y expuestos al VIH:** 0,5 a 1,5 mg/kg por dosis, una vez al día. Después de la resolución de la fiebre y de la estabilización, podría disminuirse la dosis a 1,5 mg/kg una vez al día, día de por medio. Para la candidemia, continuar el tratamiento por dos a tres semanas después de que el último cultivo fue positivo.

  - **Endocarditis en niños y adolescentes:** 1 mg/kg una vez al día.

  - **Esofágica:**

    - **En infantes, niños y adolescentes no expuestos al VIH:** 0,3 a 0,7 mg/kg una vez al día. Valorar si se continua con un antifúngico oral una vez que el paciente sea capaz de tolerar la vía oral. En los pacientes con enfermedad refractaria al fluconazol, continuar la amfotericina por 14 a 21 días.

      - **En infantes y niños positivos y expuestos al VIH:** 0,3 a 0,7 mg/kg una vez al día.

      - **En adolescentes positivos y expuestos al VIH:** 0,6 mg/kg una vez al día, por 14 a 21 días.

  - **Candidiasis orofaríngea refractaria al fluconazol:**

    - **En infantes, niños y adolescentes no expuestos al VIH:** 0,3 mg/kg una vez al día, por siete a 14 días.

    - **En infantes y niños positivos y expuestos al VIH:** 0,3 a 0,5 mg/kg una vez al día.

    - **En adolescentes positivos y expuestos al VIH:** 0,6 mg/kg una vez al día, por 14 a 21 días.

  - **Infecciones del tracto urinario:**

    - **Cistitis en infantes, niños y adolescentes:** asintomáticos (pero en alto riesgo): 1 mg/kg una vez al día.

    - **Cistitis sintomática (*Candida krusei* o *Nakaseomyces glabratus* -antes *Candida glabrata*-resistente al fluconazol) en infantes niños y adolescentes:** 0,3 a 0,6 mg/kg una vez al día, por uno a siete días.

  - **Pielonefritis en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 0,3 a 0,6 mg/kg una vez al día, por uno a siete días.

- **Coccidioidomicosis:**

  - **En infantes, niños y adolescentes no expuestos al VIH:**

    - **En enfermedad diseminada (sin compromiso del SNC), vía IV:** 0,5 a 1,5 mg/kg por dosis por día o día de por medio, con o sin un antifúngico del tipo azol. La duración del tratamiento queda a criterio médico, dependiendo de la respuesta clínica al tratamiento.

- **Enfermedad con compromiso del SNC, vía intratecal:** 0,1 a 1,5 mg por dosis, con un rango de frecuencia diario o semanal (con o sin terapia concomitante con un antifúngico del tipo azol). Empezar a una dosis baja e ir aumentando hasta intolerancia (manifestada por vómito severo, agotamiento o cambio en el estado mental transitorio relacionado con la dosis). La duración del tratamiento se determina por la respuesta clínica.

- **Enfermedad pulmonar difusa, vía IV:** 0,5 a 1,5 mg/kg por dosis por día o día por medio, por varias semanas, seguido de un tratamiento con un antifúngico oral del tipo azol, por un total ≥12 meses.

▪ **En pacientes expuestos al VIH con enfermedad diseminada (sin compromiso del SNC) y en enfermedad pulmonar difusa, severamente enfermos, vía IV:**

- **En infantes y niños:** 0,5 a 1 mg/kg una vez al día, hasta que haya respuesta y mejoría clínica, con un mínimo de duración de varias semanas.

- **En adolescentes:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día, hasta que haya respuesta y mejoría clínica; luego, iniciar tratamiento con un triazol (por ejemplo, fluconazol o itraconazol).

- **Meningoencefalitis criptocócica, vía IV:**

▪ **Enfermedad del SNC:**

- **En infantes, niños y adolescentes no expuestos al VIH:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día, con un mínimo de dos a cuatro semanas de inducción, seguido de terapia de consolidación y supresión crónica. Podría aumentarse la dosis de la amfotericina B a 1,5 mg/kg por día.

- **En infantes y niños expuestos al VIH:** 1 mg/kg por día, más fluconazol, con un mínimo de dos semanas de inducción, seguido por una terapia supresora y de consolidación. Podría requerirse una duración más larga de inducción si el LCR no es negativo o si hay falta de respuesta clínica. Podría aumentarse la dosis de amfotericina a 1,5 mg/kg por día, sola o en combinación con fluconazol.

- **En adolescentes expuestos al VIH:** 0,7 a 1 mg/kg por día, más fluconazol, con un mínimo de dos semanas de inducción, seguido por una terapia supresora y de consolidación.

▪ **Enfermedad pulmonar severa o diseminada (sin compromiso del SNC) en infantes, niños y adolescentes negativos o positivos por el VIH:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y de la severidad de la infección.

- **Endoftalmitis fúngica en niños ≥2 años y adolescentes, vía intravítrea:** 5 a 10 µg/0,1 mL de agua estéril como dosis única. Repetir dosis separadas por cuatro a siete días.

- **Histoplasmosis, vía IV:**

▪ **En pacientes no expuestos al VIH en enfermedad severa diseminada (sin compromiso del SNC) o enfermedad pulmonar en infantes, niños y adolescentes:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día, por un mínimo de una a dos semanas de inducción, seguido de terapia de consolidación.

▪ **En pacientes expuestos y positivos al VIH en enfermedad diseminada severa o con compromiso del SNC:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día, con una a dos semanas de inducción. En caso de retardo en la mejoría clínica o diseminada, con un mínimo de una a dos semanas de inducción, y en caso de compromiso del SNC, con cuatro a seis semanas de inducción.

- **En peritonitis:**

- **En diálisis intraperitoneal en infantes, niños y adolescentes en los siguientes esquemas:**
    - 1 a 4 mg por litro del dializado.
    - 0,5 a 3 mg por litro del dializado.

      Con o sin terapia sistémica. Dosis ≥2 mg se han asociado a dolor abdominal.
- **Vía IV en infantes, niños y adolescentes:** 1 mg/kg por dosis, una vez al día.

- **Paracoccidioidomicosis, vía IV:** 0,4 a 0,5 mg/kg por día, aun cuando se han utilizado dosis más altas (1 mg/kg por día o, raramente, 1,5 mg/kg por día), para el tratamiento de infecciones severas rápidamente progresivas. Por lo general, se requiere una terapia prolongada.
- **Cigomicosis y la mucomicosis, vía IV:** 1 a 1,5 mg/kg por día, por dos a tres meses. Una dosis total acumulativa de 3 a 4 g se recomienda para el tratamiento de ficomicosis rinocerebral.
- **Leishmaniasis (como tratamiento alternativo) en infantes, niños y adolescentes, vía IV:**
    - **Cutánea:** 0,5 a 1 mg/kg/dosis por día o día de por medio, para un total de dosis acumulativas de 15 a 30 mg/kg.
    - **Mucosa:** 0,5 a 1 mg/kg/dosis por día o día de por medio, para un total de dosis acumulativas de 20 a 45 mg/kg.
    - **Visceral:** 1 mg/kg/dosis por día o día de por medio, para un total de dosis acumulativas de 15 a 20 mg/kg.
- **Infección severa en esporotricosis pulmonar, meníngea, osteoarticular o diseminada, en niños y adolescentes, vía IV:** 0,7 a 1 mg/kg una vez al día, seguida de itraconazol oral después de una respuesta favorable con amfotericina B como terapia inicial.

Ajuste de dosis en daño renal

En infantes y niños con daño renal preexistente no se requiere un ajuste de la dosis. Si la disminución en la función renal se debe a la amfotericina B, la dosis diaria podría disminuirse en un 50 % o dar la dosis día de por medio. La terapia podría mantenerse hasta que las concentraciones séricas de creatinina empiecen a declinar.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Monitoreo de parámetros

Los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo deben determinarse día de por medio mientras se incrementa la terapia y, posteriormente, al menos en forma semanal.

El potasio y el magnesio sérico deben ser monitoreados de cerca. De igual forma, se deben monitorear los electrolitos, la función hepática, la hemoglobina, el hematocrito, entre otros.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis de la amfotericina B convencional debe individualizarse y ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente y el estado clínico (considerar sitio y severidad de la infección, agente etiológico y estado de

la función cardiopulmonar y renal). En ninguna circunstancia la dosis total diaria debe exceder de 1,5 mg/kg/día. La sobredosis puede conllevar a un potencial paro cardíaco o cardiopulmonar.

En pacientes con daño de la función cardio-renal y en pacientes con reacciones severas a la dosis de prueba, se recomienda iniciar la terapia a la dosis diaria más pequeña (por ejemplo, 5 a 10 mg).

Dependiendo del estado cardio-renal del paciente, la dosis podría ser aumentada en forma gradual en 5 a 10 mg por día, hasta una dosis total de 0,5 a 0,7 mg/kg.

Si la terapia convencional de amfotericina B se suspende por más de una semana, se debe reiniciar la administración de la droga a la dosis usual de 0,25 mg/kg/día y aumentarla de nuevo en forma gradual, según la indicación y el esquema de dosis que se va a utilizar.

- **Premedicación:** el paciente que experimente escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas u otras reacciones relacionadas a la infusión IV, podría ser premedicado con las siguientes drogas, entre 30 y 60 minutos antes de la administración: un AINE, con o sin difenhidramina, o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona 50 a 100 mg; si el paciente experimenta rigor durante la infusión, se le puede administrar meperidina. Una administración en bolo de suero fisiológico inmediatamente precediendo o inmediatamente precediendo (en vías separadas) seguida de la amfotericina B, podría reducir la nefrotoxicidad. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con dosis de amfotericina B mayores a 1 mg/kg/día.

- **Dosis de prueba IV:** con el fin de minimizar la respuesta anafiláctica en pacientes susceptibles, se aconseja hacer una dosis de prueba de 1 mg de amfotericina B, pasada en infusión IV en un período de 20 a 30 minutos, previo a la administración de la dosis terapéutica. Se recomienda observación frecuente del paciente y evaluación de los signos vitales durante las primeras horas de la infusión.

Indicaciones y dosis

- **Infecciones fúngicas susceptibles:**

  - **Vía IV:** 0,3 a 1,5 mg/kg/día. Una vez establecida la terapia, se podrían dar 1 a 1,5 mg/kg, a pasar en un período de cuatro a seis horas, día de por medio. Frecuentemente, la aspergilosis y la mucomicosis rinocerebral requieren de 1 a 1,5 mg/kg/día; no exceder de 1,5 mg/kg/día.

    - Para el tratamiento de infecciones fúngicas en el SNC (por ejemplo, meningitis por candida, por coccidioides o criptocócica), incluyendo la administración intracisternal, intraventricular o intratecal, se ha usado la amfotericina B en conjunto con la administración IV.

      La administración intratecal de amfotericina B ha sido reconstituida con agua estéril para inyección a una concentración de 0,25 mg/mL.

      La dosis usual es de 0,025 mg (0,1 mL de la inyección reconstituida diluida con 10 a 20 mL de LCR, y administrada por *barbotage*), dos o tres veces por semana. La dosis se aumenta gradualmente hasta una dosis máxima que no cause un malestar severo. Esta dosis suele estar en el rango de 0,5 a 1 mg, aun cuando dosis de 0,2 a 0,3 mg podrían ser efectivas en ciertas infecciones (por ejemplo, en meningitis coccidiodal) y en otras podrían requerirse hasta 1,5 mg. Usualmente, se agrega un corticosteroide (por ejemplo, 10 a 15 mg de hidrocortisona), con el fin dar alivio a la cefalea.

  - **Aspergilosis diseminada, vía IV:** 0,6 a 0,7 mg/kg/día, por tres a seis meses.

  - **Aspergilosis ocular, vía intraocular:** administrar 5 a 10 microgramos en 0,1 mL como una dosis única intravítrea o intracámara en el ojo afectado; podría repetirse en cuatro a siete días. Revisar guías de vitrectomía concomitante y uso en combinación con voriconazol sistémico.

- **Blastomicosis, vía IV:** la amfotericina B se usa para el tratamiento de la blastomicosis pulmonar y extrapulmonar causada por *Blastomyces dermatitidis*. Esta es preferida para el tratamiento inicial de la blastomicosis severa, en especial en infecciones que comprometen el SNC, y para el tratamiento inicial de la blastomicosis presuntiva en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes infectados con el VIH.

  La dosis en general es de 0,5 a 1 mg/kg/día. En el tratamiento de la blastomicosis extrapulmonar diseminada o pulmonar de moderadamente severa a severa (sin compromiso del SNC) se recomienda que los adultos (incluidos los pacientes inmunocomprometidos) reciban una terapia inicial a una dosis de 0,7 a 1 mg/kg/día, por una a dos semanas o hasta que se tenga una mejoría, seguida de tratamiento con itraconazol oral. La duración total del tratamiento debe ser de seis a 12 meses en blastomicosis pulmonar o al menos de 12 meses para la blastomicosis extrapulmonar diseminada o en individuos inmunocomprometidos.

- **Profilaxis en trasplante de médula ósea (TMO):**

  - **Amfotericina B a dosis bajas, vía IV:** se han administrado 0,1 a 0,25 mg/kg/día después del TMO, con el fin de reducir el riesgo de enfermedad fúngica invasiva.

- **Candidiasis:**

  - **Candidemia (neutropénica o no neutropénica), vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg/día, hasta 14 días después del primer cultivo sanguíneo negativo y la resolución de signos y síntomas.

  - **Infección del SNC (cuando el dispositivo ventricular no puede ser removido), vía intraventricular:** 0,01 a 0,5 mg/2 mL de una solución preparada con suero glucosado al 5 %, administrada a través de un dispositivo dentro del ventrículo.

  - **Endoftalmitis (pacientes con vitritis o con compromiso macular -con o sin vitritis-), vía intravítrea:** 5 a 10 µg/0,1 mL de una solución preparada con agua estéril para inyección, administrada con terapia antifúngica sistémica.

  - **Candidiasis esofágica, vía IV:** 0,3 a 0,7 mg/kg/día, por 14 a 21 días después de una mejoría clínica. Valorar el cambio a un antifúngico oral una vez que el paciente sea capaz de tolerar la ingesta oral. En pacientes con enfermedad refractaria al fluconazol, continuar el tratamiento con la amfotericina B convencional.

  - **Candidiasis del tracto urinario con *Fungus balls* (*C. albicans* es el hongo que con mayor frecuencia produce infecciones oportunistas del tracto urinario. Cuando las hifas se aglutinan alrededor de un núcleo de tejido necrótico -necrosis papilar-, hebras mucosas, restos de suturas quirúrgicas y/o material litiásico, se forma una bola fúngica que puede obstruir cualquier tramo del tracto urinario), vía IV:** 0,5 a 0,7 mg/kg/día, con o sin flucitosina 25 mg/kg cuatro veces al día. El tratamiento debe continuarse hasta que los síntomas se resuelvan y los cultivos urinarios sean negativos. En forma adyuvante a la terapia sistémica, la amfotericina B puede administrarse por irrigación continua de la vejiga, a una solución de 50 µg/mL en agua estéril para inyección, a una velocidad de 42 mL/hora, por hasta 15 días (cinco a siete días o hasta que el cultivo se haya eliminado). O irrigación por sonda por nefrostomía con una solución de 25 a 50 mg de amfotericina B de 25 a 50 mg en 200 a 500 mL de agua estéril para inyección (concentración final de 0,05 a 0,25 mg/mL).

    - **Pielonefritis en pacientes con *Candida krusei* o *Nakaseomyces glabratus* (antes *Candida glabrata*) resistente a fluconazol, vía IV:** 0,3 a 0,7 mg/kg/día (con o sin flucitosina), por uno a siete días (podría ser hasta por dos semanas).

- **Cistitis sintomática en pacientes con *Candida krusei* o *Nakaseomyces glabratus* (antes *Candida glabrata*) resistente a fluconazol, vía IV:** 0,3 a 0,6 mg/kg/día, por uno a siete días.

    - **Irrigación de la vejiga (tratamiento de candiduria) en pacientes con *Candida krusei* o *Nakaseomyces glabratus* (antes *Candida glabrata*) resistente a fluconazol:** la amfotericina B se puede administrar por irrigación de la vejiga, tras ser reconstituida con agua estéril para inyección a una concentración de 50 µg/mL. Irrigar con una solución de 50 µg/mL, instilada a una velocidad de 42 mL/hora periódica o continuamente por cinco a 15 días o hasta que los cultivos sean eliminados por *Candida* resistente al fluconazol.

- **Candidiasis, crónica, diseminada, vía IV:** 0,5 a 0,7 mg/kg/día, por tres a seis meses y con resolución de lesiones radiológicas.

- **Meningitis por *Candida*, vía IV:** 0,7 a 1 mg/kg/día (con o sin flucitosina), por al menos cuatro semanas.

- **Candidiasis orofaríngea, vía IV:** 0,3 mg/kg/día, por siete a 14 días.

- **Candidiasis osteoarticular, vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg/día, por varias semanas, seguido de fluconazol por seis a 12 meses (osteomielitis) o por seis semanas (artritis séptica).

- **Coccidioidomicosis (infección en personas y animales causada por hongos dimórficos del género *Coccidioides* -*Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadas-*. Se caracteriza por lesiones granulomatosas en pulmón, con posterior diseminación a tejido óseo, piel o SNC, aunque existen reportes de identificación en prácticamente cualquier órgano del cuerpo humano) en pacientes infectados con VIH con infección no meníngea severa (por ejemplo, pulmonar difusa o severamente enferma con enfermedad diseminada extratorácica), vía IV:** 0,7 a 1 mg/kg por día, hasta una mejoría clínica; luego, iniciar tratamiento con un triazol (como fluconazol o itraconazol).

- **Enfermedad criptocócica en pacientes infectados con VIH, vía IV:**

    - **Diseminada (sin compromiso del SNC) o enfermedad pulmonar severa:** dosis de inducción de 0,7 a 1 mg/kg por día (con o sin fluconazol), por dos semanas; cambiar luego a fluconazol oral para terapia de mantenimiento/consolidación.

    - **Meningitis:** dosis de inducción de 0,7 a 1 mg/kg por día (con o sin fluconazol), por dos semanas; cambiar luego a fluconazol oral para terapia de mantenimiento/consolidación.

- **Criptococosis, vía IV:** 0,3 a 1 mg/kg/día (con o sin flucitosina).

- **Criptococosis o Coccidiomicosis (*Coccidioides*):**

    - **Meningitis, vía intratecal (no debe tener preservantes):** dosis inicial de 0,01 a 0,05 mg, administrada como dosis diaria única. Podría aumentarse diariamente en incrementos de 0,025 a 0,1 mg a tolerancia (máximo: 1,5 mg/día; la mayoría de los pacientes podrían tolerar una dosis máxima aproximada de 0,5 mg por tratamiento) (la intolerancia se presenta con vómitos severos, postración y cambios en el estado mental relacionados a la dosis transitoria). Tras lograr la titulación a una dosis máxima tolerada, dicha dosis se administra diariamente.

      Cuando se note una mejoría en el LCR, se puede disminuir la frecuencia semanalmente (por ejemplo, cinco veces por semana, luego tres veces por semana, luego dos veces por semana, luego una vez por semana, luego una semana de por medio, luego una vez cada dos semanas,

etc.), hasta que la administración se presente una vez cada seis semanas. Típicamente, se mantiene una terapia concurrente con un azol.

El uso intratecal de la amfotericina en la meningitis por criptococos en general se desestimula y raramente se considera necesaria.

La administración intratecal se ha usado sola o en conjunto con la terapia antifúngica sistémica.

- **Hongos de la familia *Dematiaceous* (cromomicosis o cromoblastomicosis, por ejemplo), vía IV:** 0,7 mg/kg/día, en combinación con un azol.

- **Endocarditis, vía IV:** 0,6 a 1 mg/kg/día (con o sin flucitosina), por seis semanas, después del reemplazo de válvula. Si el aislado es susceptible y/o demostró una depuración, se recomienda cambiar a fluconazol. Si el reemplazo de válvula no es posible, se aconseja cambiar por terapia de supresión a largo plazo. En el tratamiento de la pericarditis causada por *Candida* se recomienda una dosis de 0,6 a 1 mg/kg/día, después de que se haya obtenido una respuesta y el paciente se encuentre clínicamente estable, valorando, a su vez, el cambio a fluconazol oral.

- **Endoftalmitis fúngica (en pacientes con lesiones en progresión o lesiones amenazando la mácula):**

  - **Vía intravítrea:** 5 a 12,5 microgramos (5 µg en 0,1 mL) (en conjunto con terapia sistémica).

  - **Vía IV:** 0,7 a 1 mg/kg/día (con o sin flucitosina), por al menos cuatro a seis semanas.

- **Histoplasmosis (enfermedad crónica, pulmonar severa o diseminada), vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg/día, por siete días, seguido de 0,8 mg/kg día de por medio (o tres veces por semana), hasta la dosis total de 10 a 15 mg/kg. Podría continuarse con itraconazol como terapia supresora (por largo tiempo en pacientes inmunocomprometidos, por 12 semanas en enfermedad pulmonar y por 12 meses en enfermedad diseminada).

- **Meningitis por *Histoplasma*, vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg/día, por siete días, seguido de 0,8 mg/kg día de por medio (o tres veces por semana), por una duración total de tres meses. Se continúa con terapia supresora con fluconazol por hasta 12 meses.

- ***Penicillium marneffei*, vía IV:** 0,6 mg/kg/día, por dos semanas.

- **Neumonía por criptococos (leve a moderada), vía IV:**

  - **VIH positivo:** 0,5 a 1 mg/kg/día.

  - **VIH negativo:** 0,5 a 0,7 mg/kg/día.

- **Esporotricosis:** se ha dado por hasta nueve meses, con una dosis total de 1 a 2 g, seguido de itraconazol oral o fluconazol en terapia supresora.

  - **Pulmonar, osteoarticular o diseminada, vía IV:** se recomienda a una dosis de 0,7 a 1 mg/kg por día, hasta la obtención de una respuesta terapéutica, seguido de itraconazol oral (200 mg dos veces al día), para una duración total de tratamiento de 12 meses o más.

  - **Meníngea, vía IV:** se recomienda a una dosis de 0,7 a 1 mg/kg por día, por al menos cuatro a seis semanas, seguido de itraconazol oral (200 mg dos veces al día), para una duración total de tratamiento de 12 meses o más.

- **Paracoccidiomicosis, vía IV:** 0,4 a 0,5 mg/kg/día (se han utilizado dosis máximas de 1 a 1,5 mg/kg/día en casos de infección fatal, potencial y rápidamente progresiva). Se requiere una terapia prolongada.

- **Zigomicetos (incluyendo mucormicosis), vía IV:** 1 a 1,5 mg/kg/día, por dos a tres meses. Para el tratamiento de la ficomicosis rinocerebral se recomienda una dosis de tratamiento total de al menos 3 g. Aun cuando raramente una dosis de 3 g puede causar daño renal, esta se considera razonable con base a la evidencia clínica de invasión profunda en el tejido, ya que la ficomicosis rinocerebral suele tener un rápido desenlace fatal, que requiere un abordaje terapéutico agresivo.

- **Leishmaniasis cutánea americana causada por *Leishmania braziliensis* o *L. mexicana* o en el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea causada por *L. braziliensis*:**

  - **Dosis inicial de amfotericina B, vía IV:** 0,25 a 0,5 mg/kg/día, con aumento gradual de la dosis hasta 0,5 a 1 mg/kg/día, dada luego en días alternos. La duración de la terapia depende de la severidad de la enfermedad y la respuesta a la droga, pero en general es por tres a 12 semanas, con una dosis total en el rango de 1 a 3 g. En la enfermedad mucocutánea usualmente se requiere una dosis total más alta que en la enfermedad cutánea. Para el tratamiento de la leishmaniasis mucosa se recomienda una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día o día de por medio, por hasta ocho semanas.

- **Leishmaniasis visceral (kala-azar), vía IV:** 0,5 a 1 mg/kg en días alternos, por 14 a 20 dosis.

- **Meningoencefalitis amébida primaria causada por *Naegleria*, vía IV:** 1,5 mg/kg/día, divididos en dos dosis, por tres días consecutivos; luego, 1 mg/kg/día, por seis días consecutivos, en conjunto con amfotericina B intratecal, en una dosis de 1,5 mg por día, por dos días, seguido de 1 mg día de por medio, por ocho días. La amfotericina B se ha usado sola o en conjunto con otros antiinfecciosos.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño renal preexistente no es necesario el ajuste de la dosis. Si se presenta una disminución en la función renal debida a la amfotericina B, se podría reducir la dosis diaria en un 50 % o dar la dosis día de por medio. La terapia podría mantenerse hasta que las concentraciones séricas de creatinina empiecen a declinar.

- **Terapia de reemplazo renal:** la amfotericina B es pobremente dializada; no se requiere una dosis suplementaria o un ajuste de la dosis, incluyendo a pacientes con hemodiálisis intermitente.

- **Diálisis peritoneal:** la administración en el dializado a una concentración de 1 a 2 mg/L del líquido de diálisis peritoneal con o sin dosis bajas de amfotericina B (una dosis total de 2 a 10 mg/kg dada en siete a 14 días). Se podría formar un precipitado en las soluciones iónicas del dializado.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Monitoreo de parámetros

Los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo deben determinarse día de por medio mientras se incrementa la terapia y, posteriormente, al menos en forma semanal.

El potasio y el magnesio sérico deben ser monitoreados de cerca. De igual forma, se deben monitorear los electrolitos, la función hepática, la hemoglobina, el hematocrito, entre otros.

Rango de referencia terapéutico: 1 a 2 µg/mL (SI: 1 a 2,2 µmol/L).

Precauciones

La premedicación con difenhidramina y paracetamol podría reducir la severidad de reacciones agudas relacionadas a la infusión.

La infusión en bolo de suero fisiológico en forma inmediata precediendo o inmediatamente precediendo y siguiente a la amfotericina B podría reducir la nefrotoxicidad inducida por la amfotericina B. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con dosis de amfotericina B >1 mg/kg/día.

La infusión de mezclas más concentradas que 0,25 mg/mL deben limitarse en forma absoluta a pacientes que requieren una restricción de volumen.

En el adulto mayor debe controlarse la función renal y efectuar un monitoreo cercano del efecto deseado.

La amfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

La amfotericina B no debe utilizarse para el tratamiento de micosis comunes o superficiales que no manifiestan signos clínicos, y que son detectables solo mediante pruebas cutáneas o serológicas.

La amfotericina B oral no debe utilizarse en caso de micosis sistémicas.

La amfotericina B es un fármaco potencialmente nefrotóxico; por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal preexistente debe monitorizarse la función renal antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, una vez cada semana durante la terapia. En pacientes sometidos a diálisis renal, la amfotericina B debe ser administrada después de finalizar la diálisis o la hemofiltración. No obstante, si la situación del paciente lo requiere, la amfotericina B se puede administrar durante la diálisis renal o la hemofiltración. Los niveles de potasio y magnesio en suero deben ser monitorizados regularmente.

La amfotericina B se ha utilizado en pacientes con disfunciones hepáticas concurrentes debidas a la infección, con enfermedad injerto-contra-huésped u otras patologías hepáticas.

Siguiente a la administración IV de amfotericina B se presenta hipocalemia, hipomagnesemia y acidosis hiperclorémica, por un aumento en la permeabilidad de la membrana tubular distal. Muchos pacientes requieren de cantidades significativas de potasio y/o suplementos de magnesio durante la terapia. La corrección de la hipocalemia podría ser difícil en pacientes con hipomagnesemia persistente.

Interacciones

- Drogas potencialmente nefrotóxicas: podría desarrollarse un efecto aditivo nefrotóxico al administrar la amfotericina B con otras drogas potencialmente nefrotóxicas, como los aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina, tobramicina o amikacina), cidofovir, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus o vancomicina. Podría ser necesaria una reducción en la dosis de amfotericina B si se produce un deterioro renal.

- Zidovudina: se ha observado mielotoxicidad y nefrotoxicidad incrementadas tras la administración concomitante de amfotericina B con zidovudina; por lo que debe prestarse especial atención a los pacientes que reciben ambos medicamentos concomitantemente.

- Ciclosporina: datos preliminares demuestran un aumento de la creatinina sérica en los pacientes en los que se ha administrado amfotericina B junto con dosis altas de ciclosporina. Los datos también sugieren que dicho aumento es debido a la ciclosporina y no a la amfotericina B.

- Antifúngicos tipo imidazol: estos antifúngicos inhiben la síntesis del ergosterol, mientras que la acción terapéutica de la amfotericina B depende de la unión a dicha molécula. Teóricamente, los antifúngicos

imidazólicos pueden interferir con la acción de la amfotericina B, al reducir los puntos en los que este fármaco se puede unir. Sin embargo, no hay evidencia clínica en humanos, dado que es muy poco frecuente que se utilicen dos antifúngicos simultáneamente. Un estudio en ratones infectados con Aspergillus mostró que el orden de administración de los antifúngicos es importante, no debiéndose administrar nunca un imidazol antes que la amfotericina B, debido al posible riesgo de fracaso terapéutico.

- Flucitosina: la amfotericina B puede aumentar la toxicidad de la flucitosina, al incrementar la captación celular de este fármaco o reducir su excreción renal. Sin embargo, la flucitosina puede actuar sinérgicamente con la amfotericina B; de hecho, ambos fármacos se utilizan conjuntamente muy a menudo. Debe considerarse que puede haber un aumento de la toxicidad sobre la médula ósea.

- Daunorubicina y doxorrubicina: la amfotericina B puede disminuir la resistencia celular a estos dos fármacos, potenciando así su actividad. Este efecto se debe a las modificaciones que el antifúngico poliénico produce sobre las membranas celulares. Se desconoce si dicho efecto puede interferir con las formulaciones en liposomas de los antineoplásicos.

- Cidofovir: la combinación de la amfotericina B con cidofovir está contraindicada. El antifúngico debe ser discontinuado siete días antes de iniciar el tratamiento con cidofovir.

- Surfactantes: algunos surfactantes (como beractant, calfactant, poractant alfa, colfoscerilo, alcohol cetílico y tiloxapol) no se deben mezclar con antibióticos que se administran por inhalación, como los aminoglucósidos, amfotericina B, ceftazidima, pentamidina o vancomicina.

- Otras drogas: puede producirse hipocalemia inducida por amfotericina B tras la interacción con otras drogas. El uso concomitante de amfotericina B con diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida, bumetanida o ácido etacrínico), corticosteroides, corticotropina (ACTH) o cisplatino, puede reducir las concentraciones plasmáticas de potasio. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ocasionar hipocalemia aditiva, que puede potenciar la cardiotoxicidad de los glucósidos cardíacos. Además, la hipocalemia puede aumentar el efecto curariforme de los bloqueadores neuromusculares (como la tubocurarina).

Amfotericina B liposomal

Amfotericina B 50 mg liposomal. Polvo liofilizado. Inyectable. Frasco ampolla.

La amfotericina B está intercalada dentro de una membrana liposomal que contiene alrededor de 0,64 mg de alfa-tocoferol, 52 mg de colesterol, 84 mg de distearoil fosfatidilglicerol y 213 mg de fosfatidilcolina de soya hidrogenado. Además, incluye 27 mg de succinato disódico hexahidratado y 900 mg de sacarosa.

Siguiente a la reconstitución con agua estéril para inyección, el pH resultante de la suspensión está en un rango de 5 a 6.

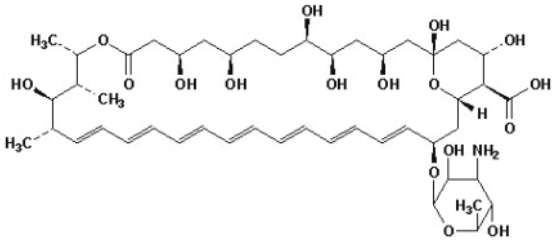
Contiene liposomas verdaderos que son menos de 100 nm de diámetro.

Amfotericina B liposomal 1 mg/mL. Suspensión inyectable. Frasco ampolla con 50 mL. Para dosis única.

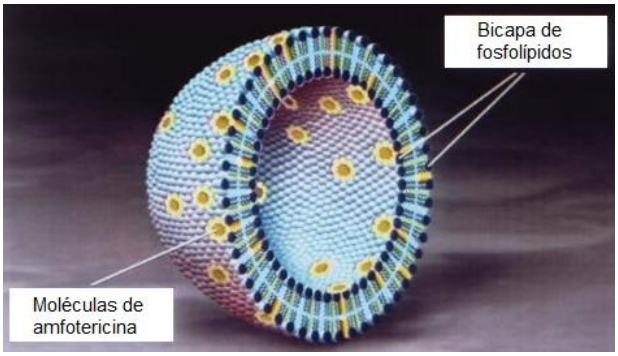
Contiene 1 mg/mL de amfotericina B en suspensión inyectable intercalada en liposomas compuestos de lecitina y colesterol, suspendidos en solución de cloruro de sodio al 0,9 % (p/v) para infusión intravenosa. Los liposomas son vesículas artificiales, formados por bicapas lipídicas concéntricas, que encierran un espacio acuoso. La amfotericina B, por su naturaleza lipofílica, se intercala en la bicapa lipídica.

Cada 1 mL de suspensión inyectable contiene:	
Principio activo	**Cantidad**
Amfotericina B	1 mg
La mezcla lipídica (componentes del liposoma) contiene:	**Cantidad**
Lecitina (fosfatidilcolina de soya) (principal constituyente del liposoma)	37 mg
Colesterol (excipiente utilizado para prevenir la fuga del encapsulado)	8 mg
Medio de suspensión: Solución de cloruro de sodio 0,9 % (p/v) para infusión intravenosa	c.s.p. 1 mL
pH de la suspensión	4,5 a 7,0

Los liposomas son vesículas esféricas, cerradas, formadas a partir de una variedad de sustancias anfifílicas, como los fosfolípidos. Cuando los fosfolípidos se exponen a soluciones acuosas, estos se disponen en bicapas concéntricas. La parte lipofílica de la amfotericina permite su integración en la bicapa lipídica de los liposomas.



Vista transversal del liposoma



Fuente: Food and Drug Administration. *AmBisome®: (amphotericin B) liposome for injection*. Silver Spring (MD): FDA; 2008. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050740s016lbl.pdf

Mecanismo de acción

La amfotericina B pertenece al grupo de los polienos y es producida principalmente por *Streptomyces nodosus*. Puede actuar como fungistático o como fungicida, dependiendo de su concentración en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos.

Su mecanismo de acción se basa en la unión a los esteroles de las membranas celulares de los hongos sensibles y, en menor medida, de las células humanas, dando como resultado una variación en la permeabilidad de la membrana, que conlleva la salida de pequeñas moléculas. Además, esto se traduce en pérdida de potasio y de otros contenidos celulares. En este proceso, la amfotericina B tiene una mayor afinidad hacia el ergosterol, un esterol encontrado en las membranas de los hongos, lo cual representa la clave de su acción antifúngica.

Sin embargo, debido a que el fármaco se une también al colesterol (esterol preferente de las membranas de las células humanas), la amfotericina B presenta algunos efectos tóxicos, en particular a nivel renal.

En estudios más recientes se señala que el efecto fungicida se debe simplemente a la unión de la amfotericina B al ergosterol, secuestrándolo de la membrana. El ergosterol es necesario para mantener la estructura estable de la membrana y su depleción provoca señales de estrés.

Por otra parte, se ha observado una correlación entre la actividad fungicida de la amfotericina B y la producción de formas reactivas de oxígeno (ROS), que serían las responsables finales de la muerte celular, al provocar lesiones en el ADN y en los lípidos de membrana.

La mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *C. posadasii.*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor spp.* y *Aspergillus fumigatus*, son inhibidas por concentraciones de amfotericina B de entre 0,03 y 1 mg/mL *in vitro*. El efecto de la amfotericina frente a bacterias y virus es mínimo o nulo.

Entre los hongos patógenos susceptibles a la amfotericina están: *Aspergillus calidoustus, Blastomyces dermatitidis*, *Candida parapsilosis*, *Coccidioides immitis*, *C. posadasii.*, *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor spp.* y *Rhizopus spp.*

Embarazo: categoría B.

La amfotericina cruza la placenta y entra en la circulación fetal.

Los estudios de teratogenicidad realizados en ratas y en conejos han demostrado que la amfotericina B liposomal no tiene potencial teratogénico en estas especies.

No se ha establecido la seguridad de la amfotericina B liposomal en mujeres embarazadas. Por tanto, la amfotericina B liposomal solo deberá utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Las infecciones fúngicas sistémicas en mujeres embarazadas fueron tratadas de manera exitosa con amfotericina B convencional, sin efectos claros sobre el feto; pero el número de casos recogidos es insuficiente para establecer cualquier conclusión sobre la seguridad de la amfotericina B liposomal en el embarazo.

Lactancia materna

Se desconoce si la amfotericina B liposomal se excreta en la leche humana. Se deberá tener en cuenta el riesgo potencial para el niño, así como las ventajas de la lactancia materna para el pequeño y el beneficio del tratamiento con amfotericina B liposomal para la madre.

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de la amfotericina liposomal, basado en las concentraciones plasmáticas totales de amfotericina B, se ha determinado en pacientes con cáncer y neutropenia febril, así como en pacientes con trasplante de médula ósea, que recibieron infusiones IV de 1 hora de duración, con dosis entre 1 y 7,5 mg/kg/día de amfotericina B liposomal, en un período de 3 a 20 días.

La amfotericina B liposomal tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente del informado en la literatura para las presentaciones convencionales de amfotericina B, con mayores concentraciones plasmáticas ($C_{máx}$) de amfotericina B y un mayor tiempo de exposición (AUC_{0-24}) tras la administración de la amfotericina B liposomal en comparación con la amfotericina B convencional. Específicamente, los valores de los parámetros farmacocinéticos de la amfotericina B liposomal (media ± desviación standard), después de la primera y última dosis, se encuentran dentro de los siguientes rangos:

$C_{máx}$:	7,3 µg/mL (± 3,8) - 83,7 µg/mL (± 43,0)
$T_{1/2}$:	6,3 h (± 2,0) - 10,7 h (± 6,4)
AUC_{0-24}	27 µg.h/mL (± 14) - 555 µg.h/mL (± 311)
Depuración (Dep)	11 mL/h/kg (± 6) - 51 mL/h/kg (± 44)
Volumen de distribución (Vdss):	0,10 L/kg (± 0,07) - 0,44 L/kg (±0,27)

Los valores farmacocinéticos mínimo y máximo no proceden necesariamente de las dosis mínima y máxima, respectivamente.

Tras la administración de amfotericina B liposomal, el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (por lo general, dentro de los cuatro primeros días de dosificación).

La farmacocinética de la amfotericina B liposomal después de la primera dosis no es lineal, ya que las concentraciones séricas del fármaco no son proporcionales, sino mayores que las proporcionales con el incremento de dosis. Esta respuesta no proporcional a la dosis pareciera deberse a la saturación del aclaramiento del sistema reticuloendotelial de la amfotericina B liposomal.

Tras la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día de amfotericina B liposomal, no hubo acumulación significativa de la droga en plasma. El volumen de distribución durante el día uno y en el estado de equilibrio indica una extensa distribución tisular. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente siete horas.

En general, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de la amfotericina B liposomal, debido al tamaño de los liposomas; por ello, se evita la interacción de la amfotericina B con las células de los túbulos distales y se disminuye el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de amfotericina B convencional.

En comparación con la amfotericina B convencional, la amfotericina B liposomal alcanza concentraciones superiores en hígado, bazo y SNC/LCR, y concentraciones similares en pulmones y riñones.

Los mecanismos metabólicos de la amfotericina B y la amfotericina B liposomal, así como la excreción de la amfotericina B liposomal y el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la amfotericina B liposomal no han sido formalmente estudiados aún.

Administración

Administración de la amfotericina B liposomal en polvo liofilizado:

La amfotericina B liposomal se administra vía infusión IV lenta (dos horas).

La concentración recomendada para la administración intravenosa de amfotericina B liposomal es desde 0,2 mg/mL a 2 mg/mL (en adultos a una concentración final de 1 a 2 mg/mL y en infantes y niños menores de seis años a una concentración de 0,2 a 0,5 mg/mL).

Los filtros de membrana en línea no deben utilizarse durante la administración de las infusiones IV de amfotericina B, a menos que el diámetro del poro sea mayor o igual a 1 µm.

Si se tiene una línea intravenosa disponible, esta debe ser lavada previamente con un suero glucosado al 5 %, antes de la infusión IV de la amfotericina B liposomal.

El tiempo de infusión IV podría reducirse en aproximadamente una hora en pacientes que toleren el tratamiento. Si el paciente presenta malestar durante la infusión IV, el tiempo de duración de la infusión podría aumentarse.

La dosis de amfotericina B liposomal se debe ajustar a los requerimientos específicos de cada paciente.

Debe evitarse la inyección IV rápida, por la posible aparición de efectos adversos serios, como hipotensión, hipocalemia, arritmias y shock.

Si el paciente experimenta escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas u otras reacciones relacionadas a la infusión IV, puede ser premedicado con las siguientes drogas, 30 a 60 minutos previo a la administración: un AINE, con o sin difenhidramina, o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona 50 a 100 mg; si el paciente experimenta rigor durante la infusión, se le puede administrar meperidina.

La amfotericina B liposomal debe ser reconstituida a una concentración de 4 mg/mL. Al frasco ampolla que contiene los 50 mg del polvo liofilizado se le agregan 12 mL de agua estéril para inyección que no contenga agentes bacteriostáticos (ya que estos, al igual que el suero fisiológico, causan precipitación); agitar vigorosamente, produciendo una dispersión coloidal clara.

De la suspensión resultante, se debe extraer el volumen correspondiente a la dosis que debe recibir el paciente en una jeringa. Se debe adjuntar a la jeringa un filtro de 5 micrones, inyectar el contenido de la jeringa a través del filtro, dentro de la cantidad apropiada de suero glucosado al 5 % (solo se usa un filtro por frasco ampolla); en este caso, desde 0,2 mg/mL a 2 mg/mL (en adultos a una concentración final 1 a 2 mg/mL, y en infantes y niños menores de seis años a una concentración de 0,2 a 0,5 mg/mL). Descartar el frasco ampolla con el sobrante.

No utilizar suero fisiológico para diluir la amfotericina B liposomal para infusión IV.

El concentrado del reconstituido con agua estéril para inyección contenido en el frasco ampolla tiene una estabilidad de hasta 24 horas en refrigeración (2 a 8 °C). No congelar.

La solución reconstituida diluida en suero glucosado al 5 % (0,2 a 2 mg/mL) se puede usar dentro de las seis horas de su dilución.

Proteger de la luz durante su administración.

Administración de la amfotericina B liposomal en suspensión inyectable:

La amfotericina B liposomal en suspensión inyectable se administra como infusión IV lenta, en dos horas. Antes de la infusión, el frasco ampolla sellado se somete al procedimiento de sonificación con ultrasonido, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis de la amfotericina B liposomal debe individualizarse y ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente y el estado clínico (por ejemplo, sitio y severidad de la infección, agente etiológico y estado de la función cardiopulmonar y renal).

Dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación de la amfotericina B liposomal vía IV en neonatos en infecciones fúngicas susceptibles:

- **Siguiente esquema, vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	5 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	5 mg/kg/dosis	24 horas
0 a 7 días	>2 kg	5 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	5 mg/kg/dosis	24 horas
29 a 60 días	---	5 mg/kg/dosis	24 horas

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes:

- **Terapia empírica, vía IV:** 3 mg/kg una vez al día.
- **Tratamiento en infección sistémica susceptible, vía IV:** 3 a 5 mg/kg una vez al día.
- **Premedicación:** el paciente que experimente escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas u otras reacciones relacionadas a la infusión IV, podría ser premedicado con las siguientes drogas, 30 a 60 minutos antes de la administración: un AINE, con o sin difenhidramina, o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona; si el paciente experimenta rigor durante la infusión, se le puede administrar meperidina.
- **Aspergilosis, vía IV:**
  - **Invasiva en infantes, niños y adolescentes:** 3 a 5 mg/kg por día.
  - **En endocarditis en niños y adolescentes:** 3 a 5 mg/kg por día.

  En aspergilosis se han usado dosis de 10 mg/kg por día.
- **Blastomicosis invasiva en infantes, niños y adolescentes, vía IV:** 3 a 5 mg/kg por día como terapia inicial. Si se presenta infección del SNC, podría requerirse el tratamiento por cuatro a seis semanas, seguido de itraconazol oral, para un total de 12 meses.

- **Candidiasis, vía IV:**
  - **Infección del SNC en infantes, niños y adolescentes:** 5 mg/kg una vez al día.
  - **Endocarditis en infantes, niños y adolescentes:** 3 a 5 mg/kg una vez al día. La duración de la terapia depende de la severidad y del sitio de la infección.
  - **Invasiva (independiente del estatus del VIH):** 3 a 5 mg/kg una vez al día.
- **Coccidioidomicosis invasiva:**
  - **En pacientes positivos/expuestos al VIH, sin infección del SNC, severa (por ejemplo, enfermedad pulmonar difusa o enfermedad severa con enfermedad diseminada o extratorácica), vía IV:**
    - **Infantes y niños:** 5 mg/kg una vez al día, hasta una mejoría clínica (un mínimo de varias semanas de tratamiento); luego, continuar el tratamiento con fluconazol o itraconazol. La dosis podría ser aumentada a 10 mg/kg una vez al día en caso de infección que amenace la vida del paciente.
    - **Adolescentes:** 3 a 5 mg/kg una vez al día, hasta una mejoría clínica; luego, cambiar el tratamiento a fluconazol o itraconazol.
  - **En pacientes positivos/no expuestos al VIH, vía IV:**
    - **Infección diseminada no pulmonar, en infantes, niños y adolescentes:** 2 a 5 mg/kg una vez al día, con o sin fluconazol o itraconazol.
    - **Infección pulmonar difusa, en infantes, niños y adolescentes:** 2 a 5 mg/kg una vez al día, por varias semanas, seguido de tratamiento con fluconazol o itraconazol.
  - **Enfermedad con compromiso del SNC, vía intratecal:** 0,1 a 1,5 mg por dosis, con un rango de frecuencia diario o semanal (con o sin terapia concomitante con un antifúngico del tipo azol). Iniciar a una dosis baja e ir aumentando hasta intolerancia (manifestada principalmente por vómito severo, agotamiento o cambio en el estado mental transitorio relacionado con la dosis). La duración del tratamiento se determina por la respuesta clínica.
  - **Enfermedad pulmonar difusa, vía IV:** 0,5 a 1,5 mg/kg por dosis cada día o de día por medio, por varias semanas, seguido de un tratamiento con un antifúngico oral del tipo azol, por un total ≥12 meses.
- **Criptococosis invasiva:**
  - **Criptococosis diseminada (enfermedad pulmonar severa o sin compromiso del SNC), vía IV:**
    - **Infantes y niños (independiente del estatus del VIH):** 3 a 5 mg/kg una vez al día. Podría administrarse sola o en combinación con dosis alta de fluconazol en pacientes positivos y expuestos al VIH.
    - **Adolescentes:**
      - **Positivos y no expuestos al VIH:** 3 a 4 mg/kg una vez al día, por al menos 14 días.
      - **Positivos y expuestos al VIH:** 3 a 4 mg/kg una vez al día, con o sin fluconazol.

- **Meningitis, vía IV:**
  - **Infantes, niños y adolescentes positivos y no expuestos al VIH:** 5 mg/kg una vez al día.
  - **Infantes, niños y adolescentes positivos y expuestos al VIH:** 6 mg/kg una vez al día.

- **Histoplasmosis, vía IV:**
  - **Infantes y niños positivos y expuestos al VIH en enfermedad severa diseminada, sin compromiso del SNC:** 3 a 5 mg/kg una vez al día, por al menos dos semanas de inducción, seguida de terapia de consolidación; podría continuarse por cuatro a seis semanas.
  - **Adolescentes positivos y expuestos al VIH en enfermedad severa diseminada, sin compromiso del SNC:** 3 mg/kg una vez al día, por al menos dos semanas de inducción, seguida de terapia de consolidación; podría continuarse por cuatro a seis semanas.
  - **Infantes, niños y adolescentes positivos y expuestos al VIH, con compromiso del SNC:** 5 mg/kg una vez al día, por cuatro a seis semanas de inducción, seguida de terapia de consolidación.
  - **Infantes, niños y adolescentes positivos y no expuestos al VIH, con enfermedad pulmonar aguda o diseminada, sin compromiso del SNC:** 3 mg/kg una vez al día, por una a dos semanas, seguido de fluconazol oral, para un total de 12 semanas.

- **Leishmaniasis, vía IV:**
  - **Infección cutánea, en adolescentes infectados con el VIH:** 2 a 4 mg/kg una vez al día, por 10 días, o un esquema interrumpido de 4 mg/kg por día en los días uno al cinco, y 4 mg/kg por día en los días 10, 17, 24, 31 y 38, para alcanzar una dosis total de 20 a 60 mg/kg.
  - **Infección visceral:**
    - **Infantes, niños y adolescentes inmunocompetentes:** 3 mg/kg una vez al día en los días uno al cinco, y 3 mg/kg por día en los días 14 y 21; se puede valorar repetir el esquema en pacientes que no alcancen la depuración parasítica.
    - **Infantes, niños y adolescentes inmunocomprometidos:** 4 mg/kg una vez al día en los días uno a cinco, y 4 mg/kg por día en los días 10, 17, 24, 31 y 38.

- **Terapia empírica en neutropenia febril, vía IV:** 3 mg/kg una vez al día.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal en hemodiálisis intermitente, la amfotericina B liposomal se administra después de la hemodiálisis en los días de diálisis. La amfotericina B liposomal es poco dializable, por lo que no se requiere de un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Monitoreo de parámetros

Los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo deben determinarse día de por medio, mientras se incrementa la terapia y, posteriormente, al menos en forma semanal.

El potasio y el magnesio sérico deben monitorearse de cerca. De igual forma, se deben monitorear los electrolitos, la función hepática, la hemoglobina, el hematocrito, entre otros.

Monitorear, además, los signos de hipocalemia (debilidad muscular, calambres, somnolencia, cambios en el ECG, entre otros), así como la función cardíaca si se usa concurrentemente con corticosteroides.

Aunado a lo anterior, se recomienda vigilar la aparición de hiperglicemia, diarrea, disnea, brotes en piel, dolor en espalda inferior y nefrotoxicidad.

Se ha reportado rabdomiólisis.

Dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis de la amfotericina B liposomal debe individualizarse y ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente y el estado clínico (por ejemplo, sitio y severidad de la infección, agente etiológico y estado de la función cardiopulmonar y renal).

La sobredosis puede conllevar a un potencial paro cardíaco o cardiopulmonar.

- **Premedicación:** el paciente que experimente escalofríos, fiebre, hipotensión, náuseas u otras reacciones relacionadas a la infusión IV, podría ser premedicado con las siguientes drogas, entre 30 y 60 minutos antes de la administración: un AINE, con o sin difenhidramina, o paracetamol con difenhidramina o hidrocortisona; si el paciente experimenta rigor durante la infusión, se le podría administrar meperidina. Una administración en bolo de suero fisiológico, en vías separadas, inmediatamente precediendo o inmediatamente precediendo seguida de la amfotericina B liposomal, podría reducir la nefrotoxicidad.

Indicaciones y dosis

- **Infecciones fúngicas susceptibles, vía IV:** 3 a 6 mg/kg/día.

- **Indicaciones y dosis específicas, vía IV:**

  - **Aspergilosis sistémica:** 3 a 5 mg/kg por día, con una duración mínima de tratamiento de seis a 12 semanas, dependiendo del sitio de la infección, extensión de la enfermedad, nivel y duración de la inmunosupresión.

    El uso de la amfotericina B liposomal se considera en la aspergilosis invasiva únicamente cuando el voriconazol está contraindicado o no es tolerado.

  - **Aspergilosis empírica:** 3 mg/kg por día.

  - **Candidiasis:**

    - **Tratamiento empírico:** 3 mg/kg por día.

    - **Candidiasis invasiva:** 3 a 5 mg/kg por día.

    - **Candidemia en pacientes no neutropénicos:** 3 a 5 mg/kg por día. En pacientes clínicamente estables, con aislados susceptibles al fluconazol y cultivos negativos, podría considerarse el cambio a tratamiento con fluconazol (usualmente, después de cinco a siete días). La duración total del tratamiento es de al menos dos semanas después de una depuración documentada de *Candida* en la sangre y la resolución de la candidemia en pacientes sin complicaciones metastásicas.

- **Candidemia en pacientes neutropénicos:** 3 a 5 mg/kg por día. En pacientes clínicamente estables, con aislados susceptibles al fluconazol y cultivos negativos, podría valorarse el cambio a tratamiento con fluconazol durante la neutropenia persistente. La duración total del tratamiento es de al menos dos semanas después de una depuración documentada de *Candida* en la sangre y la resolución de la neutropenia y síntomas asociados a la candidemia en pacientes sin complicaciones metastásicas.

- **En SNC (con meningitis):** 5 mg/kg por día. Valorar el cambio a fluconazol después de una respuesta inicial al tratamiento.

- **Candidiasis crónica diseminada hepatoesplénica:** 3 a 5 mg/kg por día. En los pacientes clínicamente estables y con aislados susceptibles al fluconazol podría valorarse el cambio a fluconazol oral después de varias semanas.

- **Terapia empírica con sospecha de candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos:** 3 a 5 mg/kg por día. El tratamiento debe continuarse por 14 días en pacientes con mejoría clínica. Considerar la suspensión después de cuatro a cinco días con ninguna respuesta clínica y valorar una equinocandina.

- **Endocarditis (con válvula nativa o prostética) o aparato cardíaco implantable infectado (por ejemplo, un marcapaso):** 3 a 5 mg/kg por día. En el caso de la endocarditis por válvula nativa o prostética, el tratamiento debe continuarse por al menos seis semanas después del reemplazo quirúrgico de la válvula (duraciones más largas en pacientes con abscesos u otras complicaciones). En los pacientes con aparatos cardíacos implantables, el tratamiento se debe continuar por cuatro a seis semanas después del reemplazo quirúrgico.

  Se podría valorar el cambio a fluconazol en los pacientes clínicamente estables, con aislados susceptibles al fluconazol y cultivos negativos. La duración total del tratamiento es por al menos dos semanas después de una depuración documentada de *Candida* en la sangre. Se podría requerir la supresión crónica o a largo plazo con fluconazol.

- **Endoftalmitis (con o sin vitritis):** en aislados resistentes al fluconazol o al voriconazol se da amfotericina B liposomal a la dosis de 3 a 5 mg/kg por día, por al menos cuatro a seis semanas, hasta que el examen evidencie una resolución.

  En pacientes con vitritis o con un compromiso macular (con o sin vitritis) se recomienda una inyección intravítrea de voriconazol o de amfotericina B convencional.

- **Candidiasis intraabdominal:** 3 a 5 mg/kg por día. La duración del tratamiento está supeditada a la respuesta clínica y al control de la fuente.

- **Osteomielitis o artritis séptica debida a *Candida*:** 3 a 5 mg/kg por día, por al menos dos semanas, seguido de fluconazol.

- **Coccidioidomicosis en pacientes portadores del VIH, con infección sin compromiso del SNC y severa (enfermedad diseminada, extratorácica), vía IV:** 3 a 5 mg/kg por día, con mejora en la respuesta clínica; luego, iniciar con itraconazol o fluconazol.

- **Criptococosis, vía IV:**

  - **Diseminada sin compromiso del SNC o enfermedad severa pulmonar en pacientes portadores del VIH:** 3 a 4 mg/kg por día o fluconazol.

  - **Meningitis en pacientes portadores del VIH:** 6 mg/kg por día.

- **Sinusitis fúngica, vía IV:** en pacientes inmunocomprometidos se da a la dosis de 3 a 10 mg/kg por día. Si el germen causante es *Aspergillus spp.* o *Pseudallescheria boydii,* se recomienda un azol, como fluconazol o itraconazol.

- **Histoplasmosis en pacientes portadores del VIH, vía IV:**

  - **Enfermedad diseminada de moderadamente severa a severa:** una terapia de inducción de 3 mg/kg por día, por al menos dos semanas, seguido de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento.

  - **Meningitis:** una terapia de inducción de 5 mg/kg por día, por cuatro a seis semanas, seguido de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento.

- **Leishmaniasis cutánea en pacientes portadores del VIH, vía IV:** 2 a 4 mg/kg por día, por 10 días, o un esquema interrumpido de 4 mg/kg por día en los días uno a cinco y luego en los días 10, 17, 24, 31 y 38. La dosis total administrada debe ser de 20 a 60 mg/kg.

- **Leishmaniasis visceral, vía IV:**

  - **En pacientes inmunocompetentes:** 3 mg/kg por día en los días uno a cinco y 3 mg/kg por día en los días 14 y 21; repetir el esquema en pacientes que no logran la depuración parasítica.

  - **En pacientes inmunocomprometidos:** 4 mg/kg por día en los días uno a cinco, y 4 mg/kg por día en los días 10, 17, 24, 31 y 38.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal en hemodiálisis intermitente, la amfotericina B liposomal se administra después de la hemodiálisis en los días de diálisis. La amfotericina B liposomal es poco dializable, por lo que no se requiere de un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Monitoreo de parámetros

Los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo deben determinarse día de por medio, mientras se incrementa la terapia y, posteriormente, al menos en forma semanal.

El potasio y el magnesio sérico deben monitorearse de cerca. De igual forma, se deben monitorear los electrolitos, la función hepática, la hemoglobina, el hematocrito, entre otros.

Monitorear, además, los signos de hipocalemia (debilidad muscular, calambres, somnolencia, cambios en el ECG, entre otros), así como la función cardíaca si se usa concurrentemente con corticosteroides.

Aunado a lo anterior, se recomienda vigilar la aparición de hiperglicemia, diarrea, disnea, brotes en piel, dolor en espalda inferior y nefrotoxicidad.

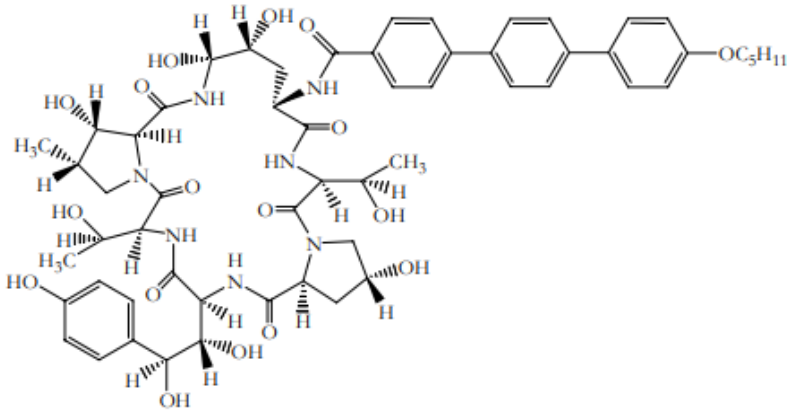
Se ha reportado rabdomiólisis.

Anidulafungina

Anidulafungina 100 mg. Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla de 30 mL. Contiene además aproximadamente 100 mg de fructosa, 500 mg de manitol, 250 mg de polisorbato 80 y 11,2 mg de ácido tartárico, así como hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para el ajuste del pH.

La solución reconstituida con agua estéril para inyección como diluente resulta en una concentración de 3,33 mg de anidulafungina/mL, mientras que la solución diluida contiene 0,77 mg de anidulafungina/mL.

La solución reconstituida tiene un pH de 3,5 a 5,5.



Mecanismo de acción

La anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans.* El fármaco inhibe selectivamente la 1,3-β-D glucano sintetasa, presente en las células fúngicas, pero ausente en las células de mamíferos. Esto impide la formación del 1,3-β-D glucano, un polisacárido esencial de la pared celular fúngica.

El mecanismo de acción antifúngica se basa en el daño a la pared celular por unión a la ß-1,3-D-glucano sintetasa (Fks1p), complejo enzimático responsable de la síntesis del ß-1,3-D-glucano. Este complejo forma polímeros de glucano en la pared celular y está constituido por al menos dos subunidades: una catalítica en la membrana plasmática y otra fijadora de guanosin trifosfato (GTP) que activa a la anterior.

En general, las equinocandinas producen hinchamiento y lisis celular en las zonas de crecimiento de la pared, además de activar genes relacionados con su biosíntesis. Estas alteraciones podrían exponer al ß-1,3-D-glucano en la superficie celular, favoreciendo así su interacción con el receptor dectina-1 y la activación de citocinas por células de la inmunidad innata.

Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de Candida y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

Las equinocandinas también son activas contra *Pneumocystis jirovecii*, pero no actúan contra especies de *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Scedosporium* ni zigomicetos.

Embarazo: categoría C.

No se recomienda utilizar la anidulafungina durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre compense el potencial riesgo para el feto.

Lactancia materna

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que la anidulafungina se excreta en la leche. Sin embargo, se desconoce si se excreta en la leche materna humana.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir entre interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento, considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Farmacocinética

La farmacocinética de la anidulafungina siguiente a la administración IV se caracteriza por una vida media de distribución corta (30 a 60 minutos) y un volumen de distribución de 30 a 50 litros, que es similar al volumen total de líquido corporal.

La anidulafungina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas en humanos (84 %).

El metabolismo hepático no ha sido observado.

La anidulafungina no es un sustrato clínicamente relevante, ni actúa como inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). Por tanto, es improbable que pueda tener efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP450.

Administración

Una vez reconstituido el polvo liofilizado con agua estéril para inyección, se diluye con suero fisiológico o con suero glucosado al 5 %, a una concentración máxima de 0,77 mg/mL. Se administra vía infusión intravenosa a una velocidad que no debe exceder de 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 mL/minuto u 84 mL/h, con una duración mínima de infusión de 90 minutos en dosis de 100 mg y de 180 minutos en dosis de 200 mg.

Se han notificado efectos adversos relacionados con la perfusión de anidulafungina, incluyendo erupción, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión.

Cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede de 1,1 mg/minuto, son poco frecuentes las reacciones adversas asociadas.

No se debe administrar en forma de bolo.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir este medicamento.

Indicaciones y dosis en pediatría

Tratamiento de la candidemia y de las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intraabdominales, peritonitis, candidiasis esofágica.

Se estudió la farmacocinética de la anidulafungina después de al menos cinco dosis diarias en 24 pacientes inmunocomprometidos, pediátricos (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años), que presentaban neutropenia. El estado estacionario se alcanzó al día siguiente de administrar una dosis de carga (dos veces la dosis de mantenimiento), mientras que la Cmax en estado estacionario y el AUCss aumentaron de forma proporcional con respecto a la dosis.

La exposición sistémica tras dosis diarias de mantenimiento de 0,75 y 1,5 mg/kg/día en esta población fue comparable con la observada en los adultos después de la administración de 50 y 100 mg/día, respectivamente. Ambos regímenes fueron bien tolerados por estos pacientes.

- **Dosis en neonatos, vía IV:** se dan los siguientes esquemas de dosificación de la anidulafungina en infecciones fúngicas susceptibles:

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	1,5 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	1,5 mg/kg/dosis	24 horas
0 a 7 días	>2 kg	1,5 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	1,5 mg/kg/dosis	24 horas

**Dosis de carga de 3 mg/kg, seguida de la dosis de mantenimiento 24 horas más tarde.

Dosis en edad ≥28 días: 1,5 a 3 mg/kg de dosis de carga; luego, 0,75 a 1,5 mg/kg por día (una vez al día).

- **Dosis en infantes (>4 semanas de edad a 12 meses de edad) y en niños, vía IV:** dosis de carga de 1,5 a 3 mg/kg. Luego, una dosis de mantenimiento de 0,75 a 1,5 mg/kg por día. Dosis máxima de carga: 200 mg. Dosis máxima de mantenimiento: 100 mg por día.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo a aquellos pacientes en hemodiálisis. No es dializable y puede administrarse en cualquier momento de la hemodiálisis.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la candidemia y de las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intraabdominales, peritonitis, vía IV:** 200 mg como dosis de carga en el primer día, seguida de 100 mg por día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente. La terapia debe continuarse por al menos 14 días después del último cultivo positivo.

- **Candidiasis esofágica:** 100 mg como dosis de carga en el primer día, seguida de 50 mg por día. Los pacientes deben ser tratados por un mínimo de 14 días, y por al menos siete días siguientes a la resolución de los síntomas. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. Debido al riesgo de recaídas de candidiasis esofágica en pacientes con infecciones por el VIH, podría considerarse una terapia supresora antifúngica después de un curso de tratamiento.

- **Candidiasis, en infecciones intravasculares (endocarditis en válvula prostética o nativa; infección de dispositivos cardíacos implantables, tromboflebitis supurativa), vía IV:** 200 mg por día. En endocarditis de válvula prostética o nativa, la terapia se debe continuar por al menos seis

semanas después de la cirugía de reemplazo de válvula (por más tiempo si existen abscesos u otras complicaciones). En pacientes con dispositivos cardíacos implantables, el tratamiento se debe continuar por cuatro a seis semanas después de la cirugía; y en tromboflebitis supurativa, se debe mantener por al menos dos semanas después de que la candidemia ha cedido. Valorar si se continúa con el tratamiento en pacientes clínicamente estables con aislados susceptibles al fluconazol y cultivos repetidos negativos.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo a aquellos pacientes en hemodiálisis. No es dializable y puede administrarse en cualquier momento de la hemodiálisis.

Dosis en daño hepático

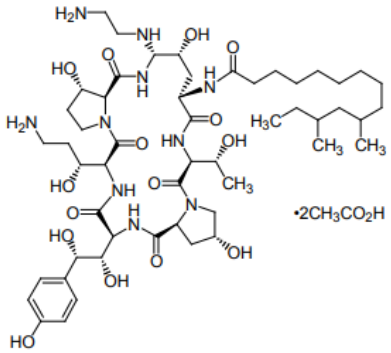
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Caspofungina

Caspofungina 50 mg (como acetato de caspofungina). Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla de 10 mL. Contiene además aproximadamente entre 35 y 39 mg de sacarosa y entre 23 y 26 mg de manitol, así como hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial para el ajuste del pH.

Caspofungina 70 mg (como acetato de caspofungina). Polvo liofilizado para solución inyectable. Frasco ampolla. Contiene aproximadamente entre 50 y 54 mg de sacarosa y 36 mg de manitol, así como hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial para el ajuste del pH.

El pH de una solución acuosa saturada de acetato de caspofungina es de aproximadamente 6,6.



Mecanismo de acción

La caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina), sintetizado de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. Actúa inhibiendo de forma no competitiva la síntesis de β(1,3)-D-glucano sintasa. Esta acción bloquea la síntesis del β(1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos.

La actividad antimicrobiana de la caspofungina ha mostrado ser activa contra cepas de:

- *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*.
- *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*.

Embarazo: categoría C.

Según investigaciones en animales, la caspofungina podría causar daño fetal. En estudios preclínicos se ha observado toxicidad embriofetal, incluyendo un aumento en resorciones, incremento en la pérdida peri-implantación y osificación incompleta en múltiples sitios fetales después de la administración de la caspofungina intravenosa a ratas embarazadas y conejos durante la organogénesis.

A pesar de lo anterior, no hay datos suficientes en humanos para establecer si con el uso de este medicamento en mujeres embarazadas existe un riesgo asociado de presentarse defectos mayores al nacimiento, aborto espontáneo o resultados adversos en la madre y el feto.

Es importante aconsejar a las pacientes del potencial riesgo al feto.

Lactancia materna

No se dispone de datos sobre la presencia de caspofungina en la leche materna ni sobre sus posibles efectos en el infante siendo amamantado o en la producción de leche.

En caso de que una mujer en periodo de lactancia requiera tratamiento con caspofungina, se recomienda valorar individualmente la relación riesgo/beneficio.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de la caspofungina declinan de forma polifásica después de su infusión intravenosa única:

- Una fase α corta, que se presenta inmediatamente postinfusión.
- Una fase β, con una vida media de 9 a 11 horas, que domina el perfil farmacocinético y que muestra un comportamiento log lineal claro de 6 a 48 horas postdosis, durante el cual la concentración plasmática disminuye 10 veces.
- Finalmente, una fase γ, con una vida media prolongada de 40 a 50 horas.

La distribución, más que la excreción o la biotransformación, es el mecanismo dominante que influye en la depuración del plasma. La caspofungina presenta una elevada unión a la albúmina (~97 %), y su distribución dentro de los glóbulos rojos es mínima. Los resultados del balance de masa mostraron que aproximadamente el 92 % de la radiactividad administrada fue distribuida a los tejidos en 36 a 48 horas después de una dosis única de 70 mg de caspofungina.

La excreción y la biotransformación de la caspofungina son mínimas durante las primeras 30 horas después de su administración. La caspofungina es lentamente metabolizada por hidrólisis y N-acetilación. Además, experimenta una degradación química espontánea hacia un péptido de anillo abierto. En ≥5 días postdosis hay un nivel bajo (≤7 pico moles/mg proteína, o ≤1,3 % de dosis administrada) de enlace covalente de etiquetado radiactivo en plasma tras la administración de una dosis única de caspofungina, que podría deberse a dos intermediarios reactivos formados durante la degradación química.

Un metabolismo adicional involucra la hidrólisis dentro de los aminoácidos constitutivos y lo degradado, incluyendo dihidroxihomotirosina y N-acetil-dihidroxihomotirosina. Estos dos derivados de la tirosina se encuentran únicamente en orina, sugiriendo su rápida depuración por los riñones.

En el plasma, las concentraciones de la caspofungina caen por debajo de los límites de cuantificación después de 6 a 8 días postdosis, mientras que los radioetiquetados caen por debajo de los límites de cuantificación a las 22,3 semanas postdosis.

Posterior a una administración intravenosa única de caspofungina, la excreción de esta y sus metabolitos en humanos fue de 35 % de la dosis en heces y 41 % en orina. Una cantidad pequeña de caspofungina fue excretada sin cambio en la orina (~1,4 % de la dosis).

La depuración renal de la caspofungina es baja (~0,15 mL/min); mientras que la depuración total alcanza los 12 mL/min.

Administración

El acetato de caspofungina se administra vía infusión intravenosa lenta, a pasar en aproximadamente una hora, a una concentración máxima de 0,5 mg/mL, diluida en suero fisiológico.

No se deben utilizar diluentes con dextrosa (α-D-glucosa), ya que en estos el medicamento no es estable.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis debe darse en términos de Área de superficie corporal calculada con la fórmula de Mosteller:

$$\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

ASC: Área de superficie corporal

- Terapia empírica por presumidas infecciones fúngicas en pacientes con neutropenia febril.
- Tratamiento de candidemia y de las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica.
- Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias (por ejemplo, amfotericina B, formulaciones lipídicas de amfotericina B e itraconazol).

La duración del tratamiento debe basarse en el estado del paciente y la respuesta clínica. La terapia empírica se mantiene hasta que el paciente resuelva su neutropenia. En pacientes neutropénicos, se debe continuar el tratamiento por al menos siete días después de que se resuelven los signos y síntomas de infección y neutropenia. En pacientes con cultivos positivos, se debe continuar el tratamiento por al menos 14 días después del último reporte de cultivo positivo.

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de la caspofungina en el centro hospitalario.

Las indicaciones de uso podrían variar según los protocolos de abordaje.

Dosis en neonatos con infecciones fúngicas susceptibles

Dosis: 25 mg/m^2 una vez al día.

- **Siguiente esquema de dosificación, vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	25 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	25 mg/kg/dosis	24 horas

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	>2 kg	25 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	25 mg/kg/dosis	24 horas

**Dosis mayores a 50 mg/m^2 podrían ser necesarias para *Aspergillus*.

Dosis en edad ≥28 días: 70 mg/m^2 de dosis de carga. Luego, 50 mg/m^2 una vez al día.

Dosis en infantes, niños y adolescentes con infecciones fúngicas susceptibles,

- **Infantes y niños de 3 meses a 17 años, vía IV:** iniciar a la dosis de 70 mg/m^2 una vez al día en el día 1. Las dosis subsiguientes de 50 mg/m^2 una vez al día. Podría aumentarse a la dosis de 70 mg/m^2 una vez al día si la respuesta clínica no es la adecuada (dosis máxima diaria: 70 mg).

- **Ajuste de dosis con el uso concomitante de un inductor enzimático, vía IV:**

  - **Pacientes recibiendo rifampicina:** 70 mg de caspofungina una vez al día (dosis diaria máxima: 70 mg).

  - **Pacientes recibiendo carbamazepina, dexametasona, efavirenz, nevirapina o fenitoína (u otros inductores enzimáticos):** 70 mg/m^2 de caspofungina una vez al día (dosis diaria máxima: 70 mg por día).

Dosis en daño renal

No es necesario un ajuste en la dosis. La caspofungina no es dializable.

Ajuste de la dosis en daño hepático

En pediatría no se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con alteraciones hepáticas.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Aspergilosis invasiva, vía IV:** iniciar a la dosis de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg una vez al día a partir del día 2. La duración de la terapia debe tener un mínimo de seis a 12 semanas y depende del sitio de infección, extensión de la enfermedad y nivel/duración de la inmunosupresión.

- **Tratamiento de candidemia y otras infecciones por *Candida*, vía IV:** iniciar a la dosis de 70 mg por día en el día 1, seguida de 50 mg una vez al día a partir del día 2, por al menos 14 días después de que el último cultivo fue positivo o por más tiempo si se estabiliza la neutropenia. Se recomienda que se valore la transición a fluconazol (usualmente después de cinco a siete días en pacientes no neutropénicos) en pacientes estables clínicamente con aislados susceptibles a fluconazol y con cultivos repetidos negativos.

- **Tratamiento empírico por presumible infección por *Candida* en pacientes neutropénicos febriles, vía IV:** iniciar a la dosis de 70 mg por día en el día 1, seguida de 50 mg una vez al día a partir

del día 2. La duración del tratamiento depende de la valoración y la respuesta clínica del paciente. Continuar con la terapia empírica hasta la resolución de la neutropenia. En general, tratar a los pacientes que presentan una infección fúngica por un mínimo de 14 días después del último cultivo positivo y continuar el tratamiento por al menos siete días después de que la neutropenia y los síntomas clínicos han sido resueltos. Si la dosis de 50 mg es bien tolerada, pero no provee una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede aumentarse a 70 mg.

- **Candidiasis esofágica, vía IV:** la dosis es de 50 mg una vez al día, por siete a 14 días después de la resolución de los síntomas. Debido al riesgo de recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con infecciones por el VIH, podría considerarse la terapia supresora oral.

  Recomendaciones alternas, vía IV: 70 mg por día en el día 1, seguida de 50 mg una vez al día a partir del día 2. Podría valorarse la transición a fluconazol oral una vez que tolere la vía oral. En pacientes con enfermedad refractaria al fluconazol, continuar el tratamiento con caspofungina por 14 a 21 días.

- **Ajuste de dosis con el uso concomitante de un inductor enzimático, vía IV:**

  - **Pacientes recibiendo rifampicina:** 70 mg de caspofungina una vez al día.

  - **Pacientes recibiendo carbamazepina, dexametasona, efavirenz, nevirapina o fenitoína (u otros inductores enzimáticos):** 70 mg de caspofungina una vez al día (dosis diaria máxima: 70 mg por día).

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo a aquellos pacientes en hemodiálisis. No es dializable y puede administrarse en cualquier momento de la hemodiálisis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve (Child-Pugh clase A):** no es necesario un ajuste de la dosis.
- **Daño hepático moderado (Child-Pugh clase B):** 70 mg en el día 1, seguido de 35 mg una vez al día.
- **Daño hepático severo (Child-Pugh clase C):** no se reporta un ajuste de la dosis. Valorar cada caso en forma individual.

Precauciones

El uso concomitante de ciclosporina más caspofungina debe limitarse a pacientes en quienes el beneficio supere el riesgo, debido a la alta frecuencia de elevaciones de transaminasas hepáticas observadas durante el uso concurrente.

Usar con precaución en pacientes con daño hepático.

Fluconazol

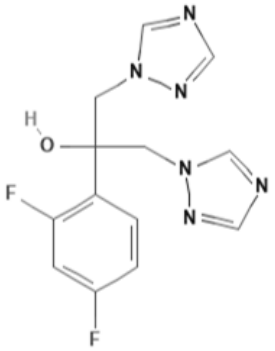
Fluconazol 50 mg/5 mL. Polvo para suspensión oral con sabor agradable. Envase para 35 mL a 60 mL.

Fluconazol 200 mg/5 mL. Polvo para suspensión oral con sabor agradable. Envase para 35 mL a 60 mL.

Fluconazol 200 mg. Tableta o cápsula.

Fluconazol 2 mg/mL en solución inyectable estéril isoosmótica, diluida en cloruro de sodio 0,9 % o en dextrosa 5 %. Frasco ampolla de vidrio con 100 mL (200 mg) o con 200 mL (400 mg).

Cada mililitro contiene 2 mg de fluconazol y 9 mg de cloruro de sodio o 56 mg de dextrosa hidratada. El pH en un rango de 4,0 a 8,0 en solución de cloruro de sodio o de 3,5 a 6,5 en solución de dextrosa.



Mecanismo de acción

El fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la 14-alfa-lanosterol desmetilasa, una enzima fúngica del citocromo P-450, que cataliza la conversión de lanosterol en ergosterol. Esta inhibición bloquea una etapa esencial en la biosíntesis del ergosterol, provocando la acumulación de 14-alfa-metil esteroles, con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica. Esta pérdida es la responsable directa de la actividad antifúngica del fluconazol.

El fluconazol ha demostrado mayor selectividad por las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Embarazo: categoría C.

No debe utilizarse el fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Tampoco debe usarse el fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados durante el embarazo, excepto para tratar infecciones que potencialmente supongan una amenaza para la vida.

Lactancia materna

El fluconazol se excreta en la leche materna, alcanzando concentraciones menores que las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia después de la administración de una dosis única estándar de 200 mg de fluconazol o menor. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o dosis elevadas de fluconazol.

Farmacocinética

El fluconazol se absorbe bien y rápido tras su administración oral. Los alimentos no afectan la extensión de la absorción.

El V_d es de ~0,6 L/kg.

Se distribuye ampliamente a través del cuerpo, con una buena penetración en el LCR (adecuada con o sin inflamación -excede el MICs usual-), así como en el ojo, líquido peritoneal, esputo, piel y orina.

La razón de nivel del LCR en sangre es de 50 a 90 % en meninges normales y de alrededor de 80 % en meninges inflamadas.

Se une a las proteínas plasmáticas en 11 a 12 %.

Su biodisponibilidad tras la administración oral es de >90 %.

La vida media de eliminación es:

- En personas con función renal normal: ~30 horas.
- En el adulto mayor: 46,2 horas.
- En neonatos (edad gestacional de 26 a 29 semanas): 73,6 a 46,6 horas (disminuye con aumento en la edad posnatal).
- En pacientes de 9 meses a 15 años: 19,5 a 25 horas.

El tiempo para alcanzar el pico sérico tras su administración oral es de 1 a 2 horas.

Se excreta principalmente en orina (80 % como fluconazol).

Administración

El fluconazol se administra vía oral. Se puede administrar sin tener en cuenta las comidas.

También se puede administrar por infusión IV. Las infusiones de fluconazol deben administrarse una vez al día, a una velocidad que no exceda de 200 mg/h o de 10 mL/min.

En pediatría, dosis menores o iguales a 6 mg/kg podrían darse en una hora, mientras que dosis mayores a 6 mg/kg deben darse en dos horas.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de 28 días, no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil.

Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones.

Indicaciones y dosis en pediatría

La dosis diaria de fluconazol es la misma si se administra vía oral o IV, ya que su absorción en el tracto gastrointestinal es rápida y casi completa.

La dosis de carga del fluconazol, que es el doble de la dosis diaria, generalmente se recomienda en el primer día de tratamiento, ya que conlleva a concentraciones plasmáticas de fluconazol cercanas a las concentraciones en el estado estacionario.

La dosis del fluconazol se basa en el tipo y severidad de la infección (por lo que es importante identificar el tipo de patógeno causante), así como en la función renal del paciente y la respuesta al tratamiento.

La terapia con fluconazol debe continuarse hasta que los parámetros clínicos y/o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección activa ha cedido; un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a recurrencia de la infección activa.

Indicaciones y dosis en neonatos

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación del fluconazol vía oral e IV en neonatos en infecciones fúngicas susceptibles:

- **Siguiente esquema:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	12 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	≤2 kg	12 mg/kg/dosis	24 horas
0 a 7 días	>2 kg	12 mg/kg/dosis	24 horas
8 a 28 días	>2 kg	12 mg/kg/dosis	24 horas
29 a 60 días	--	12 mg/kg/dosis	24 horas

- **Esquema de dosis de acuerdo con la edad posconcepción y edad posnatal:**

Edad posconcepción	Edad posnatal	Dosis de carga y mantenimiento	Intervalo
≤29 semanas	0 a 14 días	Dosis de carga: 12 a 25 mg/kg Dosis de mantenimiento: 6 a 12 mg/kg	48 horas
≤29 semanas	>14 días	Dosis de carga: 12 a 25 mg/kg Dosis de mantenimiento: 6 a 12 mg/kg	24 horas
≥30 semanas	0 a 7 días	Dosis de carga: 12 a 25 mg/kg Dosis de mantenimiento: 6 a 12 mg/kg	48 horas
≥30 semanas	>7 días	Dosis de carga: 12 a 25 mg/kg Dosis de mantenimiento: 6 a 12 mg/kg	24 horas

- **Candidiasis sistémica, invasiva:**
  - **Tratamiento:**
    - **Dosis de carga:** 12 a 25 mg/kg.
    - **Dosis de mantenimiento:** 6 a 12 mg/kg.
- **Enfermedad oral en neonato a término:**
  - **Edad posnatal ≤14 días:** iniciar con 6 mg/kg por dosis, seguida de 3 mg/kg por dosis cada 24 a cada 72 horas, por un mínimo de siete a 14 días.
  - **Edad posnatal >14 días:** iniciar con 6 mg/kg por dosis, seguida de 3 mg/kg por dosis una vez al día, por siete a 14 días.
- **Enfermedad esofágica en neonato a término:**
  - **Edad posnatal ≤14 días:** iniciar con 6 mg/kg por dosis, seguida de 3 mg/kg por dosis cada 24 a cada 72 horas, por un mínimo de 14 a 21 días. La duración de la terapia se basa en la respuesta clínica.
  - **Edad posnatal >14 días:** iniciar con 6 mg/kg por dosis, seguida de 3 mg/kg por dosis una vez al día, por siete a 14 días. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.
- **Criptococosis, enfermedad del SNC (meningitis):**
  - **Edad posnatal >14 días:**
    - **Tratamiento agudo:** iniciar con 12 mg/kg por dosis, seguida de 6 a 12 mg/kg por día, por 10 a 12 semanas después de que el cultivo del LCR esté negativo.
- **Esquemas:**

Indicación	Dosis inicial	Dosis siguientes	Duración mínima de tratamiento
Candidiasis orofaríngea (fluconazol vía oral o por infusión IV) Neonatos de 0 a 14 días: dosis cada 72 horas. Neonatos de 2 a 4 semanas: dosis cada 48 horas.	6 mg/kg	3 mg/kg	14 días
Candidiasis esofágica Neonatos de 0 a 14 días: dosis cada 24 a 72 horas. Neonatos >14 días: dosis cada 24 horas	6 mg/kg	3 mg/kg hasta 12 mg/kg por día	21 días

Indicación	Dosis inicial	Dosis siguientes	Duración mínima de tratamiento
Candidiasis sistémica Neonatos de 0 a 14 días: dosis cada 24 a 72 horas. Neonatos >14 días: dosis cada 24 horas	6 a 12 mg/kg por día		28 días
Meningitis criptocócica aguda Neonatos de 0 a 14 días: dosis cada 24 a 72 horas. Neonatos >14 días: dosis cada 24 horas	12 mg/kg	6 mg/kg hasta 12 mg/kg por día (máximo 800 mg por día)	10 a 12 semanas después de que el cultivo en el LCR empieza a ser negativo
Recaída Neonatos de 0 a 14 días: dosis cada 24 a 72 horas. Neonatos >14 días: dosis cada 24 horas	6 mg/kg (máximo 200 mg por día)		---

Dosis en edad ≥28 días: 6 mg/kg por día para *Candida* oral/esofágica y 12 mg/kg por día para *Candida* invasiva.

Indicaciones y dosis en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes con infecciones susceptibles

- **Vía oral y vía IV:** iniciar con 6 a 12 mg/kg por dosis, seguida de 3 a 12 mg/kg una vez al día. Dosis diaria máxima: 600 mg por día. La duración y la dosis dependen de la severidad de la infección.
- **Candidiasis, vía IV, vía oral:**
  - **Regímenes de profilaxis:**
    - **Neutropenia inducida por la quimioterapia en pacientes de trasplante de células madre:** 6 a 12 mg/kg una vez al día, durante la inducción de la quimioterapia y en el período de riesgo de neutropenia. Dosis diaria máxima: 400 mg por día.
    - **Postransplante de órganos sólidos:** 6 a 12 mg/kg una vez al día, por 14 días. Dosis diaria máxima: 400 mg por día.
- **Candidiasis sistémica (incluyendo candidemia y candidiasis invasiva), vía oral, vía IV:** 12 mg/kg/dosis una vez al día. Dosis máxima: 800 mg por dosis. Continuar el tratamiento por ≥14 días después de haberse documentado la depuración y la resolución de síntomas y de neutropenia. Se ha utilizado una dosis inicial de carga de 25 mg/kg.

- **Candidiasis del SNC, vía oral, vía IV:** 12 mg/kg/dosis una vez al día, siguiente a la terapia inicial con amfotericina B liposomal. Dosis máxima: 800 mg por dosis.

- **Tratamiento de endoftalmitis y candidiasis, vía oral, vía IV:** 12 mg/kg/dosis una vez al día, por al menos cuatro a seis semanas y hasta que el examen indique la resolución de la infección. Dosis máxima: 800 mg.

- **Candidiasis esofágica:**

  - **Tratamiento en infantes y niños, vía oral, vía IV:** 6 a 12 mg/kg/dosis una vez al día, por 14 a 21 días. Dosis máxima: 600 mg/dosis. Se ha sugerido una dosis inicial de carga de 25 mg/kg.

  - **Tratamiento en adolescentes, vía oral, vía IV:** 6 a 12 mg/kg/dosis una vez al día, por 14 a 21 días. Dosis usual: 400 mg. Se ha sugerido una dosis inicial de carga de 25 mg/kg.

- **Candidiasis orofaríngea, vía oral:**

  - **Tratamiento en infantes y niños:** 6 a 12 mg/kg/dosis una vez al día, por 7 a 14 días. Dosis máxima: 400 mg/dosis.

  - **Tratamiento en adolescentes:** 6 mg/kg/dosis una vez al día, por 7 a 14 días. Dosis usual: 100 a 200 mg por dosis.

- **Infecciones por candidiasis relacionadas con diálisis peritoneal en infantes, niños y adolescentes:**

  - **Tratamiento de la peritonitis, vía IV, vía oral:** 6 a 12 mg/kg/dosis, cada 24 a 48 horas. Dosis máxima: 400 mg por dosis.

  - **Infección en el orificio de salida (Exit-site) donde el catéter asoma hacia el exterior a través de la piel o infección en el túnel (tramo subcutáneo donde se encuentra localizado el catéter desde la piel hasta llegar al interior de la cavidad abdominal), en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 6 mg/kg por dosis, cada 24 a 48 horas. Dosis máxima: 400 mg por dosis.

- **Candidiasis vulvovaginal:**

  - **Tratamiento de infección no complicada en adolescentes (tratamiento independiente del estado como portador o no del VIH), vía oral:** 150 mg como dosis única.

  - **Tratamiento de infección severa en:**

    - **Adolescentes no infectados con el VIH, vía oral:** 150 mg una vez al día, cada 72 horas, por dos a tres dosis.

    - **Adolescentes infectados con el VIH, vía oral:** 100 a 200 mg una vez al día, por ≥7 días; podría continuarse con tratamiento supresor crónico de 150 mg una vez a la semana.

  - **Tratamiento por infección recurrente en:**

    - **Adolescentes no infectados con el VIH, vía oral:** 100 a 200 mg cada 72 horas, por tres dosis, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 a 200 mg una vez a la semana, por seis meses.

    - **Adolescentes infectados con el VIH, vía oral:** 100 a 200 mg una vez al día, por ≥7 días; podría continuarse con un tratamiento supresor crónico de 150 mg una vez a la semana.

- **Coccidioidomicosis en pacientes infectados con el VIH:**
  - **Infección no meníngea de leve a moderada en:**
    - **Infantes y niños, vía IV, vía oral:** 6 a 12 mg/kg por dosis una vez al día. Dosis máxima: 400 mg por dosis.
    - **Adolescentes, vía oral:** 400 mg una vez al día, por ≥6 meses.
  - **Enfermedad severa (enfermedad difusa pulmonar o no meningítica diseminada) en:**
    - **Infantes y niños, vía IV, vía oral, como terapia inicial si no es posible usar la amfotericina o como tratamiento de dosis escalonada:** 12 mg/kg por dosis una vez al día. Dosis máxima: 800 mg por dosis, para un total de un año, seguido de profilaxis secundaria.
  - **Infección meníngea en:**
    - **Infantes y niños, vía IV, vía oral:** 12 mg/kg por dosis una vez al día. Dosis máxima: 800 mg por dosis, seguido de una profilaxis secundaria a largo plazo.
    - **Adolescentes, vía IV, vía oral:** 400 a 800 mg una vez al día, seguido por una terapia supresora a largo plazo.
  - **Tratamiento supresor crónico/profilaxis secundaria en infantes, niños y adolescentes, vía oral:** 6 mg/kg por dosis, una vez al día. Dosis máxima: 400 mg por dosis.
- **Infección criptocócica:**
  - **Tratamiento de infección localizada de leve a moderada incluyendo neumonía (sin compromiso del SNC) en:**
    - **Infantes, niños y adolescentes no infectados con el VIH, vía oral:** 6 a 12 mg/kg por dosis una vez al día, por seis a 12 meses. La dosis usual en adultos es de 400 mg por dosis.
    - **Infantes y niños infectados con el VIH, vía IV, vía oral:** 12 mg/kg en el día 1; posteriormente, 6 a 12 mg/kg por dosis una vez al día. Dosis máxima: 600 mg por dosis. La duración depende de la severidad y la respuesta clínica.
    - **Adolescentes infectados con el VIH, vía oral:** 400 mg por día, por 12 meses.
  - **Tratamiento de infección diseminada o pulmonar severa y del SNC:**
    - **Tratamiento de inducción en pacientes infectados con el VIH (no como tratamiento de primera línea) en:**
      - **Infantes y niños, vía IV:** 12 mg/kg por dosis en el día 1; posteriormente, 10 a 12 mg/kg por dosis una vez al día, en combinación con amfotericina B, por ≥14 días. Dosis máxima: 800 mg por dosis.
      - **Adolescentes, vía IV, vía oral:** 400 a 800 mg una vez al día, por ≥14 días, u 800 mg una vez al día, en combinación con amfotericina B, por ≥14 días, o 1.200 mg una vez al día como monoterapia, por al menos dos semanas.
    - **Tratamiento de consolidación en:**

- **Infantes, niños y adolescentes no infectados con el VIH, vía IV, vía oral:** 10 a 12 mg/kg/día una vez al día o en dosis divididas dos veces al día, por ocho semanas. Dosis máxima: 800 mg por dosis.

- **Infantes y niños infectados con el VIH, vía IV, vía oral:** 12 mg/kg en el día 1; posteriormente, 10 a 12 mg/kg/día una vez al día, por ≥8 semanas. Dosis diaria máxima: 800 mg por dosis.

- **Adolescentes infectados con el VIH, vía IV, vía oral:** 400 mg una vez al día, por ≥8 semanas.

o **Tratamiento de mantenimiento supresor crónico en profilaxis secundaria en:**

- **Infantes, niños y adolescentes no infectados con el VIH, vía oral:** 6 mg/kg por dosis una vez al día, por seis a 12 meses. Dosis máxima: 200 mg por dosis.

- **Infantes, niños y adolescentes infectados con el VIH, vía oral:** 6 mg/kg por dosis una vez al día, por ≥12 meses. Dosis máxima: 200 mg por dosis.

- **Infección por histoplasmosis en pacientes infectados con el VIH, como tratamiento alternativo en:**

▪ **Enfermedad pulmonar primaria aguda en:**

o **Infantes y niños , vía oral:** 3 a 6 mg/kg/dosis una vez al día. Dosis máxima: 200 mg por dosis.

▪ **Enfermedad diseminada de leve a moderada en:**

o **Infantes y niños, vía IV, vía oral:** 5 a 6 mg/kg por dosis dos vez al día, por 12 meses. Dosis máxima: 300 mg por dosis.

o **Adolescentes, vía oral:** 800 mg una vez al día.

▪ **Tratamiento supresor crónico en profilaxis secundaria en:**

o **Infantes y niños, vía oral:** 3 a 6 mg/kg por dosis una vez al día, por ≥12 meses. Dosis máxima: 200 mg por dosis.

o **Adolescentes, vía oral:** 400 mg un vez al día, por ≥12 meses.

- **Tinea pedis, corporis, cruris, pitiriasis versicolor y candidiasis dérmica en niños de un mes a 15 años, vía oral:** 3 mg/kg (máximo 50 mg) por día, por dos a cuatro semanas (por hasta seis semanas en tinea pedis). Máxima duración de tratamiento: seis semanas.

- **Tinea capitis causada por *Trichophyton spp.* en niños de un año a 15 años, vía oral:** 6 mg/kg (máximo 300 mg) por día, por dos a cuatro semanas.

Equivalencia de dosis:

Dosis pediátrica equivalente a dosis en adultos	Dosis en adultos equivalente a dosis pediátrica
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12 mg/kg	400 mg

Ajuste de dosis en daño renal

En infantes, niños y adolescentes:

- **En terapia única:** no se requiere un ajuste de la dosis en terapia única en niñas con candidiasis vaginal.

- **En dosis múltiples:** administrar la dosis de carga usual y luego ajustar la dosis diaria con base al cálculo Schwartz:

  - **Depuración de creatinina >50 mL/min/1,73 mm^3:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 50 mL/min/1,73 mm^3:** administrar el 50 % de la dosis recomendada al intervalo normal.
  - **Depuración de creatinina ≤10 mL/min/1,73 mm^3:** administrar el 50 % de la dosis recomendada cada 48 horas.
  - **Hemodiálisis intermitente:** es dializable en un 50 %. Podría administrarse el 100 % de la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) después de cada sesión de diálisis.
  - **Diálisis peritoneal:** administrar el 50 % de la dosis recomendada cada 48 horas.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis diaria de fluconazol es la misma si se administra vía oral o IV, ya que su absorción en el tracto gastrointestinal es rápida y casi completa.

La dosis de carga del fluconazol, que es el doble de la dosis diaria, generalmente se recomienda en el primer día de tratamiento, ya que conlleva a concentraciones plasmáticas de fluconazol cercanas a las concentraciones en el estado estacionario.

La dosis del fluconazol se basa en el tipo y severidad de la infección (por lo que es importante identificar el tipo de patógeno causante), así como en la función renal del paciente y la respuesta al tratamiento.

La terapia con el fluconazol debe continuarse hasta que los parámetros clínicos y/o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección activa ha cedido; un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a recurrencia de la infección activa.

- **Rango de dosis usual, vía oral, vía IV:**

  - **Dosis inicial:** 150 mg una vez al día o dosis de carga de 200 a 800 mg por día.

  - **Dosis de mantenimiento:** 200 a 800 mg una vez al día. La duración y la dosis dependen de la severidad y la localización de la infección.

- **Blastomicosis, vía oral:**

  - **Enfermedad del SNC:**

    - **Consolidación:** 800 mg por día, por 12 o más meses y hasta la resolución de las alteraciones del SNC.

      Nota: el itraconazol y la amfotericina B son las drogas de elección.

- **Candidiasis, vía oral, vía IV:**

  - **Candidemia (en pacientes neutropénicos y no neutropénicos):**

    - **Dosis de carga:** 800 mg (12 mg/kg/día) en el primer día; luego, 400 mg (6 mg/kg/día) por día, por 14 días después del primer cultivo sanguíneo negativo y resolución de signos/síntomas. No se recomienda en pacientes con una exposición reciente a azoles y enfermedad crítica o si se sospecha la presencia de *C. krusei* o *C. glabrata* (diabéticos, con cáncer, adulto mayor).

  - **Crónica, diseminada (hepatoesplénico), aislados susceptibles a fluconazol, vía oral:** 400 mg por día (6 mg/kg/día) siguiente a varias semanas previas de tratamiento con una equinocandina. Continuar el tratamiento con fluconazol hasta una resolución o calcificación de la lesión.

    - **Terapia empírica con sospecha de candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos, vía oral, vía IV:** dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) en el día uno, seguida de 400 mg por día (6 mg/kg por día). El tratamiento debe continuar por 14 días en pacientes con mejoría clínica. Considerar la suspensión después de cuatro a cinco días en pacientes con ninguna respuesta clínica. No se recomienda en pacientes con exposición previa a azoles o aquellos colonizados con *Candida spp.* resistente a azoles.

  - **Candidiasis del SNC, vía oral, vía IV:** 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg/día) por día, hasta resolución de las alteraciones radiológicas/LCR. El especialista podría valorar si se inicia previamente con amfotericina B vía IV o si se empieza solo con el fluconazol o como una terapia alternativa en pacientes intolerantes a la amfotericina B.

  - **Orofaríngea, vía oral, vía IV:**

    - **Dosis de carga:** 200 mg en el día uno, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg por día, por dos o más semanas. La terapia con 100 mg al día se ha asociado con aparición de resistencia.

    - **Dosis alternativa:**

      - **Enfermedad no complicada:** 100 a 200 mg por día, por siete a 14 días.

      - **Enfermedad de moderada a severa y en terapia crónica:** 100 mg tres veces por semana en pacientes inmunocomprometidos con historia de candidiasis orofaríngea.

  - **Osteoarticular (osteomielitis o artritis séptica), vía oral, vía IV:** 400 mg por día (6 mg/kg por día), por seis a 12 meses (osteomielitis) o por seis semanas (artritis séptica).

  - **Peritonitis, vía oral, vía IV:** 50 a 200 mg por día.

  - **Infección en el marcapaso (o en *Ventricular Assist Device* -VAD- *o Implantable Cardioverter Defibrilator* -ICD-), vía oral, vía IV:** 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg/día), por cuatro a seis semanas después de que el marcapaso es removido (en pacientes estables con cultivo negativo).

    El fluconazol se debe usar únicamente en pacientes clínicamente estables y con cultivos negativos siguiente a un tratamiento con una equinocandina.

    La terapia supresora crónica con fluconazol (siguiente a terapia antifúngica inicial) cuando el VAD no puede ser removido y cuando permanece en el sitio por tiempo prolongado es de 400 a 800 mg por día.

- **Endocarditis, válvula prostética o nativa, vía oral, vía IV:** 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg por día), por al menos seis semanas después de un reemplazo de válvula en pacientes estables con cultivos negativos. En pacientes con absceso perivalvular o con otras complicaciones, el tratamiento se puede prolongar por más tiempo.

  El fluconazol se debe usar únicamente en pacientes clínicamente estables y con cultivos negativos siguiente a un tratamiento con una equinocandina.

  El tratamiento de supresión a largo plazo en ausencia de reemplazo de válvula o en pacientes con una endocarditis por válvula prostética es de 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg por día).

- **Tromboflebitis supurativa:** 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg/día) y en pacientes estables por dos o más semanas.

  El fluconazol se debe usar únicamente en pacientes clínicamente estables, con aislados susceptibles, siguiente a un tratamiento con una equinocandina.

- **Endoftalmitis por *Candida* susceptible a fluconazol, con o sin vitritis, vía oral, vía IV:** dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) en el día uno, seguida de 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg por día), por al menos cuatro a seis semanas, hasta que la valoración indique resolución. En pacientes con vitritis o compromiso macular (con o sin vitritis) está recomendada, además, una inyección intravítrea con voriconazol o deoxicolato de amfotericina B.

- **Esofágica, vía oral, vía IV:** dosis de carga de 200 mg en el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 a 400 mg por día, por 21 días y por al menos dos semanas después de la resolución de los síntomas.

  - **Esquema alternativo:** 200 a 400 mg por día, por 14 a 21 días. En infecciones recurrentes podría usarse una terapia supresora de 100 a 200 mg tres veces a la semana.

- **Intertrigo, vía oral:** 50 mg por día o 150 mg una vez a la semana.

- **Infección intraabdominal, vía oral, vía IV:** dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) en el día uno, seguida de 400 mg por día (6 mg/kg por día). La duración del tratamiento queda supeditado a la respuesta clínica y el control de la fuente.

- **Profilaxis, vía oral, vía IV:**

  - **Trasplante de médula ósea:** 400 mg una vez al día. Los pacientes con riesgo de desarrollar granulocitopenia severa deben iniciar la terapia algunos días antes del inicio previsto de la neutropenia y continuar por siete días después de que el conteo de neutrófilos sea mayor a 1.000 mm^3.

  - **Alto riesgo, paciente en una UCI con alta incidencia de candidiasis invasiva:** dosis de carga de 800 mg una vez al día (12 mg/kg) en el día uno, seguida de 400 mg una vez al día (6 mg/kg por día).

    - **Diálisis peritoneal asociada a infección (concurrentemente tratada con antibióticos), prevención de infección fúngica secundaria, vía oral:** 200 mg cada 48 horas.

  - **Trasplante de órganos sólidos, vía oral:** 200 a 400 mg una vez al día, por al menos siete a 14 días.

- **Profilaxis quirúrgica (perioperatoria) en pacientes experimentando trasplante de hígado, páncreas o riñón, vía IV:** 400 mg dados en el período perioperatorio y continuados en el período postoperatorio por 28 días o menos. El tiempo de inicio y la duración varían con el tipo de trasplante y protocolo operativo.

- **Tracto urinario, vía oral, vía IV:** 50 a 200 mg una vez al día.

  - **Cistitis en paciente sintomático, vía oral:** 200 mg una vez al día (3 mg/kg por día), por dos semanas.

  - **Bola fúngica, vía oral:** 200 a 400 mg por día (3 a 6 mg/kg por día), junto con una irrigación concomitante de deoxicolato de amfotericina B vía tubos de nefrostomía.

  - **Pielonefritis, vía oral:** 200 a 400 mg por día, por dos semanas.

- **Vaginal/vulvovaginal, vía oral:**

  - **No complicada:** 150 mg como dosis única.

  - **Complicada o severa:** 150 mg cada 72 horas, por dos o tres dosis.

  - **Recurrente:** 150 mg por día, por 10 a 14 días, seguida de 150 mg una vez a la semana, por seis meses.

    O fluconazol vía oral: 100 mg o 150 mg o 200 mg cada tercer día, para un total de tres dosis (día uno, cuatro y siete); luego, 100 mg o 150 mg o 200 mg semanalmente, por seis meses.

- **Coccidiomicosis, tratamiento:**

  - **Pacientes infectados con el VIH:**

    - **Meningitis, vía oral, vía IV:** 400 a 800 mg por día (6 a 12 mg/kg/día). En los pacientes que completan la terapia inicial debe considerarse a largo plazo la terapia supresora, usando el fluconazol a la dosis de 400 mg una vez al día, si el conteo de CD4 es <250 células/mm^3.

    - **Neumonía focal, leve o solo positiva serológicamente, vía oral:** 400 mg una vez al día. En los pacientes que completan la terapia inicial debe considerarse a largo plazo la terapia supresora, usando el fluconazol a la dosis de 400 mg una vez al día, si el conteo de CD4 es <250 células/mm^3.

    - **Neumonía difusa o enfermedad severa diseminada extratorácica (después de mejoría clínica notada con amfotericina B), vía oral:** 400 mg una vez al día.

  - **Pacientes no infectados con el VIH:**

    - **Extrapulmonar diseminada (huesos y/o articulaciones), vía oral:** una dosis mínima de 800 mg una vez al día, por tres años o por mucho más tiempo, dependiendo de la severidad y la inmunocompetencia del huésped. La amfotericina B podría ser utilizada inicialmente por enfermedad severa y luego ser cambiada a fluconazol.

    - **Extrapulmonar diseminada (tejidos blandos), vía oral:** 400 mg una vez al día, por un mínimo de seis a 12 meses.

    - **Meningitis, vía oral:** 400 a 1.200 mg una vez al día, por largo tiempo.

- **Neumonía aguda no complicada, vía oral:** 400 mg una vez al día, por tres a seis meses o por más tiempo. El tratamiento se recomienda únicamente en pacientes con enfermedad severamente debilitante, con compromiso pulmonar extensivo, con diabetes concurrente o con comorbilidades, así como en adultos mayores.

- **Neumonía crónica progresiva, fibrocavitaria, vía oral:** 400 mg por día, por 12 meses.

- **Neumonía difusa:**

  - **Consolidación después de la inducción con amfotericina B, vía oral:** 400 mg por día, por 12 meses (largo plazo en pacientes inmunosuprimidos en forma crónica).

- **Coccidiomicosis, profilaxis:**

  - **Pacientes con serología positiva al VIH; conteo de CD4+ <250 células/µL, vía oral:** 400 mg una vez al día.

- **Criptococosis:**

  - **Meningitis, vía oral, vía IV:** se recomiendan 400 mg por una dosis, seguida de 200 a 400 mg una vez al día, por 10 a 12 semanas, posterior a un cultivo negativo del LCR.

  - **Pacientes infectados con el VIH, con intolerancia o resistencia a la amfotericina B:**

    - **Terapia de inducción, vía oral, vía IV:** 400 a 800 mg una vez al día, por cuatro a seis semanas, u 800 a 1.200 mg una vez al día, por seis semanas.

    - **Terapia de consolidación, vía oral, vía IV:** 400 mg por día, por ocho semanas.

    - **Terapia de mantenimiento, vía oral:** 200 mg por día, por largo tiempo o hasta que el conteo del CD4+ sea >250 células/µL.

    - **Pacientes inmunocompetentes con neumonía criptocócica, vía oral:** 400 mg una vez al día, por seis a 12 meses.

- **Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*):**

  - **Vía oral:** como tratamiento alternativo (la droga de elección es el itraconazol), si el paciente no puede tolerar el itraconazol u otras opciones (como el yoduro de potasio oral). Si se utiliza el fluconazol oral en el tratamiento de la esporotricosis linfocutánea y cutánea, se recomienda una dosis de 400 a 800 mg por día, cuando no pueden utilizarse otras drogas.

- **Dermatofitosis (causada principalmente por *Epidermophyton*, *Microsporum* o *Trichophyton*), vía oral:** 150 mg una vez a la semana, por dos a seis semanas.

  - **Tratamiento de la *tinea pedis*:** 150 mg una vez a la semana, por una a cuatro semanas.

  - ***Tinea corporis, cruris*:** 150 mg una vez a la semana, por dos a cuatro semanas.

  - ***Tinea capitis*:** 150 mg una vez a la semana, por ocho a 12 semanas.

- **Onicomicosis (*Tinea unguium*), vía oral:** 100 a 450 mg una vez a la semana, por tres a 12 meses. También se ha usado a la dosis de 150 a 300 mg una vez a la semana, con tratamiento continuo por tres a seis meses para infecciones de las uñas de las manos o por seis a 12 meses para infecciones en las uñas de los pies. El fluconazol constituye una alternativa en aquellas personas que no toleran el itraconazol oral. **La eficacia podría ser baja aun con dosis altas.**

- **Pitiriasis (*Tinea*) versicolor (*Malassezia furfur* -antes denominada *Pityrosporum orbiculare* y *Pityrosporum ovale*-), vía oral:** dosis única de 400 mg. Alternativamente, 150 mg una vez a la semana, por dos o cuatro semanas, o 300 mg una vez a la semana, por dos semanas. El fluconazol se utiliza en pacientes con una infección extensiva o severa o que fallan a responder o que tienen recaídas frecuentes con la terapia tópica.

Ajuste de dosis en daño renal

En pacientes con daño en la función renal, la dosis de fluconazol debe modificarse en respuesta al grado de daño renal y basarse en la depuración de creatinina medida o estimada. La depuración de creatinina del paciente se puede estimar utilizando la siguiente fórmula:

$$\textbf{CLcr en hombres} = \frac{\textbf{(140 – edad (años)) x peso (kg)}}{\textbf{72 x creatinina sérica (mg/dL)}}$$

CLcr en mujeres = 0,85 x CLcr en hombres

En mujeres con candidiasis vaginal no se requiere un ajuste en dosis única.

En pacientes en tratamiento con dosis múltiples, administrar una dosis de carga de 50 a 400 mg; luego, ajustar las dosis diarias de la siguiente manera:

- **Depuración de creatinina ≤50 mL/minuto (no diálisis):** administrar el 50 % de la dosis recomendada.

En pacientes en hemodiálisis intermitente, la droga es dializable en un 50 %; podría administrarse el 100 % de la dosis diaria de acuerdo con la indicación, después de cada sesión de diálisis. Alternativamente, se han recomendado dosis de 200 a 400 mg cada 48 a cada 72 horas o 100 a 200 mg cada 24 horas. La dosis es dependiente de la presunción de sesiones completas de hemodiálisis intermitente de tres veces por semana.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	20 a 50 horas	100 a 400 mg vía oral/IV cada 24 horas
Enfermedad renal terminal	100 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	100 a 400 mg vía oral/IV cada 24 horas
Dep cr 10 a 50	---	50 a 200 mg vía oral/IV cada 24 horas
Dep cr <10	---	50 a 200 mg vía oral/IV cada 24 horas
Hemodiálisis	---	100 a 400 mg vía oral/IV cada 24 horas (dar dosis después de la diálisis)
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	50 a 200 mg vía oral/IV cada 24 horas

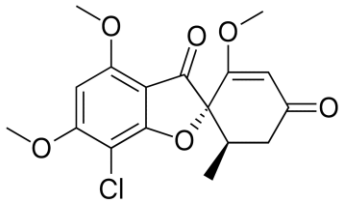
Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

> **Alerta**
>
> En pacientes con daño hepático, el fluconazol debe administrarse con precaución. Este se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática seria, incluyendo fatalidad, sobre todo en pacientes con condiciones médicas de fondo.
>
> En casos reportados de hepatoxicidad asociados al fluconazol, no hay una relación obvia con respecto a la dosis total diaria, duración de la terapia, sexo o edad del paciente.
>
> Usualmente, pero no siempre, la hepatoxicidad relacionada con el fluconazol ha sido reversible al suspender el tratamiento.
>
> Los pacientes con pruebas de función renal anormales durante el tratamiento con fluconazol deben monitorearse por el desarrollo de un daño hepático más severo.
>
> El fluconazol debe suspenderse si los signos y los síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática son atribuibles a este medicamento.
>
> El fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. También inhibe el CYP2C19. Por tanto, se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Griseofulvina

Griseofulvina micronizada al 2,5 % (125 mg/5 mL), suspensión oral con sabor agradable. Envase con 120 mL.



Mecanismo de acción

La griseofulvina es un antifúngico fungistático activo exclusivamente frente a dermatofitos (*Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*), de gran utilidad en tiñas infantiles. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la mitosis celular del hongo, por destrucción de la estructura del huso mitótico; así se fija a la queratina humana, haciéndola resistente a la invasión fúngica. Específicamente, la griseofulvina bloquea la tubulina, interfiriendo la acción de los microtúbulos polimerizados e inhibiendo la división del hongo. En los queratinocitos de piel y uñas se une a la queratina, formando un complejo queratina-griseofulvina sumamente estable. Cuando el dermatofito infecta las estructuras queratinizadas, la griseofulvina se desprende y aprovecha el complejo energético del hongo para adherirse a los microtúbulos, impidiendo así su división. El complejo protege las estructuras queratinizadas de la acción de los hongos hasta que la célula se desprende.

Embarazo: categoría C.

La griseofulvina atraviesa la placenta. Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, estudios realizados en ratas demuestran que la griseofulvina es embriotóxica y teratógena.

Lactancia materna

No se aconseja dar este tratamiento durante la lactancia materna, ya que ante la falta de datos sobre su excreción en la leche materna y posibles riesgos, no se ha establecido su seguridad en lactantes.

Farmacocinética

La absorción de la griseofulvina a partir del tracto gastrointestinal es variable, por la baja hidrosolubilidad. En la forma micronizada la absorción también es variable, oscilando entre 25 y 70 % de una dosis oral. En promedio, menos del 50 % de la dosis oral es absorbida. La absorción se potencia significativamente mediante la administración con o después de una comida grasa.

La griseofulvina se deposita en grados variables en la capa de queratina de la piel, el pelo y las uñas. Se puede detectar en el estrato córneo de la piel a las pocas horas de su administración. Solo una pequeña fracción de una dosis oral se distribuye en los líquidos y tejidos corporales.

Los niveles máximos plasmáticos se obtienen después de cuatro horas de administrado el medicamento por vía oral. Los valores se mantienen por 10 a 20 horas.

Vida media: 24 horas aproximadamente.

Metabolismo: hepático.

Excreción: renal. Menos del 1 % de una dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina. Alrededor del 50 % de la dosis oral es detectado en la orina en el curso de cinco días, principalmente en forma de 6-metil griseofulvina o como glucurónido conjugado. La griseofulvina no absorbida se excreta inalterada en las heces.

Administración

La griseofulvina se administra vía oral como una dosis única o dividida en dos o tres o cuatro dosis por día. La dosis oral se administra con una comida grasa (por ejemplo, mantequilla de maní o un helado de crema) para aumentar la absorción o con un alimento o leche para evitar el malestar GI. Agitar la suspensión antes de usar.

Indicaciones y dosis en pediatría

Indicaciones y dosis con infecciones susceptibles

- **En niños >2 años, vía oral:** 10 a 20 mg/kg de griseofulvina micronizada por día, una vez al día o dividida cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 1 g.

  La duración del tratamiento depende de la infección y el grosor de la queratina en el sitio de la infección.

  La dosis y la duración de la griseofulvina deben individualizarse con base en los requerimientos y ser continuada por al menos cuatro a 12 semanas para el tratamiento de *tinea capitis*; por al menos dos a cuatro semanas para el tratamiento de la *tinea corporis*; y por al menos cuatro a ocho semanas por *tinea pedis*.

Dosis en edad ≥28 días:

Con griseofulvina micronizada:

- ***Tinea capitis*:** 20 a 25 mg/kg por día (duración ≥6 semanas; continuar hasta que se resuelva).
- ***Tinea corporis*:** 10 a 20 mg/kg por día (duración: 2 a 4 semanas).
- ***Tinea pedis*:** 10 a 20 mg/kg por día (duración: 4 a 8 semanas).

Dosis en daño renal

No se reporta una modificación en la dosis.

Dosis en daño hepático

La griseofulvina está contraindicada en pacientes con daño hepático severo.

Precauciones

Evitar la exposición a la luz solar, ya que la griseofulvina podría dar reacciones de fotosensibilidad.

Evitar el consumo de productos u otros medicamentos que contengan alcohol, ya que podría causar una reacción tipo “disulfiram”, que consiste en taquicardia, rubor, cefalea, náuseas y en algunos pacientes vómitos, dolor de pecho y/o abdominal.

Reacciones adversas más frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, como rash cutáneo, urticaria y raramente edema angioneurótico, que pueden necesitar supresión de la terapéutica.

Reacciones ocasionales: aftas bucales, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, mareos, confusión mental, insomnio y alteraciones en la ejecución de las actividades de rutina.

Reacciones adversas raras: la griseofulvina puede precipitar un ataque de porfiria intermitente aguda, proteinuria, leucopenia, parestesias de las manos y pies, después de la terapia prolongada. Descontinuar la administración del fármaco si se presenta granulocitopenia. Cuando estas reacciones raras aparecen graves, generalmente están asociadas con el uso de altas dosis de griseofulvina, períodos largos de tratamiento o ambos.

Contraindicaciones

En daño hepático severo, porfiria, lupus eritematoso sistémico (riesgo de exacerbación).

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Infecciones por tiñas:**

Infecciones por dermatofitos: 500 mg por día, en una sola dosis diaria o dividida dos o tres veces al día. En el caso de lesiones más dispersas, podrían ser necesarias dosis iniciales de 750 a 1.000 mg por día, en una sola dosis diaria o dividida dos o tres veces al día; tras valoración clínica podría disminuirse en forma gradual a 500 mg o menos al día si el paciente responde a las dosis mayores a los 500 mg.

- ***Tinea corporis*:** 500 mg por día, en una sola dosis diaria o en dosis divididas dos o tres veces al día, por dos a cuatro semanas.

- ***Tinea capitis*:** 500 mg por día, en una sola dosis diaria o en dosis divididas dos o tres veces al día, por cuatro a seis semanas o por más tiempo (hasta ocho a 12 semanas).

- ***Tinea pedis*:** 1.000 mg por día, en una sola dosis diaria o en dosis divididas dos o tres veces al día, por cuatro a ocho semanas.

- ***Tinea ungueal*:** 1.000 mg por día, en una sola dosis diaria o en dosis divididas dos o tres veces al día, por cuatro a seis meses o por más tiempo.

- ***Tiña cruris*:** 500 mg por día, en una sola dosis diaria o en dosis divididas dos o tres veces al día, por dos a seis semanas.

Precauciones

Evitar la exposición a la luz solar, ya que la griseofulvina podría dar reacciones de fotosensibilidad.

Durante la terapia a largo plazo, hacer una evaluación periódica de las funciones hepática, renal y hematopoyética.

Es posible la reacción cruzada de hipersensibilidad entre las penicilinas y la griseofulvina.

Evitar la ingesta de alcohol, ya que podría presentarse una reacción tipo "disulfiram", que consiste en taquicardia, rubor, cefalea, náusea y en algunos pacientes vómitos, dolor abdominal y/o de pecho.

Algunos de los efectos del etanol pueden ser exacerbados por la griseofulvina. Los pacientes pueden experimentar taquicardia, diaforesis y rubor.

Reacciones adversas más frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, como rash cutáneo, urticaria y raramente edema angioneurótico, que pueden necesitar supresión de la terapéutica.

Reacciones ocasionales: aftas bucales, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, mareos, insomnio, confusión mental y alteraciones en la ejecución de las actividades de rutina.

Reacciones adversas raras: la griseofulvina puede precipitar un ataque de porfiria intermitente aguda, proteinuria, leucopenia, parestesias de las manos y pies, después de la terapia prolongada. Descontinuar la administración del fármaco si se presenta granulocitopenia. Cuando estas reacciones raras aparecen graves, generalmente están asociadas con el uso de altas dosis de griseofulvina, períodos largos de tratamiento o ambos.

El efecto anticoagulante de la warfarina puede disminuir si se utiliza simultáneamente griseofulvina. Esta es una de las interacciones de la warfarina mejor documentadas, a pesar de que su mecanismo no está del todo claro (se cree que la griseofulvina incrementa el metabolismo hepático de la warfarina). Esta interacción puede requerir hasta 12 semanas para manifestarse plenamente y puede ser más significativa con la formulación ultramicronizada. El índice internacional normalizado (INR) debe ser monitorizado de cerca si la griseofulvina se añade o si se interrumpe el tratamiento con warfarina.

Los barbitúricos y la primidona (que se metaboliza a fenobarbital) pueden alterar la absorción de la griseofulvina, lo que resulta en una reducción de las concentraciones séricas y, potencialmente, en una disminución de la eficacia antifúngica.

La griseofulvina puede acelerar el metabolismo hepático de otros fármacos.

Los estrógenos o los anticonceptivos orales que contienen estrógenos pueden verse afectados por la administración concomitante de griseofulvina. Los pacientes deben usar otro método de anticoncepción mientras están tomando griseofulvina y durante un mes después de la interrupción de la griseofulvina.

La griseofulvina reduce las concentraciones séricas de la ciclosporina. Aunque se conocen muy pocos informes de esta interacción, sus secuelas son importantes. Se recomienda determinar los niveles de ciclosporina en el tratamiento concurrente con griseofulvina. Podría requerirse un ajuste significativo de la dosis de ciclosporina al iniciar tratamiento con griseofulvina, y una reducción de la dosis al suspenderla.

La ingesta de alimentos puede afectar la biodisponibilidad oral de la griseofulvina. La absorción de la fórmula micronizada puede mejorarse con el consumo concomitante de una comida rica en grasas, aunque los resultados han sido variables.

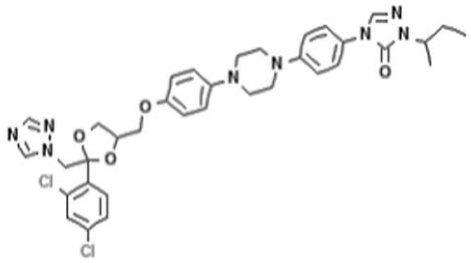
La griseofulvina puede inducir fotosensibilidad y aumentar los efectos de los agentes fotosensibilizantes.

Itraconazol

Itraconazol 100 mg. Cápsula.

Itraconazol 10 mg/mL. Solución oral. Envase de vidrio ámbar con 150 mL. El itraconazol es solubilizado por el hidroxipropil-β-ciclodextrina (400 mg/mL) como un complejo de inclusión molecular. Además, contiene ácido clorhídrico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de sodio, sacarina sódica, sorbitol, saborizantes. El pH de la solución es 2.

El itraconazol es un antifúngico de los azoles; una mezcla racémica 1:1:1:1 de cuatro diastereoisómeros (dos pares de enantiómeros), cada uno con tres centros quirales.



Mecanismo de acción

El itraconazol inhibe la 14 α-desmetilasa fúngica, dando lugar a una reducción drástica del ergosterol y una interrupción de la síntesis de la membrana por los hongos.

Embarazo: categoría C.

El itraconazol no se debe usar durante el embarazo, excepto en casos que supongan una amenaza para la vida, en los que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Debido al metabolismo del fármaco, se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento.

En estudios en animales, itraconazol ha demostrado toxicidad que afecta a la reproducción.

Posterior a su comercialización, se han reportado casos de anomalías congénitas (malformaciones esqueléticas, de vías urinarias, cardiovasculares, oftalmológicas, cromosómicas y múltiples), aunque no se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Lactancia materna

Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Por lo tanto, antes de empezar el tratamiento en mujeres lactantes, deberán sopesarse los posibles beneficios del tratamiento frente a los riesgos potenciales para el lactante. En caso de duda, se recomienda evitar la lactancia durante el tratamiento.

Farmacocinética

El itraconazol se absorbe rápidamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre dos y cinco horas después de la administración oral de la cápsula. Su biodisponibilidad oral absoluta es de aproximadamente 55 %, siendo mayor cuando las cápsulas son ingeridas inmediatamente después de una comida completa.

La absorción de itraconazol es dependiente del pH gástrico y disminuye cuando se toma junto a antiácidos o en pacientes con aclorhidria. La absorción aumenta con comidas/bebidas ácidas que reducen el pH.

Cuando se administra la misma dosis del medicamento, la exposición a itraconazol es menor con la formulación en cápsulas que con la solución oral.

Tanto el itraconazol como el hidroxi-itraconazol se unen en >99 % a las proteínas plasmáticas.

Itraconazol tiene un volumen de distribución >700 L, lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. Las concentraciones en los tejidos como piel, pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculo superan a las del plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son menores que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones que se desarrollan en este lugar.

La concentración en la piel persiste de dos a cuatro semanas después de la suspensión de un tratamiento de cuatro semanas y en la queratina de la uña durante al menos seis meses después del final de un tratamiento de tres meses.

El itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado, dando lugar a un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que el CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es el hidroxi-itraconazol, el cual posee actividad antifúngica *in vitro* comparable a itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble que las del itraconazol.

La vida media de itraconazol varía de 16 a 28 horas tras una dosis única. El aclaramiento plasmático total tras una administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento disminuye a dosis altas, debido a la saturación del metabolismo hepático.

El itraconazol se excreta principalmente como un metabolito inactivo en la orina (35 %) y en heces (54 %) durante una semana tras una dosis de la solución oral. La excreción renal del itraconazol y del metabolito activo hidroxi-itraconazol representan menos del 1 % de una dosis intravenosa. La excreción fecal del fármaco de la fracción inalterada después de la administración de una dosis oral radiomarcada oscila entre 3 y 18 % de la dosis.

Administración

La biodisponibilidad del itraconazol oral varía dependiendo de si la droga es administrada en cápsulas o en solución oral, por lo que no deben usarse ambas presentaciones en forma intercambiable.

Mientras que la solución oral de itraconazol debe administrarse en la medida de lo posible sin alimentos, las cápsulas deben administrarse con una comida (ya sea un desayuno completo, almuerzo o cena), con el fin de asegurarse la absorción máxima de la droga.

Debe tomarse en cuenta que la absorción GI del itraconazol puede verse disminuida en pacientes con aclorhidria, la cual se ha reportado en personas infectadas con el VIH.

Evitar el jugo de toronja mientras se está en tratamiento con itraconazol.

Las cápsulas deben protegerse de la luz y la humedad.

La solución de itraconazol (no itraconazol cápsulas) está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea o esofágica.

Dosis mayores a 200 mg por día podrían darse divididas en dos dosis.

No administrar con antiácidos o con drogas supresoras de la secreción del ácido gástrico.

La solución oral debe ser movida vigorosamente en la boca (como la acción de un enjuague bucal, pero sin botarla) y luego tragada.

Dosis

La dosis de itraconazol en cápsulas debe basarse en el tipo y severidad de la infección, la identificación del organismo causante y la respuesta del paciente a la terapia. La droga parece experimentar un metabolismo que se satura en el hígado; por tanto, incrementos en la dosis pueden ocasionar aumentos desproporcionados en las concentraciones plasmáticas.

Para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas que amenacen la vida, las cápsulas de itraconazol oral deben iniciarse usando una dosis de carga. Se recomienda que la duración de la terapia sea de al menos tres meses y hasta que los parámetros y pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa desapareció. Algunos clínicos han establecido que el tratamiento con itraconazol debe continuarse por al menos 12 meses en el caso de la histoplasmosis pulmonar crónica o diseminada y por seis a 12 meses en la blastomicosis. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a recurrencia de la infección activa.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis mayores a 200 mg al día deben administrarse divididas en dos dosis.

Las cápsulas y la solución oral de itraconazol no son intercambiables, ya que ambas formas farmacéuticas presentan variaciones en su biodisponibilidad.

Indicaciones y dosis en neonatos

A continuación, se da el siguiente esquema de dosificación de itraconazol vía oral en neonatos:

- **Neonatos a término con *tinea capitis* (*Microsporum canis*):** 5 mg/kg una vez al día, por tres a seis semanas.

Dosis en edad ≥28 días: 5 a 10 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.

Indicaciones y dosis en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes con infecciones fúngicas susceptibles (es preferible el uso de la solución oral, que tiene una mejor absorción)

- **Dosis, vía oral:**

- **Tratamiento:** 2,5 a 5 mg/kg cada 12 horas.
- **Prevención de recaídas:** 2,5 a 5 mg/kg una vez al día.

Dosis diaria máxima: 200 mg.

- **Candidiasis (pacientes expuestos/positivos al VIH), vía oral:**
  - **Orofaríngea:**
    - **En infantes y niños:** 2,5 mg/kg dos veces al día, por siete a 14 días. Dosis máxima: 200 mg por día o 400 mg por día si la respuesta es refractaria al fluconazol, por 15 días.
    - **Adolescentes:** 200 mg una vez al día, por siete a 14 días.
  - **Tratamiento esofágico:**
    - **En infantes y niños:** 2,5 mg/kg dos veces al día, por al menos 21 días y por al menos dos semanas siguientes a la resolución de los síntomas.
    - **Adolescentes:** 200 mg una vez al día, por 14 a 21 días.
  - **Vulvovaginitis no complicada en adolescentes:** 200 mg una vez al día, por tres a siete días.
- **Coccidioidomicosis (en pacientes expuestos/positivos al VIH), vía oral:**
  - **Infección de leve a moderada sin compromiso del SNC:**
    - **Tratamiento en infantes y niños:** 2 a 5 mg/kg tres veces al día, por tres días, seguida por 2 a 5 mg/kg dos veces al día. Dosis máxima: 400 mg por día. En infección esquelética: 5 mg/kg dos veces al día, por 12 meses.
    - **Adolescentes:** 200 mg dos veces al día.
  - **Infección severa, sin compromiso del SNC (con amfotericina B o como terapia después de la respuesta con amfotericina B):**
    - **Infantes y niños:** 5 mg/kg dos veces al día, con una duración total de tratamiento de al menos 12 meses. Dosis diaria máxima: 400 mg (200 mg por dosis).
    - **Adolescentes:** 200 mg dos veces al día.
  - **Infección del SNC/meningitis:**
    - **Adolescentes:** 200 mg tres veces al día; luego, 200 mg dos veces al día.
- **Criptococos (pacientes expuestos/positivos VIH), vía oral:**
  - **Tratamiento en terapia de consolidación:** dosis de carga de 2,5 a 5 mg/kg tres veces al día (dosis diaria máxima: 600 mg por día), por tres días (nueve dosis), seguida de 5 a 10 mg/kg por día, una vez al día o dividida dos veces al día. Dosis diaria máxima: 400 mg por día, por un mínimo de ocho semanas.
  - **Prevención de recaída:** 5 mg/kg una vez al día. Dosis diaria máxima: 200 mg por día.

- **Histoplasmosis, vía oral:**

  - **Tratamiento de enfermedad pulmonar primaria aguda en infantes y niños:** 2 a 5 mg/kg tres veces al día, por tres días (nueve dosis), seguida de 2 a 5 mg/kg (dosis máxima: 200 mg) dos veces al día, por 12 meses para enfermedad diseminada sin compromiso del SNC o por 12 o más meses con infección con compromiso del SNC, valorado de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

  - **Tratamiento en enfermedad medianamente diseminada:**

    - **En infantes y niños:** 2 a 5 mg/kg tres veces al día, por tres días (nueve dosis), seguida de 2 a 5 mg/kg dos veces al día. Dosis diaria máxima: 400 mg (200 mg por dosis). La duración en pacientes positivos/expuestos al VIH es de al menos 12 meses, mientras que en pacientes positivos/no expuestos al VIH es de tres meses.

    - **En adolescentes:** 200 mg tres veces al día, por tres días; luego, 200 mg dos veces al día. La duración en pacientes positivos/expuestos al VIH es de al menos 12 meses, mientras que en pacientes positivos/no expuestos al VIH es de tres meses.

  - **Tratamiento de consolidación en enfermedad diseminada de moderada severa a severa, incluyendo compromiso del SNC (siguiente a una apropiada terapia de inducción):**

    - **En infantes y niños:** 2 a 5 mg/kg tres veces al día, por tres días (nueve dosis), seguida por 2 a 5 mg/kg (dosis máxima: 200 mg) dos veces al día, por 12 meses para enfermedad diseminada sin compromiso del SNC o por 12 o más meses con infección con compromiso del SNC, valorado de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

    - **En adolescentes:** 200 mg tres veces al día, por tres días (enfermedad diseminada) o hasta la resolución de hallazgos alterados del LCR (infección del SNC); luego, 200 mg dos veces al día. La duración en los pacientes positivos/expuestos al VIH es de 12 meses para enfermedad no diseminada del SNC por 12 o más meses para infección del SNC previamente valorado clínicamente. La duración para pacientes positivos/no expuestos al VIH es de al menos tres meses.

- **Pitiriasis versicolor (tiña versicolor por *Malassezia furfur* -antes denominada *Pityrosporum orbiculare* y *Pityrosporum ovale*-), vía oral:**

  - **En niños de un mes a 12 años:** 3 a 5 mg/kg una vez al día, por siete días. Dosis máxima: 200 mg una vez al día, por siete días.

  - **En pacientes de 12 a 18 años:** 200 mg una vez al día, por siete días.

- ***Tinea corporis* y *tinea cruris*, vía oral:**

  - **En niños de un mes a 12 años:** 3 a 5 mg/kg una vez al día, por 15 días. Dosis máxima: 100 mg por día, por 15 días.

  - **En pacientes de 12 a 18 años:** 100 mg una vez al día, por 15 días, o 200 mg una vez al día, por siete días.

- ***Tinea pedis* y *tinea manuum*, vía oral:**

  - **En niños de un mes a 12 años:** 3 a 5 mg/kg una vez al día, por 30 días. Dosis máxima: 100 mg una vez al día, por 30 días.

  - **En pacientes de 12 a 18 años:** 100 mg una vez al día, por 30 días, o 200 mg cada 12 horas, por siete días.

- ***Tinea capitis* (*Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*), vía oral:** 5 mg/kg una vez al día, por tres a seis semanas.

- **Onicomicosis *Tinea ungueal*:**

  - **En niños de 1 a 12 años:** un curso (pulso) de 5 mg/kg (máximo 200 mg) por día, por siete días. Cursos subsiguientes repetidos después de intervalos de 21 días:

    - Uñas de los dedos de las manos: dos cursos.
    - Uñas de los dedos de los pies: tres cursos.

  - **En pacientes de 12 a 18 años:** 200 mg una vez al día, por tres meses, o un curso (pulso) de 200 mg cada 12 horas, por siete días. Cursos subsiguientes después de un intervalo de 21 días:

    - Uñas de los dedos de las manos: dos cursos.
    - Uñas de los dedos de los pies: tres cursos.

- **Esporotricosis en infantes, niños y adolescentes, vía oral:**

  - **Linfocutánea o cutáneo localizado:** 3 a 5 mg/kg dos veces al día; continuar el tratamiento hasta dos a cuatro semanas después de que todas las lesiones se han resuelto. La duración total es de tres a seis meses. Dosis máxima diaria: 400 mg (200 mg por dosis).

  - **Visceral o diseminada (después de uso previo con amfotericina B):** 3 a 5 mg/kg dos veces al día; continuar hasta al menos 12 meses. Dosis diaria máxima: 400 mg (200 mg por dosis).

Dosis en daño renal

En pediatría no se reporta un ajuste de la dosis en daño renal; sin embargo, se debe tener precaución en estos casos.

Dosis en daño hepático

En pediatría no se reporta un ajuste de la dosis en daño hepático; sin embargo, se debe tener precaución en estos casos.

Precauciones

Revisar previamente los medicamentos que va a recibir o que viene recibiendo el paciente, con el fin de identificar posibles interacciones con el itraconazol.

Alertas

El itraconazol se ha asociado con casos raros de seria hepatoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Algunos casos nunca tuvieron una enfermedad hepática preexistente ni una condición médica seria de fondo, y en algunos el desarrollo se dio dentro de las primeras semanas de tratamiento. Si los signos clínicos o síntomas son consistentes con enfermedad hepática, el tratamiento debe ser suspendido y realizar las pruebas de función hepática. No es conveniente continuar con el tratamiento o restablecerlo, a menos que se trate de una situación que amenace la vida del paciente o sea seria, donde los beneficios excedan los riesgos.

No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática activa, enzimas hepáticas elevadas o reacciones hepatotóxicas previas a otras drogas, a menos que los beneficios esperados excedan el riesgo de hepatotoxicidad.

Se ha reportado pérdida de la audición transitoria (se resuelve tras suspender el itraconazol) y permanente, en especial en adultos mayores en tratamiento con el itraconazol. La quinidina se utilizó en alguno de estos casos.

El itraconazol ha demostrado ejercer un efecto inotrópico negativo, al igual que los bloqueadores de los canales de calcio, cuyos efectos podrían sumarse a los del itraconazol. Aunado a ello, el itraconazol podría inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio.

El itraconazol no debe administrarse en el tratamiento de onicomicosis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como ICC o con historia de ICC. Casos de insuficiencia cardíaca, edema periférico y edema pulmonar se han presentado en pacientes con onicomicosis tratados con el itraconazol. Debido a la potencial toxicidad, se recomienda tener una confirmación diagnóstica del germen previo al tratamiento por onicomicosis.

Se ha reportado insuficiencia cardíaca, en particular en pacientes con factores de riesgo por insuficiencia cardíaca (como pacientes con EPOC, insuficiencia renal, desórdenes edematosos, enfermedad valvular o isquémica).

Si se presentan signos o síntomas durante la administración del itraconazol, se debe suspender el tratamiento. También se debe suspender si se presentan signos de neuropatía.

En cuanto a la interacción medicamentosa, está contraindicada la coadministración del itraconazol con metadona, disopiramida, dronedarona, cisaprida, midazolam oral, nisoldipino, felodipino, pimozida, quinidina, triazolam, dofetilida, simvastatina, alcaloides de la ergota (dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)), irinotecan, lurasidona, ranolazina, eplerenona, lovastatina y ticagrelor.

Además, en aquellos pacientes con varios grados de daño renal o hepático está contraindicada la coadministración del itraconazol con colchicina, fesoterodina, telitromicina y solifenacina, ya que el itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4, lo cual podría aumentar las concentraciones de drogas metabolizadas por esta vía. Serios eventos cardiovasculares, incluyendo la prolongación QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular, paro cardíaco y/o muerte súbita se han presentado al combinar itraconazol y otros inhibidores del CYP3A4.

La absorción gastrointestinal del itraconazol disminuye en pacientes con SIDA y en caso de neutropenia (vigilar la concentración plasmática de itraconazol y aumentar la dosis en caso necesario).

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La dosis de itraconazol en cápsulas debe basarse en el tipo y severidad de la infección, la identificación del organismo causante y la respuesta del paciente a la terapia. La droga parece experimentar un metabolismo que se satura en el hígado; por tanto, incrementos en la dosis pueden ocasionar aumentos desproporcionados en las concentraciones plasmáticas.

Para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas que amenacen la vida, las cápsulas de itraconazol oral deben iniciarse usando una dosis de carga. Se recomienda que la duración de la terapia sea de al menos tres meses y hasta que los parámetros y pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa desapareció. Algunos clínicos han establecido que el tratamiento con itraconazol debe continuarse por al menos 12 meses en el caso de la histoplasmosis pulmonar crónica o diseminada y por seis a 12 meses en la blastomicosis. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a recurrencia de la infección activa.

En adultos con infecciones fúngicas que amenacen la vida, se recomienda iniciar usando una dosis de carga de itraconazol de 200 mg tres veces al día (600 mg por día), por los primeros tres días de terapia, y las dosis subsiguientes a la dosis oral usual de 200 a 400 mg por día.

Dosis mayores a 200 mg al día deben administrarse divididas en dos dosis.

Las cápsulas y la solución oral de itraconazol no son intercambiables, ya que ambas formas farmacéuticas presentan variaciones en su biodisponibilidad.

- **Aspergilosis:**
  - **Aspergilosis pulmonar o extrapulmonar en pacientes que no toleran o que son refractarios a la terapia con amfotericina B.**
    - **Vía oral en cápsula:** 200 mg (dos cápsulas) a 400 mg (cuatro cápsulas) por día.
      - **En situaciones que amenacen la vida del paciente:** dar una dosis de carga de 200 mg tres veces al día (dosis total diaria: 600 mg), por los primeros tres días de terapia. Continuar el tratamiento a la dosis de 200 a 400 mg, por al menos tres meses o hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha cedido. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a la recurrencia de una infección activa.
  - **Aspergilosis invasiva:** la duración de la terapia debe ser de un mínimo de seis a 12 semanas o a través del período de inmunosupresión.
    - **Vía oral en cápsulas:** 200 mg (dos cápsulas) a 400 mg (cuatro cápsulas) por día. Además, se recomienda a la dosis de 200 mg tres veces al día (600 mg por día), por tres días, seguida por 400 mg (200 mg dos veces al día) por día. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de tres meses o hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha cedido. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a la recurrencia de una infección activa.

      El itraconazol no debe usarse en la aspergilosis refractaria al voriconazol, ya que ambos medicamentos comparten los mismos mecanismos antifúngicos y de resistencia.
  - **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, sinusitis):**
    - **Vía oral:** 200 mg por día. Podría usarse en conjunto con corticosteroides.
- **Blastomicosis:**
  - **Vía oral en cápsula:** 200 mg (dos cápsulas) una vez al día; si no se observa una mejoría o hay evidencia de progresión en la enfermedad, la dosis debe aumentarse en incrementos diarios de 100 mg, hasta una dosis diaria máxima de 400 mg (cuatro cápsulas).

- **En situaciones que amenacen la vida del paciente:** dar una dosis de carga de 200 mg tres veces al día (dosis total diaria: 600 mg), por los primeros tres días de terapia. Continuar el tratamiento a la dosis de 200 a 400 mg, por al menos tres meses o hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha cedido. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a la recurrencia de una infección activa.

  Alternativamente, se usa a la dosis de 200 mg tres veces al día, por tres días, seguida de una dosis de 200 mg dos veces al día, por seis a 12 meses. En la infección moderadamente severa a severa, la terapia debe iniciarse con el uso de amfotericina B, por un aproximado de dos semanas.

- **Candidiasis:**

  - **Orofaríngea:**

    - **Solución oral:** 200 mg una vez al día, por una a dos semanas. En pacientes que no responden o son refractarios al tratamiento con fluconazol: 100 mg dos veces al día (se espera una respuesta clínica en dos a cuatro semanas).

    - **Cápsula oral:** 100 mg (una cápsula) una vez al día por dos semanas; aumentar la dosis a 200 mg (dos cápsulas) una vez al día en pacientes con Sida y en pacientes neutropénicos.

  - **Esofágica:**

    - **Solución oral:** 100 mg (10 mL) a 200 mg (20 mL) una vez al día, por un mínimo de tres semanas; continuar la dosis por dos semanas después de la resolución de los síntomas.

    - **Cápsula oral:** 100 mg (una cápsula) una vez al día, por cuatro semanas; aumentar la dosis a 200 mg una vez al día en pacientes con Sida y en pacientes neutropénicos.

- **Coccidiomicosis no diseminada y no progresiva:**

  - **Vía oral:** 200 mg dos veces al día. La neumonía coccidioidal no complicada se trata por tres a seis meses, mientras que la neumonía difusa y la neumonía fibrocavitaria progresiva crónica requieren al menos un año de tratamiento.

- **Histoplasmosis:**

  - **Vía oral en cápsula:** 200 mg (dos cápsulas) una vez al día; si no se ve una mejoría o hay evidencia de progresión en la enfermedad, la dosis debe aumentarse en incrementos diarios de 100 mg, hasta una dosis diaria máxima de 400 mg (cuatro cápsulas).

    - **En situaciones que amenacen la vida del paciente:** dar una dosis de carga de 200 mg tres veces al día (dosis total diaria: 600 mg), por los primeros tres días de terapia. Continuar el tratamiento a la dosis de 200 a 400 mg, por al menos tres meses o hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha cedido. Un período inadecuado de tratamiento podría conllevar a la recurrencia de una infección activa.

      De forma alternativa, se usa a la dosis de 200 mg tres veces al día, por tres días; luego, continuar a la dosis de 200 mg dos veces al día, por seis a 12 semanas en enfermedad de leve a moderada o por 12 meses o más en la histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica o diseminada progresiva. En la infección moderadamente severa a severa, la terapia debe iniciarse con el uso de amfotericina B, por un aproximado de dos semanas.

      El CDC recomienda una terapia de supresión a largo plazo a la dosis de 200 mg (dos cápsulas) por día.

- **Meningitis:**

  - **Vía oral:**

    - **Coccidioides:** 400 a 600 mg por día.

    - **Coccidioides en pacientes portadores del VIH:** 200 mg tres veces al día, por tres días; luego, 200 mg dos veces al día, por largo tiempo.

      Es importante señalar que en las infecciones meníngeas se prefiere el fluconazol.

- **Onicomicosis:**

  - **Vía oral en cápsula:** debido a su potencial toxicidad, se recomienda una confirmación de prueba diagnóstica de las uñas afectadas, previo al tratamiento por onicomicosis.

    - **Onicomicosis con compromiso de las uñas de los pies con o sin compromiso de las uñas de las manos:** 200 mg (dos cápsulas) una vez al día, por 12 semanas consecutivas.

      En la infección de las uñas de la mano podría considerarse una "dosis por pulso (ciclo)", que consiste en 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día, por una semana; repetir de nuevo un curso de una semana después de tres semanas de haberse concluido el primer curso de tratamiento o considerar una dosis de 200 mg (dos cápsulas) una vez al día, por 12 semanas continuas.

      O 200 mg dos veces al día, por una semana por mes, por dos meses.

    - **Onicomicosis con compromiso de las uñas de los pies causada por el *Trichophyton rubrum* o por el *Trichophyton mentagrophytes*:** 200 mg (dos cápsulas) una vez al día, por 12 semanas consecutivas. O 200 mg dos veces al día, por una semana por mes, por tres a cuatro meses.

    - **Onicomicosis solo con compromiso de las uñas de las manos:** en la infección de las uñas de la mano podría considerarse una "dosis por pulso (ciclo)", que consiste en 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día, por una semana; repetir de nuevo un curso de una semana después de tres semanas de haberse concluido el primer curso de tratamiento o considerar una dosis de 200 mg (dos cápsulas) una vez al día, por 12 semanas continuas.

- **Neumonía:**

  - **Vía oral en cápsula:**

    - **Coccidioides de leve a moderada:** 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día.

    - **Coccidioides en pacientes portadores del VIH:** 200 mg (dos cápsulas) tres veces al día, por tres días; luego, 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día, por largo tiempo (valorado por el médico).

- **Esporotricosis:**

  - **Vía oral en cápsula:**

    - **Linfocutánea o cutánea:** 200 mg (dos cápsulas) por día, por tres a seis meses. Alternativamente, a la dosis de 100 mg (una cápsula) una vez al día, por tres meses.

- **Osteoarticular y pulmonar:** 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día, por uno a dos años (podría usarse amfotericina B inicialmente para estabilización).

- **Meníngea o diseminada (previo tratamiento con amfotericina B):** 200 mg dos veces al día, por 12 meses.

- **Pitiriasis versicolor o tiña versicolor (*Malassezia furfur* o -antes denominada *Pityrosporum orbiculare* y *Pityrosporum ovale*-):**

  - **Vía oral en cápsula:** 200 mg (dos cápsulas) por día, por siete días. O 400 mg por día, por tres a siete días.

- **Tiña corporal o tiña crural:**

  - **Vía oral en cápsula:** 100 mg (una cápsula) por día, durante 15 días, o 200 mg (dos cápsulas) por día, durante siete días.

- **Tiña del pie:**

  - **Vía oral en cápsula:** 100 mg (una cápsula) por día, por 28 a 30 días, o 200 mg (dos cápsulas) dos veces al día por, siete días. Los pacientes con infección crónica resistente podrían beneficiarse con dosis más bajas y una extensión del tratamiento (100 mg (una cápsula) una vez al día, por 28 días).

- **Paracoccidioidomicosis:**

  - **Vía oral en cápsula:** 100 mg (una cápsula) por día, por seis meses.

- **Cromomicosis:**

  - **Vía oral:** 200 mg por día, por seis meses (causada por *Fonsecaea pedrosoi*) o a la dosis de 100 mg una vez al día, por tres meses (causada por *Cladosporium carrionii*).

- **Peniciliosis (causada *por Penicillium marneffei*) en pacientes positivos al VIH:**

  - **Vía oral en cápsula:** 400 mg (cuatro cápsulas) por día, por ocho semanas en infección leve y por 10 semanas en infección severa. En los pacientes severamente enfermos, iniciar con amfotericina B por dos semanas y luego continuar el tratamiento con 200 mg (dos cápsulas) de itraconazol.

- **Microsporidiosis diseminada (causada por *Trachipleistophora* o *Anncaliia*) en pacientes infectados con el VIH, vía oral:** 400 mg una vez al día, en combinación con albendazol.

Ajuste de dosis en daño renal

Se recomienda usar con precaución en pacientes con daño renal.

- **Depuración de creatinina >10 mL/minuto:** no se recomienda un ajuste de la dosis.

- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto:** administrar un 50 % de la dosis normal.

El itraconazol es poco dializado, por lo que no se requieren dosis suplementarias o un ajuste de la dosis, incluyendo a pacientes en hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o terapia de reemplazo renal continuo.

Solución oral	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	35 a 40 horas	100 a 200 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	35 a 40 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	100 a 200 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	100 a 200 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr <10	---	50 a 100 mg vía oral cada 12 horas
Hemodiálisis	---	100 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	100 mg vía oral cada 12 o cada 24 horas

Dosis en daño hepático

Usar con precaución en pacientes con daño hepático.

Monitorear de cerca por signos/síntomas de toxicidad.

Rango de referencia

Podrían realizarse concentraciones séricas, para asegurar niveles terapéuticos. Las concentraciones de itraconazol más el metabolito hidroxiitraconazol deben ser mayores a 1 µg/mL (no exceder de 10 µg/mL).

Para asegurar concentraciones plasmáticas de itraconazol adecuadas (en especial en pacientes con infecciones fúngicas severas que amenacen la vida), se recomienda que dichas concentraciones sean determinadas después de dos semanas de terapia.

Precauciones

Revisar previamente los medicamentos que va a recibir o que viene recibiendo el paciente, para analizar la interacción de estos con el itraconazol.

Alertas

El itraconazol se ha asociado con casos raros de seria hepatoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Algunos casos nunca tuvieron una enfermedad hepática preexistente ni una condición médica seria de fondo, y en algunos el desarrollo se dio dentro de las primeras semanas de tratamiento. Si los signos clínicos o síntomas son consistentes con enfermedad hepática, el tratamiento debe ser suspendido y realizar las pruebas de función hepática. No es conveniente continuar con el tratamiento o restablecerlo, a menos que se trate de una situación que amenace la vida del paciente o sea seria, donde los beneficios excedan los riesgos.

No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática activa, enzimas hepáticas elevadas o reacciones hepatotóxicas previas a otras drogas, a menos que los beneficios esperados excedan el riesgo de hepatotoxicidad.

Se ha reportado pérdida de la audición transitoria (se resuelve tras suspender el itraconazol) y permanente, en especial en adultos mayores en tratamiento con el itraconazol. La quinidina se utilizó en alguno de estos casos.

El itraconazol ha demostrado ejercer un efecto inotrópico negativo, al igual que los bloqueadores de los canales de calcio, cuyos efectos podrían sumarse a los del itraconazol. Aunado a ello, el itraconazol podría inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio.

El itraconazol no debe administrarse en el tratamiento de onicomicosis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como ICC o con historia de ICC. Casos de insuficiencia cardíaca, edema periférico y edema pulmonar se han presentado en pacientes con onicomicosis tratados con el itraconazol. Debido a la potencial toxicidad, se recomienda tener una confirmación diagnóstica del germen previo al tratamiento por onicomicosis.

Se ha reportado insuficiencia cardíaca, en particular en pacientes con factores de riesgo por insuficiencia cardíaca (como pacientes con EPOC, insuficiencia renal, desórdenes edematosos, enfermedad valvular o isquémica).

Si se presentan signos o síntomas durante la administración del itraconazol, se debe suspender el tratamiento. También se debe suspender si se presentan signos de neuropatía.

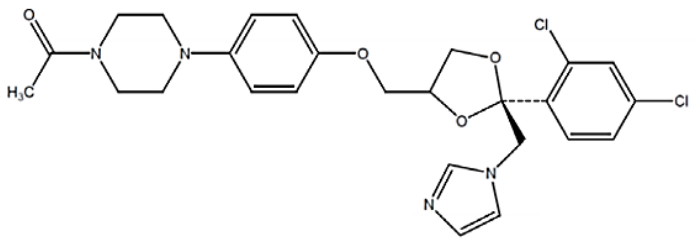
En cuanto a la interacción medicamentosa, está contraindicada la coadministración del itraconazol con metadona, disopiramida, dronedarona, cisaprida, midazolam oral, nisoldipino, felodipino, pimozida, quinidina, triazolam, dofetilida, simvastatina, alcaloides de la ergota (dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)), irinotecan, lurasidona, ranolazina, eplerenona, lovastatina y ticagrelor.

Además, en aquellos pacientes con varios grados de daño renal o hepático está contraindicada la coadministración del itraconazol con colchicina, fesoterodina, telitromicina y solifenacina, ya que el itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4, lo cual podría aumentar las concentraciones de drogas metabolizadas por esta vía. Serios eventos cardiovasculares, incluyendo la prolongación QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular, paro cardíaco y/o muerte súbita se han presentado al combinar itraconazol y otros inhibidores del CYP3A4.

La absorción gastrointestinal del itraconazol disminuye en pacientes con SIDA y en caso de neutropenia (vigilar la concentración plasmática de itraconazol y aumentar la dosis en caso necesario).

Ketoconazol

Ketoconazol 200 mg. Tableta.



Mecanismo de acción

El ketoconazol es un inhibidor de la esteroidogénesis. Es un derivado del imidazol y un potente inhibidor de la síntesis de cortisol, gracias a su capacidad de inhibir varias enzimas del citocromo P450 en las glándulas suprarrenales. El ketoconazol inhibe principalmente la actividad de la 17-α-hidroxilasa; también inhibe los pasos de la 11-hidroxilación y, a dosis más altas, inhibe la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol. De tal forma, el ketoconazol se cataloga como un inhibidor de la síntesis de cortisol y de aldosterona. Además, es un potente inhibidor de la síntesis de andrógenos; inhibe la actividad de la C17-20 liasa en las glándulas suprarrenales y en las células de Leydig. Por otro lado, se ha sugerido que además de su efecto de bloqueo de las glándulas suprarrenales, el ketoconazol podría ejercer efectos directos sobre las células de tumor corticotrópico en los pacientes con síndrome de Cushing.

Este medicamento es considerado un antifúngico de amplio espectro con actividad frente a dermatofitos como *Trychophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*), *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum spp.* (*Microsporum canis*) y levaduras que incluyen *Candida spp.* y *Malassezia spp.* (*Malassezia furfur*) (45).

Embarazo: categoría C.

Los datos preclínicos muestran que el ketoconazol atraviesa la placenta y es teratogénico.

Su uso está contraindicado en el embarazo. Si debe ser administrado a una mujer en periodo fértil, se debe instaurar un procedimiento anticonceptivo eficaz.

Lactancia materna

El ketoconazol se excreta en la leche materna tras su administración oral; sin embargo, no hay suficientes datos humanos para evaluar el riesgo de daño en el lactante. Por tanto, este medicamento solo debe usarse en mujeres lactantes si existe una necesidad clara y los beneficios superan los riesgos de su uso.

Farmacocinética

El ketoconazol es un principio activo débilmente dibásico, por lo que precisa de acidez para su disolución y absorción.

Después de la administración oral de una sola dosis de 200 mg, tomada con alimentos, se alcanzan concentraciones plasmáticas pico (máximas) medias de aproximadamente 3,5 µg/mL, en un plazo de una a dos horas. La $C_{máx}$ y el AUC (área bajo la curva) aumentan más que proporcionalmente con la dosis. En el estado estacionario se notificaron concentraciones pico medias de 1,7 a 15,6 µg/mL, correspondientes a dosis diarias totales de 200 a 1.200 mg.

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de 99 %, principalmente a la fracción albúmina.

El ketoconazol se distribuye ampliamente por los tejidos; no obstante, solo una mínima proporción llega al líquido cefalorraquídeo.

El ketoconazol es metabolizado ampliamente, formándose gran cantidad de metabolitos inactivos. En estudios *in vitro* se ha demostrado que CYP3A4 es la principal enzima que participa en la metabolización del medicamento. Las principales vías metabólicas identificadas son la oxidación y la degradación de los anillos de imidazol y piperazina, la O-desalquilación oxidativa y la hidroxilación aromática. No se ha demostrado que el ketoconazol induzca su propia metabolización.

El ketoconazol es un potente inhibidor de CYP3A4 y de la GP-p.

La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media de dos horas durante las primeras 10 horas y, después, de ocho horas. La vida media del ketoconazol se incrementa con la dosis y con la duración del tratamiento. A dosis >400 mg/día se han notificado vidas medias de 3 a 10 horas.

La principal vía de excreción es la biliar y, de allí, al tracto intestinal. En torno al 13 % de la dosis se excreta en la orina; de dicha excreción, 2 a 4 % corresponde al medicamento sin modificación alguna.

Administración

Con el fin de asegurarse la absorción del ketoconazol en pacientes con aclorhidria, se recomiendan diversas acciones, por ejemplo, que cada 200 mg de ketoconazol sean administrados con una bebida ácida como la Coca Cola® o la Pepsi®, o que la dosis sea disuelta en 60 mL de un jugo cítrico, con el fin de asegurarse la absorción; sin embargo, este tipo de estrategia podría no ser adecuada en todas las personas con aclorhidria, por lo que se debe monitorear a los pacientes por falla terapéutica al tratamiento.

El ketoconazol se puede tomar con o sin alimentos o con jugo; aunque se aconseja administrar con alimentos, para disminuir las náuseas y los vómitos.

Administrar el ketoconazol dos horas previo a los antiácidos, didanosina, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H_2, para prevenir la absorción disminuida del ketoconazol.

Indicaciones y dosis en pediatría

El uso del ketoconazol en pediatría debe valorarse por beneficios/riesgos.

Indicaciones y dosis en niños ≥2 años con infecciones fúngicas susceptibles

- **Dosis según edad:**
  - **En niños ≥2 años:** 3,3 a 6,6 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento depende del organismo infeccioso y del sitio y severidad de la infección. Algunas infecciones podrían requerir hasta seis meses de tratamiento.

Debido a los efectos adversos serios (hepatoxicidad) y las interacciones significativas del ketoconazol con otras drogas, el ketoconazol es raramente utilizado en pediatría.

Su uso debe reservarse a aquellos pacientes que han fallado o que son intolerantes a otros tratamientos antifúngicos.

Las tabletas de ketoconazol deben utilizarse únicamente cuando otras terapias antifúngicas no están disponibles o no son toleradas y los beneficios potenciales son considerados para superar los potenciales riesgos.

Las tabletas de ketoconazol pueden interactuar con otras drogas, con resultados potencialmente graves, como alteraciones en el ritmo cardíaco. Por lo tanto, deben evaluarse todos los medicamentos que el paciente está tomando actualmente, para evitar interacciones peligrosas.

Se debe limitar el uso de las tabletas de ketoconazol a situaciones en las que el beneficio supere al riesgo.

- **Dosis según peso corporal:**

  - **Dermatofitosis y *Malassezia* resistente a fluconazol, terbinafina o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos antifúngicos; candidiasis mucocutánea crónica, cutánea y orofaríngea resistente a fluconazol o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos antifúngicos:**

    - **En niños que pesan de 15 a 30 kg:** 100 mg una vez al día. El tratamiento se debe continuar hasta que se desaparezcan los síntomas y los cultivos sean negativos. En el caso de infección por *Malassezia*, la duración máxima de tratamiento es por cuatro meses.

    - **En niños que pesan más de 30 kg:** 200 mg una vez al día; aumentar a 400 mg una vez al día si la respuesta es inadecuada.

Dosis en daño renal

En hemodiálisis, el ketoconazol no es dializable (0 a 5 %). No se requiere un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

Se deben considerar reducciones de la dosis en pacientes con enfermedad hepática severa.

En pacientes con reporte de transaminasas mayores a lo normal o en pacientes sintomáticos, se debe suspender el tratamiento.

Usar con precaución por el riesgo de hepatoxicidad.

Si el valor de la ALT es mayor al límite superior o se encuentra un 30 % por encima del valor basal, o si el paciente desarrolla síntomas de hepatoxicidad, se debe interrumpir la terapia y realizar todas las pruebas de función hepática.

Alertas

El ketoconazol está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática. El ketoconazol en tabletas puede causar daño hepático y, potencialmente, podría conllevar a un trasplante hepático o muerte.

Se ha presentado daño hepático serio en pacientes recibiendo dosis altas de ketoconazol por períodos cortos de tiempo, así como en aquellos recibiendo dosis bajas por períodos largos. Algunos de estos pacientes no tuvieron factores de riesgo evidentes por enfermedad hepática. El daño hepático en algunas ocasiones es reversible al suspender el tratamiento; sin embargo, esto no siempre se logra.

La mayoría de los casos han sido reportados en pacientes en tratamiento por onicomicosis.

Las tabletas de ketoconazol podrían causar insuficiencia adrenal, al disminuir en las glándulas adrenales la producción de las hormonas llamadas corticosteroides. Los corticosteroides afectan el balance corporal de agua, sales y minerales (electrolitos). Se debe monitorear la función adrenal en pacientes con problema adrenal existente que se encuentren tomando ketoconazol o en pacientes que están dentro de períodos prolongados de estrés, como aquellos que han tenido una cirugía mayor reciente o que están en cuidados intensivos en un hospital.

Dosis elevadas de ketoconazol podrían deprimir la función adrenocortical. El ketoconazol puede inhibir la síntesis de la testosterona y disminuir de manera transitoria la testosterona sérica. Las concentraciones usualmente retornan a los valores basales después de suspender el ketoconazol. Las concentraciones de testosterona son alteradas con dosis de 800 mg de ketoconazol por día y suprimidas con dosis de 1,6 g.

El ketoconazol podría inhibir la síntesis del cortisol, en particular en pacientes recibiendo dosis diarias relativamente altas o dosis diarias divididas. La respuesta adrenocortical a la corticotropina (ACTH) podría ser al menos transitoriamente disminuida y una reducción en las concentraciones de cortisol sérico y libre urinario podría presentarse. Raramente se ha reportado insuficiencia adrenocortical. La hipofunción adrenocortical suele revertirse tras la suspensión de la droga, y raramente podría ser persistente.

Para minimizar el riesgo de posibles efectos endocrinos y metabólicos, deben evitarse dosis mayores que las usualmente recomendadas.

Debido a que las concentraciones de ketoconazol en el LCR son impredecibles tras la administración oral y debido a fallas en el tratamiento o recaídas que se han reportado, el ketoconazol no debe usarse para tratar infecciones fúngicas que involucran al SNC, incluyendo la blastomicosis cerebral o la meningitis por candida, coccidioides o criptococos.

La coadministración del ketoconazol con dofetilida, quinidina, pimozida y cisaprida está contraindicada, ya que el ketoconazol puede causar concentraciones elevadas de estas drogas y podría prolongar los intervalos QT, algunas veces resultando en disritmias ventriculares que amenazan la vida, tales como torsades de pointes.

El uso de ketoconazol también está contraindicado con inhibidores de la reductasa HMG-CoA metabolizados por el CYP3A4, como la simvastatina y la lovastatina, por razones de miopatías.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Las tabletas de ketoconazol deben utilizarse únicamente cuando otras terapias antifúngicas no están disponibles o no son toleradas y los beneficios potenciales son considerados para superar los potenciales riesgos.

- **Infecciones fúngicas, vía oral:** 200 mg una vez al día con las comidas. En infecciones severas o cuando no se ha alcanzado la respuesta clínica esperada, se podría aumentar la dosis a 400 mg por día con las comidas. O en todo caso, iniciar con 200 mg una vez al día con las comidas, habitualmente

durante 14 días; si se observa una respuesta no óptima a los 14 días, continuar hasta por lo menos una semana después de que hayan desaparecido los síntomas y se hayan negativizado los cultivos (dosis diaria máxima: 400 mg). En el adulto mayor se recomienda la dosis de 200 mg por día.

- **Dosis en indicaciones más específicas**

> Las tabletas de ketoconazol podrían interactuar con otras drogas y, en algunos casos, generar efectos graves, que potencialmente amenazan la vida del paciente, como alteraciones en el ritmo cardíaco. Por lo tanto, deben evaluarse todos los medicamentos que el paciente está tomando actualmente, para evitar interacciones peligrosas.
>
> Se debe limitar el uso de las tabletas de ketoconazol a situaciones en las que el beneficio supere al riesgo.

- **Cromomicosis, vía oral:** 200 a 400 mg por día, por al menos seis meses de tratamiento.
- **Leishmaniasis, vía oral:**
  - **Cutánea y mucocutánea:** 400 a 600 mg por día, por cuatro a ocho semanas.
  - **Visceral (Kala-Azar):** 400 a 600 mg por día, por cuatro a ocho semanas.

Dosis en daño renal

En hemodiálisis, el ketoconazol no es dializable (0 a 5 %). No se requiere un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

Se deben considerar reducciones de la dosis en pacientes con enfermedad hepática severa.

En pacientes con reporte de transaminasas mayores a lo normal o en pacientes sintomáticos, se debe suspender el tratamiento.

Usar con precaución por el riesgo de hepatoxicidad.

Si el valor de la ALT es mayor al límite superior o se encuentra un 30 % por encima del valor basal, o si el paciente desarrolla síntomas de hepatoxicidad, se debe interrumpir la terapia y realizar todas las pruebas de función hepática.

> **Alertas**
>
> El ketoconazol está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática. El ketoconazol en tabletas puede causar daño hepático y, potencialmente, podría conllevar a un trasplante hepático o muerte.
>
> Se ha presentado daño hepático serio en pacientes recibiendo dosis altas de ketoconazol por períodos cortos de tiempo, así como en aquellos recibiendo dosis bajas por períodos largos. Algunos de estos pacientes no tuvieron factores de riesgo evidentes por enfermedad hepática. El daño hepático en algunas ocasiones es reversible al suspender el tratamiento; sin embargo, esto no siempre se logra.

La mayoría de los casos han sido reportados en pacientes en tratamiento por onicomicosis.

Las tabletas de ketoconazol podrían causar insuficiencia adrenal, al disminuir en las glándulas adrenales la producción de las hormonas llamadas corticosteroides. Los corticosteroides afectan el balance corporal de agua, sales y minerales (electrolitos). Se debe monitorear la función adrenal en pacientes con problema adrenal existente que se encuentren tomando ketoconazol o en pacientes que están dentro de períodos prolongados de estrés, como aquellos que han tenido una cirugía mayor reciente o que están en cuidados intensivos en un hospital.

Dosis elevadas de ketoconazol podrían deprimir la función adrenocortical. El ketoconazol puede inhibir la síntesis de la testosterona y disminuir de manera transitoria la testosterona sérica. Las concentraciones usualmente retornan a los valores basales después de suspender el ketoconazol. Las concentraciones de testosterona son alteradas con dosis de 800 mg de ketoconazol por día y suprimidas con dosis de 1,6 g.

El ketoconazol podría inhibir la síntesis del cortisol, en particular en pacientes recibiendo dosis diarias relativamente altas o dosis diarias divididas. La respuesta adrenocortical a la corticotropina (ACTH) podría ser al menos transitoriamente disminuida y una reducción en las concentraciones de cortisol sérico y libre urinario podría presentarse. Raramente se ha reportado insuficiencia adrenocortical. La hipofunción adrenocortical suele revertirse tras la suspensión de la droga, y raramente podría ser persistente.

Para minimizar el riesgo de posibles efectos endocrinos y metabólicos, deben evitarse dosis mayores que las usualmente recomendadas.

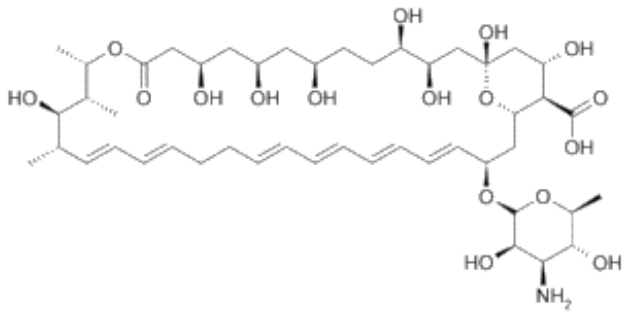
Debido a que las concentraciones de ketoconazol en el LCR son impredecibles tras la administración oral y debido a fallas en el tratamiento o recaídas que se han reportado, el ketoconazol no debe usarse para tratar infecciones fúngicas que involucran al SNC, incluyendo la blastomicosis cerebral o la meningitis por candida, coccidioides o criptococos.

La coadministración del ketoconazol con dofetilida, quinidina, pimozida y cisaprida está contraindicada, ya que el ketoconazol puede causar concentraciones elevadas de estas drogas y podría prolongar los intervalos QT, algunas veces resultando en disritmias ventriculares que amenazan la vida, tales como torsades de pointes.

El uso de ketoconazol también está contraindicado con inhibidores de la reductasa HMG-CoA metabolizados por el CYP3A4, como la simvastatina y la lovastatina, por razones de miopatías.

Nistatina

Nistatina 100.000 u/mL. Suspensión oral. Envase con gotero con 30 mL. Contiene preservantes.



Mecanismo de acción

La nistatina es un antifúngico obtenido a partir de *Streptomyces noursei*. Posee propiedades fungistáticas y fungicidas *in vitro* frente a una amplia variedad de levaduras y hongos relacionados. Actúa uniéndose a los esteroles de la membrana celular de las especies sensibles de *Candida* (*Candida albicans* y otras especies) y formando canales iónicos en estas, lo que conlleva a una alteración en la permeabilidad de la membrana, con la consiguiente salida de los elementos intracelulares.

Embarazo: categoría C.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con nistatina.

No hay datos o estos son limitados respecto al uso de la nistatina en mujeres embarazadas. Por tanto, se desconoce si este medicamento puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de la nistatina durante el embarazo. Solo se debe usar en mujeres embarazadas cuando los beneficios para la madre superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si la nistatina se excreta en la leche materna. Sin embargo, su uso no se desaconseja durante la lactancia, ya que su absorción gastrointestinal es mínima.

A pesar de lo anterior, se recomienda valorar de manera individual si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento, considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos (diarrea, rechazo de la leche materna).

Farmacocinética

La absorción gastrointestinal de nistatina es mínima, por eso su acción es esencialmente local.

La mayor parte de la dosis de nistatina administrada por vía oral se elimina inalterada por las heces.

Administración

La nistatina se administra vía oral para el tratamiento de la candidiasis intestinal. De preferencia, se debe tomar la dosis después de las comidas. Es importante retener la dosis en la boca unos minutos antes de tomársela. Agitar la suspensión muy bien antes de usarse.

La suspensión puede administrarse sola, con ayuda de agua o mezclándola con un líquido o alimento blando que no sea ácido, como leche, miel, jalea, etc.

En caso de candidiasis oral, mantener la suspensión en la boca el mayor tiempo posible (durante varios minutos) antes de ingerirla. Para lactantes o niños pequeños, aplicar la mitad de la dosis sobre cada lado de la boca.

Es importante tener una buena higiene oral, incluido el cuidado de la prótesis dental, si procede.

Evitar dar la nistatina al momento del amamantamiento; esperar al menos unos 10 minutos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Indicaciones y dosis vía oral en neonatos

A continuación, se da el siguiente esquema de dosificación de nistatina vía oral en neonatos:

- **Candidiasis oral:** 100.000 a 400.000 unidades cuatro veces al día (después de las comidas o de la ingesta de algún líquido), por siete días y continuado por dos días después de que las lesiones han sanado.
- **Candidiasis intestinal y esofágica:** 100.000 unidades cuatro veces al día después de las comidas o la ingesta de algún líquido.

Indicaciones y dosis vía oral en infantes (>1 mes a un año) y niños con infección fúngica susceptible a la nistatina oral

- **Candidiasis oral:**
  - **Infantes:** 200.000 a 400.000 unidades cuatro veces al día (después de las comidas o de la ingesta de algún líquido), por siete días y continuado por dos días después de que las lesiones han sanado.
  - **Niños inmunocomprometidos:** podrían requerir dosis más altas (por ejemplo, 500.000 unidades cuatro veces al día (después de las comidas o de la ingesta de algún líquido), por siete días y continuado por dos días después de que las lesiones han sanado).
  - **Niños:** 400.000 a 600.000 unidades cuatro veces al día (después de las comidas o de la ingesta de algún líquido), por siete días y continuado por dos días después de que las lesiones han sanado.
- **Candidiasis intestinal y esofágica en infantes y niños:** 100.000 unidades cuatro veces al día después de las comidas o de la ingesta de algún líquido. En niños comprometidos podrían requerirse 500.000 unidades cuatro veces al día.
- **Peritonitis (diálisis peritoneal), profilaxis en situaciones de riesgo (por ejemplo, durante la terapia con antibióticos o la colocación del PEG) en infantes y niños:** 10.000 unidades/kg una vez al día.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No usar en pacientes con daño hepático.

Efectos adversos

Náuseas, vómitos y diarrea con dosis altas; irritación y sensibilización oral; brote (incluida la urticaria) y, rara vez, síndrome de Stevens-Johnson.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Vía oral:**
  - **Candidiasis oral:** 400.000 unidades (4 mL) a 600.000 unidades (6 mL) cuatro veces al día. La dosis oral debe ser retenida en la boca el máximo tiempo posible, como si se estuvieran haciendo enjuagues, y luego tragarse la dosis.
  - **Candidiasis intestinal:** 500.000 unidades (5 mL) a un millón de unidades (10 mL), cada ocho o cada seis horas.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

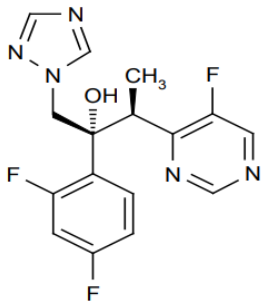
Náuseas, vómitos y diarrea con dosis altas; irritación y sensibilización oral; brote (incluida la urticaria) y, rara vez, síndrome de Stevens-Johnson.

Voriconazol

El voriconazol se encuentra disponible para uso inyectable en frasco ampolla de vidrio Tipo I de 30 mL, con un polvo liofilizado blanco con 200 mg de voriconazol y 3.200 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica. No contiene preservantes.

Además, está disponible para uso oral en las siguientes presentaciones:

- Voriconazol 200 mg/5 mL. Polvo para suspensión oral. Envase HDPE de 100 mL, para dar un volumen de suspensión de 75 mL, del cual se obtiene un volumen efectivo de 70 mL (200 mg/5 mL).
- Voriconazol 50 mg. Tableta recubierta.
- Voriconazol 200 mg. Tableta recubierta.



Mecanismo de acción

El voriconazol es un agente antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la

actividad antifúngica de voriconazol. Voriconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos.

Embarazo: categoría D.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción; sin embargo, se desconoce el posible riesgo para humanos, porque no se dispone de datos adecuados sobre el uso del voriconazol en mujeres embarazadas. Por tanto, el voriconazol no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción del voriconazol en la leche materna, por lo que se recomienda interrumpir la lactancia al iniciar el tratamiento con este fármaco.

Farmacocinética

La farmacocinética del voriconazol es compleja, sobre todo en pacientes pediátricos. Esta se ha estudiado en voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. En pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente con neoplasias malignas del tejido linfático hematopoyético), la administración oral de 200–300 mg dos veces al día durante 14 días mostró una absorción rápida y uniforme, así como una acumulación y farmacocinética no lineal; hallazgos similares a los observados en voluntarios sanos.

Por vía oral, el voriconazol se absorbe rápida y casi completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en una a dos horas, con una biodisponibilidad absoluta aproximada de 96 %. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas, la Cmax y el AUCt se reducen en un 34 % y 24 %, respectivamente, mientras que los cambios del pH gástrico no afectan su absorción.

Se calcula que el volumen de distribución del voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos. En general, se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58 %, mientras que las concentraciones en el LCR alcanzan aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática. En un programa de uso compasivo, las muestras de LCR de ocho pacientes mostraron concentraciones detectables de voriconazol en todos los casos.

El voriconazol se metaboliza principalmente por las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. La variabilidad interindividual es alta, y el polimorfismo genético del CYP2C19 influye significativamente en la exposición. Se estima que el 15–20 % de la población asiática son metabolizadores lentos, frente al 3–5 % en caucásicos y población negra.

En estudios en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses se ha observado que los metabolizadores lentos presentan en promedio una exposición a voriconazol (AUCt) cuatro veces superior a la de los metabolizadores rápidos homocigóticos, mientras que los metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen en promedio una exposición dos veces superior que la de los metabolizadores rápidos homocigóticos.

El metabolito principal es el N-óxido, que representa un 72 % de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Este metabolito tiene una actividad antifúngica mínima, que no contribuye a la eficacia global del voriconazol.

La eliminación es principalmente hepática, con menos del 2 % de la dosis excretada de forma inalterada en la orina. Tras la administración de dosis radiomarcadas de voriconazol, alrededor del 80 % de la radiactividad se recupera en orina después de dosis múltiples por vía intravenosa y el 83 % tras dosis múltiples por vía oral. La mayor parte de la radiactividad total (≥94 %) se excreta en las primeras 96 horas, independientemente de la vía de administración.

La farmacocinética del voriconazol es no lineal debido a la saturación metabólica: al aumentar la dosis se producen incrementos de exposición superiores a los proporcionales. Por ejemplo, pasar de 200 mg dos veces al día a 300 mg dos veces al día se traduce en una exposición 2,5 veces mayor.

La dosis oral de mantenimiento de 200 mg (100 mg si el peso es <40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 3 mg/kg, mientras que una dosis de 300 mg (150 mg si el peso es <40 kg) consigue una exposición similar a la dosis intravenosa de 4 mg/kg. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas próximas al equilibrio estacionario en las primeras 24 horas de administración. Sin dosis de carga se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del equilibrio estacionario en el día seis en la mayoría de los sujetos.

La vida media de eliminación de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente seis horas con 200 mg (por vía oral).

Debido a que la farmacocinética es no lineal, la vida media de eliminación terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Administración

El voriconazol para uso inyectable se administra vía infusión intravenosa, a pasar en una a dos horas, a una velocidad máxima de 3 mg/kg por hora, a una concentración final de 0,5 a 5 mg/mL con suero fisiológico, suero glucosado al 5 % o suero mixto. No aplicar nunca en bolo IV.

El voriconazol en presentación oral se debe darse una hora antes o una hora después de las comidas. Mantener una adecuada hidratación a menos que por indicación médica exista una restricción en la ingesta de líquidos. En el caso de la suspensión oral, la dosis administrada debe darse usando el dispensador oral aportado por el fabricante y no debe mezclarse con otras drogas ni agentes de sabor.

La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y las tabletas recubiertas no se ha investigado en la población pediátrica. La absorción de las tabletas podría ser diferente en los pacientes pediátricos que en los adultos, debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en los niños. Por tanto, en niños entre dos y <12 años se recomienda usar la suspensión oral.

La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol IV.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en neonatos

A continuación, se presentan los esquemas de dosificación del voriconazol en neonatos con infecciones fúngicas susceptibles:

- **Siguiente esquema, vía IV:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis**	Intervalo
0 a 7 días	>2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
29 a 60 días	---	8 mg/kg/dosis	12 horas

**Iniciar con una dosis de carga de 8 mg/kg cada 12 horas en el día uno. Concentraciones séricas deseadas en el valle de 2 a 5 mg/L.

Dosis en edad ≥28 días: 12 a 20 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes:

- **En infantes (>1 mes a un año) y niños con infección fúngica susceptible al voriconazol:**
  - **Vía IV:**
    - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.
    - **Dosis de mantenimiento:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
  - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV): Dosis:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
- **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años con infección fúngica susceptible al voriconazol:**
  - **Vía IV:**
    - **<50 kg:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 3 a 4 mg/kg cada 12 horas.
    - **≥50 kg:** dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 4 a 8 mg/kg cada 12 horas.

    Dosis mayores podrían requerirse si no se alcanza una adecuada concentración en el valle; monitorear las concentraciones.
  - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):**
    - **<50 kg:** 8 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima diaria: 700 mg (350 mg por dosis).
    - **≥50 kg:** dosis de carga de 200 mg cada 12 horas.
- **En adolescentes ≥15 años:**
  - **Vía IV:** dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, seguido de dosis de mantenimiento de 3 a 4 mg/kg cada 12 horas.
  - **Vía oral:** 200 mg cada 12 horas.

- **Tratamiento de la aspergilosis, infección invasiva, incluyendo infección extrapulmonar y diseminada:** la duración de la terapia debe ser de un mínimo de seis a 12 semanas o durante el período de inmunosupresión. Es importante monitorear las concentraciones en el valle en pacientes con aspergilosis invasiva.

  - **En niños de 2 a <12 años:**

    - **Vía IV:**

      - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.

      - **Dosis de mantenimiento:** 8 mg/kg cada 12 horas.

    - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).

  - **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años con infección fúngica susceptible al voriconazol:**

    - **<50 kg:**

      - **Vía IV:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.

      - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas.

    - **≥50 kg:**

      - **Vía IV:** dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas.

      - **Vía oral:** 200 a 300 mg cada 12 horas o 3 a 4 mg/kg cada 12 horas.

    - **Adolescentes ≥15 años:**

      - **Vía IV:** dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, seguida de dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas.

      - **Vía oral:** 200 a 300 mg cada 12 horas o 3 a 4 mg/kg cada 12 horas.

- **Tratamiento de candidiasis invasiva:** se considera al voriconazol como una alternativa terapéutica, ofreciendo poca ventaja como tratamiento de primera línea frente al fluconazol en la candidemia. Pasar a voriconazol oral únicamente en pacientes seleccionados, clínicamente estables, con ciertos aislados susceptibles a voriconazol (por ejemplo, *Candida krusei*) y cultivos repetidos negativos.

  - **En niños de 2 a <12 años:**

    - **Vía IV:**

      - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.

      - **Dosis de mantenimiento:** 8 mg/kg cada 12 horas.

    - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).

- **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años con infección fúngica susceptible al voriconazol:**
    - **<50 kg:**
        - **Vía IV:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.
        - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
    - **≥50 kg:**
        - **Vía IV:** dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
        - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
- **Adolescentes ≥15 años:**
    - **Vía IV:** dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
    - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

- **Candidiasis esofágica (refractaria a fluconazol):** el tratamiento debe continuar por 14 a 21 días.
    - **En niños de 2 a <12 años:**
        - **Vía IV:**
            - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.
            - **Dosis de mantenimiento:** 8 mg/kg cada 12 horas.
        - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
    - **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años:**
        - **<50 kg:**
            - **Vía IV:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.
            - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
        - **≥50 kg:**
            - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
    - **Adolescentes ≥15 años:**
        - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

- **Candidiasis intravascular (endocarditis/implante de aparatos cardíacos -como marcapasos-):** el voriconazol únicamente debe considerarse como terapia vía oral en pacientes en tratamiento con fluconazol que se encuentran clínicamente estables, con cultivos negativos siguiente a la terapia inicial.

- **En niños de 2 a <12 años:**
  - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con fluconazol):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
- **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años con infección fúngica susceptible al voriconazol:**
  - **<50 kg:**
    - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
  - **≥50 kg:**
    - **Vía oral:** 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
  - **Adolescentes ≥15 años:**
    - **Vía oral:** 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

- **Candidiasis orofaríngea (refractaria a fluconazol):** el tratamiento debe continuarse por hasta 28 días.
  - **En niños de 2 a <12 años:**
    - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
  - **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años:**
    - **<50 kg:**
      - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
    - **≥50 kg:**
      - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
  - **Adolescentes ≥15 años:**
    - **Vía oral:** 200 mg cada 12 horas.

- **Endoftalmitis con o sin vitritis (candidiasis) en aislados susceptibles a voriconazol:** además del uso sistémico, en pacientes con vitritis o con compromiso macular (con o sin vitritis) se recomienda una inyección intravítrea de voriconazol o amfotericina B deoxicolato.
  - **En niños de 2 a <12 años:**
    - **Vía IV:**
      - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.
      - **Dosis de mantenimiento:** 8 mg/kg cada 12 horas.
    - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).

- **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años:**
  - **<50 kg:**
    - **Vía IV:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.
    - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
  - **≥50 kg:**
    - **Vía IV:** dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
    - **Vía oral:** 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
  - **Adolescentes ≥15 años:**
    - **Vía IV:** dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
    - **Vía oral:** 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.
  - **Terapia intravítrea en pacientes con vitritis o con compromiso macular (con o sin vitritis):**
    - **En niños ≥2 años y adolescentes:** 100 microgramos/0,1 mL de una solución preparada en forma extemporánea con agua estéril para inyección o suero fisiológico, en uso en conjunto con el tratamiento sistémico.

- **Scedosporiosis (*Scedosporium prolificans*, *Scedosporium apiospermum* y otros), Fusariosis (*Fusarium*):**
  - **En niños de 2 a <12 años:**
    - **Vía IV:**
      - **Dosis de carga:** 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno.
      - **Dosis de mantenimiento:** 8 mg/kg cada 12 horas.
    - **Vía oral (se debe valorar su uso posterior al inicio de tratamiento con la presentación IV):** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis máxima única: 350 mg (700 mg por día).
  - **En niños ≥12 años y adolescentes ≤14 años con infección fúngica susceptible al voriconazol:**
    - **<50 kg:**
      - **Vía IV:** dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en el día uno, seguida de dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.
      - **Vía oral:** 9 mg/kg cada 12 horas. Dosis diaria máxima: 700 mg (350 mg por dosis).
    - **≥50 kg:**

- **Vía IV:** dosis de carga de 400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

- **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

- **Adolescentes ≥15 años:**

  - **Vía IV:** dosis de carga de 300 mg (4 mg/kg por dosis) cada 12 horas por dos dosis, seguida de 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

  - **Vía oral:** 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con daño renal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con daño hepático.

Precauciones

Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica >2,5 mg/dL) se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol, se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Tener precaución en pacientes que están recibiendo drogas inductoras enzimáticas del CYP450 o sustratos, como efavirenz, fenitoína, entre otros.

Contraindicación de coadministración con voriconazol por interacción
La coadministración de terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con el voriconazol está contraindicada, debido a un aumento en las concentraciones de estas drogas, lo cual puede producir una prolongación de QT y raras ocurrencias de *torsade de pointes.*
La coadministración de sirolimus con el voriconazol está contraindicada, debido a un aumento significativo en las concentraciones de sirolimus.
La coadministración de rifampicina, carbamazepina y barbitúricos de larga acción con el voriconazol está contraindicada, ya que estas drogas son capaces de disminuir las concentraciones del voriconazol en forma significativa.

Contraindicación de coadministración con voriconazol por interacción
La coadministración de dosis altas de ritonavir (400 mg cada 12 horas) con voriconazol está contraindicada, porque el ritonavir reduce las concentraciones de voriconazol en forma significativa. La coadministración de dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 horas) debe evitarse, a menos que se valore el riesgo/beneficio del uso del voriconazol.
La coadministración de rifabutina con voriconazol está contraindicada, ya que el voriconazol aumenta en forma significativa las concentraciones plasmáticas de la rifabutina; a su vez, la rifabutina reduce en forma significativa las concentraciones plasmáticas del voriconazol.
La coadministración de los alcaloides de la ergota (ergotamina y dihidroergotamina) con el voriconazol está contraindicada, debido a que el voriconazol podría aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos alcaloides, lo cual podría conllevar al ergotismo.
La coadministración de la hierba de San Juan (St. John's Wort) con el voriconazol está contraindicada, debido a que esta hierba podría disminuir las concentraciones plasmáticas del voriconazol.

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), ictericia, hipotensión, edema, dolor torácico, síndrome de dificultad respiratoria, sinusitis, cefalea, mareos, astenia, ansiedad, depresión, confusión, agitación, alucinaciones, parestesia, temblor, síntomas pseudogripales, hipoglucemia, hematuria, trastornos hemáticos (anemia, trombopenia, leucopenia y pancitopenia), insuficiencia renal aguda, hipopotasemia, alteraciones visuales (incluyendo trastornos de la percepción, visión borrosa y fotofobia), brote, prurito, fotosensibilidad, alopecia, queilitis y reacciones en el lugar de la inyección. Más raramente, alteraciones del gusto, gingivitis, glositis, dispepsia, duodenitis, estreñimiento, colecistitis, pancreatitis, hepatitis, estreñimiento, arritmias (prolongación del intervalo QT), síncope, hipercolesterolemia, reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, rubefacción), ataxia, nistagmos, diplopía, edema cerebral, hipostesia, insuficiencia de la corteza suprarrenal, artritis, blefaritis, neuritis óptica, escleritis, glositis, gingivitis, psoriasis y síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez, colitis pseudomembranosa, alteraciones del sueño, acúfenos, alteraciones auditivas, efectos extrapiramidales, hipertonía, hipotiroidismo, hipertiroidismo, lupus eritematoso discoideo, necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia retiniana y atrofia óptica.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Es importante actualizar el peso del paciente, para utilizarlo en todos los cálculos de la dosis.

- Aspergilosis invasiva, incluyendo infección diseminada y extrapulmonar.
- Candidemia en pacientes no neutropénicos y las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones diseminadas en la piel e infecciones en el abdomen, riñón, pared de la vejiga y heridas.
- Candidiasis esofágica.
- Infecciones fúngicas serias causadas por *Fusarium spp*., incluyendo *Fusarium solani*, y *Scedosporium apiospermum* (forma asexual de *Pseudallescheria boydii*) en pacientes intolerantes o refractarios a otras terapias.

Previo a la terapia deben obtenerse los especímenes para cultivos de hongos y otros estudios relevantes de laboratorio (incluyendo histopatología), para aislar e identificar un organismo causante. La terapia debe instituirse antes de contar con los resultados de esos estudios. Una vez que estén disponibles, la terapia antifúngica debe ajustarse de acuerdo con el agente patológico identificado.

La duración de la terapia debe basarse en la severidad de la enfermedad de fondo, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica del paciente.

Infección	**Dosis de carga**	**Dosis de mantenimiento**	
	Vía IV	**Vía IV**	**Vía oral (tableta o suspensión oral)**
Aspergilosis invasiva, incluyendo la infección diseminada y extrapulmonar (la duración de la terapia debe ser de un mínimo de seis a 12 semanas o durante todo el período de inmunosupresión)	6 mg/kg cada 12 horas (dos dosis), por las primeras 24 horas	4 mg/kg cada 12 horas. Debe continuarse por al menos siete días. Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la droga por la boca, utilizar la vía oral.	Dosis de mantenimiento: • <40 kg: 100 mg cada 12 horas; máximo: 300 mg/día. • ≥40 kg: 200 mg cada 12 horas; máximo: 600 mg/día. Nota: En todo caso de infección seria, valorar el uso en infusión IV. En caso de hacer ajustes por aumento de la dosis, hacerlo en incrementos de 50 mg por dosis.
Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en piel, abdomen, riñón, pared y heridas en la vejiga (la duración del tratamiento debe ser por un mínimo de 14 días después de la resolución de los síntomas o siguiente al último cultivo positivo)	400 mg (6 mg/kg por dosis) cada 12 horas (dos dosis), por las primeras 24 horas	200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg por dosis) cada 12 horas	Dosis de mantenimiento: • <40 kg: 100 mg cada 12 horas; máximo: 300 mg/día. • ≥40 kg: 200 mg cada 12 horas; máximo 600 mg/día. En caso de hacer ajustes por aumento de la dosis, hacerlo en incrementos de 50 mg por dosis. El paciente debe tratarse por al menos 14 días después de la resolución de los síntomas o tras el último cultivo positivo.
Candidiasis orofaríngea refractaria a fluconazol	----	----	200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas, por hasta 28 días.

Infección	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	
	Vía IV	**Vía IV**	**Vía oral (tableta o suspensión oral)**
Candidiasis esofágica	Alternativamente, en caso de ser refractario a fluconazol: 200 mg (3 mg/kg por dosis) cada 12 horas, por 14 a 21 días		Dosis de mantenimiento: • <40 kg: 100 mg cada 12 horas; máximo: 300 mg/día. • ≥40 kg: 200 mg cada 12 horas; máximo 600 mg/día. En caso de hacer ajustes por aumento de la dosis, hacerlo en incrementos de 50 mg por dosis. El paciente debe tratarse por un mínimo de 14 días y por al menos siete días después de la resolución de los síntomas.
Scedosporiosis y Fusariosis	6 mg/kg cada 12 horas (dos dosis), por las primeras 24 horas	4 mg/kg cada 12 horas, por más de siete días	Dosis de mantenimiento: • <40 kg: 100 mg cada 12 horas; máximo: 300 mg/día. • ≥40 kg: 200 mg cada 12 horas; máximo 600 mg/día. En caso de hacer ajustes por aumento de la dosis, hacerlo en incrementos de 50 mg por dosis.
Endolftalmiltis fúngica	6 mg/kg cada 12 horas (dos dosis), por las primeras 24 horas	3 a 4 mg/kg cada 12 horas	----
Meningitis (secundaria o contaminada; por ejemplo, *Exserohilum rostratum*) en productos con corticosteroides Consultar por recomendaciones específicas de tratamiento La duración del tratamiento es mayor o igual a tres meses, y las concentraciones séricas en el valle deben estar entre 2 y 5 µg/mL	6 mg/kg cada 12 horas	6 mg/kg cada 12 horas	Solo en infección media en pacientes con adherencia al tratamiento cuyas concentraciones en el valle/respuesta a la terapia puedan monitorearse de cerca. 6 mg/kg cada 12 horas Si el paciente no responde o tiene una enfermedad severa, considerar otro tratamiento.

Ajuste de la dosis

Si la respuesta del paciente es inadecuada:

- La dosis IV de mantenimiento podría aumentarse de 3 mg/kg IV cada 12 horas a 4 mg/kg IV cada 12 horas, dependiendo de la condición del paciente.

- La dosis oral de mantenimiento podría aumentarse de 200 mg cada 12 horas (similar a 3 mg/kg IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg IV cada 12 horas) en pacientes que pesan ≥40 kg. Los pacientes adultos que pesan menos de 40 kg deben recibir la mitad de la dosis oral de mantenimiento; por tanto, la dosis oral de mantenimiento en este grupo podría aumentarse de 100 mg cada 12 horas a 150 mg cada 12 horas.

Si el paciente es incapaz de tolerar el voriconazol:

- La dosis IV de mantenimiento podría reducirse de 4 mg/kg IV cada 12 horas a 3 mg/kg IV cada 12 horas, dependiendo de la condición del paciente.

- La dosis oral de mantenimiento podría reducirse en forma gradual en pasos de 50 mg a una dosis mínima de 200 mg cada 12 horas en pacientes que pesan ≥40 kg, o a 100 mg cada 12 horas en adultos que pesan menos de 40 kg, dependiendo de la condición del paciente.

Ajuste de dosis en pacientes que se encuentran recibiendo además tratamiento con inductores enzimáticos del CYP450

- **En tratamiento con efavirenz:**

  - **Vía oral:** aumentar la dosis oral de mantenimiento del voriconazol a 400 mg cada 12 horas y disminuir la dosis del efavirenz a 300 mg una vez al día. Al descontinuar el voriconazol, retornar a la dosis inicial de efavirenz.

- **En tratamiento con fenitoína**

  - **Vía IV:** aumentar la dosis IV de mantenimiento del voriconazol de 4 mg/kg por dosis a 5 mg/kg por dosis, cada 12 horas.

  - **Vía oral:** incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 400 mg cada 12 horas en pacientes con peso ≥40 kg y a 200 mg cada 12 horas en pacientes con peso <40 kg.

Ajuste de dosis en pacientes en tratamiento con ciclosporina

Reducir la dosis de ciclosporina a la mitad y monitorear de cerca; si se suspende el voriconazol, monitorear las concentraciones de ciclosporina y escalar la dosis de esta a valoración.

Ajuste de dosis en pacientes en tratamiento con omeprazol

Reducir la dosis de omeprazol a la mitad en pacientes con una dosis ≥40 mg por día.

Ajuste de dosis en pacientes en tratamiento con tacrolimus

Reducir la dosis de tacrolimus en una tercera parte y monitorear de cerca; si se suspende el voriconazol, monitorear las concentraciones de tacrolimus y escalar la dosis de este a valoración.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Vía oral:** la farmacocinética del voriconazol vía oral no es afectada en forma significativa en pacientes con daño renal. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis oral.

- **Vía IV:** en pacientes con daño renal de moderado a severo (depuración de creatinina <50 mL/minuto) se produce una acumulación del vehículo sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódico en la formulación inyectable del voriconazol. Por tanto, después de una dosis inicial de carga IV, debe cambiarse a voriconazol oral, a menos que una evaluación del riesgo/beneficio en el paciente justifique el uso del voriconazol IV. En estos pacientes los niveles de creatinina deben monitorearse de cerca y si se presenta un aumento, considerar el cambio a voriconazol oral.

- **Diálisis:** el voriconazol es hemodializado con una depuración de 121 mL/min, mientras que el vehículo IV que contiene al sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódico es hemodializado con una depuración de 55 mL/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas (sesión tres veces por semana) no remueve una cantidad suficiente de voriconazol para garantizar un ajuste de la dosis. Por tanto, no es necesario un ajuste en la dosis después de una sesión de hemodiálisis. Tampoco es necesario ajustar la dosis en diálisis peritoneal.

Solución oral	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Dependiente de la dosis	6 mg/kg IV cada 12 horas (2 dosis). Luego, 4 mg/kg cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	Dependiente de la dosis	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	6 mg/kg IV cada 12 horas (2 dosis). Luego, 4 mg/kg cada 12 horas
Dep cr <50	---	El vehículo ciclodextrina se acumula. Suspender su uso IV o usar presentación oral.
Hemodiálisis	---	Evitar su uso
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	Evitar su uso

Ajuste de la dosis en daño hepático

- **Child-Pugh Clase A y B:** usar la dosis estándar de carga; reducir la dosis de mantenimiento en un 50 %.

- **Child-Pugh Clase C (cirrosis hepática severa) o en pacientes con hepatitis B o C crónica:** no indicado el uso del voriconazol. Sin embargo, valorar el riesgo/beneficio.

Precauciones

Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (niveles de creatinina sérica >2,5 mg/dL) se produce acumulación del excipiente intravenoso, SBECD.

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol, se deben monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Contraindicación de coadministración con voriconazol por interacción
La coadministración de terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con el voriconazol está contraindicada, debido a un aumento en las concentraciones de estas drogas, lo cual puede producir una prolongación de QT y raras ocurrencias de *torsade de pointes.*
La coadministración de sirolimus con el voriconazol está contraindicada, debido a un aumento significativo en las concentraciones de sirolimus.
La coadministración de rifampicina, carbamazepina y barbitúricos de larga acción con el voriconazol está contraindicada, ya que estas drogas son capaces de disminuir las concentraciones del voriconazol en forma significativa.
La coadministración de dosis altas de ritonavir (400 mg cada 12 horas) con voriconazol está contraindicada, porque el ritonavir reduce las concentraciones de voriconazol en forma significativa. La coadministración de dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 horas) debe evitarse, a menos que se valore el riesgo/beneficio del uso del voriconazol.
La coadministración de rifabutina con voriconazol está contraindicada, ya que el voriconazol aumenta en forma significativa las concentraciones plasmáticas de la rifabutina; a su vez, la rifabutina reduce en forma significativa las concentraciones plasmáticas del voriconazol.
La coadministración de los alcaloides de la ergota (ergotamina y dihidroergotamina) con el voriconazol está contraindicada, debido a que el voriconazol podría aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos alcaloides, lo cual podría conllevar al ergotismo.
La coadministración de la hierba de San Juan (St. John's Wort) con el voriconazol está contraindicada, debido a que esta hierba podría disminuir las concentraciones plasmáticas del voriconazol.

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), ictericia, hipotensión, edema, dolor torácico, síndrome de dificultad respiratoria, sinusitis, cefalea, mareos, astenia, ansiedad, depresión, confusión, agitación, alucinaciones, parestesia, temblor, síntomas pseudogripales, hipoglucemia, hematuria, trastornos hemáticos (anemia, trombopenia, leucopenia y pancitopenia), insuficiencia renal aguda, hipopotasemia, alteraciones visuales (incluyendo trastornos de la percepción, visión borrosa y fotofobia), brote, prurito, fotosensibilidad, alopecia, queilitis y reacciones en el lugar de la inyección. Más raramente, alteraciones del gusto, gingivitis, glositis, dispepsia, duodenitis, estreñimiento, colecistitis, pancreatitis, hepatitis, estreñimiento, arritmias (prolongación del intervalo QT), síncope, hipercolesterolemia, reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, rubefacción), ataxia, nistagmos, diplopía, edema cerebral, hipostesia, insuficiencia de la corteza suprarrenal, artritis, blefaritis, neuritis óptica, escleritis, glositis, gingivitis, psoriasis y síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez, colitis pseudomembranosa, alteraciones del sueño, acúfenos, alteraciones auditivas, efectos extrapiramidales, hipertonía, hipotiroidismo, hipertiroidismo, lupus eritematoso discoideo, necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia retiniana y atrofia óptica.

ANTIVIRALES

Virus

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños, con diámetros que oscilan entre 20 y 300 nm. Su genoma contiene únicamente un tipo de ácido nucleico (ARN o ADN), el cual se encuentra rodeado por una cápside proteica. En muchos casos, esta cápside está envuelta por una membrana lipídica. La unidad infecciosa completa se denomina virión.

El ácido nucleico del virus contiene la información necesaria para hacer que las células infectadas del hospedador sinteticen macromoléculas con especificidad por los virus, necesarias para la generación de los descendientes de tales partículas.

Virus que contienen ADN	Descripción
Parvovirus	Miden entre 18 y 26 nm. Su genoma es ADN monocatenario, lineal, con un tamaño de 5 kb. Su replicación ocurre solo en las células con división activa. El parvovirus B19, perteneciente al género *Erythrovirus*, es el principal patógeno humano de esta familia. Se replica en células eritroides inmaduras y puede ocasionar eritema infeccioso (un exantema común en la infancia), síndrome de poliartralgias – artritis en adultos sanos, crisis aplásica en pacientes con trastornos hemolíticos, anemia crónica en pacientes con inmunodepresión y muerte fetal. Por otro lado, los bocavirus humanos (del género *Bocavirus*) se han detectado en niños con neumopatías agudas y también en muestras de heces, pero no se ha corroborado su participación en la patogenia de dichos cuadros patológicos.
Anellovirus	Son viriones icosaédricos pequeños (de aproximadamente 30 nm de diámetro), sin envoltura. El genoma viral incluye ADN de 2 a 4 kb de tamaño, dispuesto en sentido negativo, circular, ADN monocatenario. Estos incluyen los virus torque teno (TTV), distribuidos a nivel global en la población humana. En la actualidad no se ha corroborado un vínculo específico con enfermedades.
Poliomavirus (virus del polioma)	Son virus pequeños (45 nm de diámetro), termoestables, resistentes a solubilización, con un genoma de ADN bicatenario circular de 5 kb de tamaño. Algunos poliomavirus poseen capacidad oncogénica en ciertos hospedadores. En general, presentan un ciclo de crecimiento lento, estimulan la síntesis de ADN de la célula y muestran replicación dentro del núcleo. Los poliomavirus más conocidos de seres humanos son: el virus JC, agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva; el virus BK, vinculado con nefropatía en receptores de trasplantes; y el poliomavirus de Merkel, responsable de la mayoría de los carcinomas de células de Merkel.

Virus que contienen ADN	Descripción
Papilomavirus (virus del papiloma)	Son similares a los poliomavirus en algunos aspectos, pero tienen un tamaño de 55 a 60 nm de diámetro y un genoma de 8 kb. Describe las lesiones verrugosas producidas por las infecciones. Algunos tipos de virus del papiloma humano son agentes causales de cáncer genital en la población.
Adenovirus	Son virus sin envoltura, de 70 a 90 nm de diámetro, con una simetría icosaédrica y con protuberancias filiformes que sobresalen de los capsómeros y facilitan su fijación al huésped. Su genoma es ADN bicatenario lineal, de 26 a 48 kb. Los perfiles complejos de empalme generan múltiples mARN. Al menos 57 tipos infectan a los seres humanos, en particular en las membranas mucosas, y algunos de estos persisten en el tejido linfoide. En general, los adenovirus se replican en el núcleo y pueden producir enfermedades en los aparatos respiratorio, digestivo (gastroenteritis) y urinario, así como en el ojo (conjuntivitis).
Hepadnavirus	Son virus pequeños, de 40 a 48 nm de diámetro, con envoltura. Su genoma es ADN circular parcialmente bicatenario, con un tamaño aproximado de 3,2 kb. La replicación comprende la reparación de las regiones monocatenarias del ADN, la transcripción del ARN y la transcripción inversa del ARN para elaborar ADN genómico. Los hepadnavirus, como el virus de la hepatitis B, originan hepatitis aguda y crónica. Las infecciones persistentes conllevan un alto riesgo de desarrollar cáncer de hígado.
Herpes virus (Virus del herpes)	Tienen un diámetro de 150 a 200 nm. Su genoma es ADN bicatenario lineal, de 120 a 240 kb. Las infecciones latentes pueden perdurar toda la vida del hospedador, por lo general en las células ganglionares o linfoblastoides. Los virus herpéticos de seres humanos incluyen los tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) del virus de herpes simple (lesiones de boca y genitales), el virus de varicela zóster (varicela y herpes zóster), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa y asociado a neoplasias en seres humanos), los virus herpes humanos 6 y 7 (linfotrópicos) y el virus herpes humano 8 (asociado al sarcoma de Kaposi). La varicela es una enfermedad leve, muy contagiosa, que afecta sobre todo a niños. Se caracteriza por un exantema vesicular generalizado de la piel y las mucosas. La enfermedad puede ser grave en los adultos y en los niños inmunodeprimidos. El herpes zóster, por otro lado, es una enfermedad incapacitante esporádica, que afecta a adultos o individuos inmunodeprimidos y que se caracteriza por un exantema de distribución limitada a la piel inervada por un solo ganglio sensorial. Las lesiones son similares a las de la varicela. Las dos enfermedades son causadas por el mismo virus.

Virus que contienen ADN	Descripción
Poxvirus	Son partículas grandes, de forma rectangular u ovoide, que miden de 220 a 450 nm de largo x 140 a 260 nm de ancho x 140 a 260 nm de espesor. Su genoma es lineal, con extremos covalentemente cerrados, ADN bicatenario y un tamaño de 130 a 375 kb. Cada partícula de poxvirus contiene alrededor de 100 proteínas, muchas de ellas con actividad enzimática, como la ARN polimerasa dependiente de ADN. La replicación ocurre de manera íntegra en el citoplasma de la célula. En general, los poxvirus tienden a causar lesiones cutáneas y algunos son patógenos para el ser humano (viruela, virus vaccinia, molusco contagioso).
Picornavirus (grupos de enterovirus y rinovirus)	Son virus pequeños, de 28 a 30 nm de diámetro. Su genoma es ARN monocatenario de sentido positivo (capaz de actuar como el mARN) y tiene un tamaño de 7,2 a 8,4 kb. Los grupos que infectan a seres humanos son los enterovirus (poliovirus, coxsackievirus, virus ECHO y rinovirus -más de 100 serotipos que causan resfriado común-) y los hepatovirus (hepatitis A).
Astrovirus	Son virus pequeños, sin envoltura, de 28 a 30 nm de diámetro. Las partículas tienen una forma característica de estrella en su superficie. Su genoma es mARN lineal, de sentido positivo y monocatenario, con un tamaño de 6,8 a 7,0 kb. Estos virus pueden vincularse con gastroenteritis en seres humanos.
Calicivirus	Son virus pequeños, de 27 a 40 nm de diámetro. Su genoma es ARN monocatenario de sentido positivo, con un tamaño de 7,3 a 8,3 kb, y el virión carece de envoltura. En seres humanos se encuentran los norovirus, como el virus Norwalk, que provocan gastroenteritis aguda epidémica.
Hepevirus	Tienen un diámetro de 32 a 34 nm. Su genoma es ARN monocatenario de sentido positivo, con un tamaño de 7,2 kb. Este grupo incluye el virus de la hepatitis E, que infecta a los seres humanos.
Picobirnavirus	Son partículas sin envoltura, con un diámetro de 35 a 40 nm. Su genoma es ARN bicatenario segmentado en dos fragmentos lineales, con un tamaño total aproximado de 4 kb.
Reovirus	Tienen un diámetro de 60 a 80 nm. Su genoma es ARN bicatenario lineal, segmentado (10 a 12 segmentos), con un tamaño total de 18 a 30 kb. Los segmentos individuales de ARN varían en tamaño de 200 a 3.000 pares de bases. La replicación ocurre en el citoplasma. Dentro de este grupo se encuentran los rotavirus, que causan gastroenteritis.
Arbovirus y virus transportados por roedores	Son grupos ecológicos (no constituyen una familia viral) de partículas con propiedades físicas y químicas diversas.

Virus que contienen ADN	Descripción
	Los arbovirus infectan a seres humanos, mamíferos, aves y reptiles, y utilizan como vectores a mosquitos y garrapatas. Las enfermedades en seres humanos incluyen dengue, fiebre amarilla, fiebre del Nilo Occidental y encefalitis viral. Los virus transportados por roedores infectan principalmente a los seres humanos, y entre las enfermedades que provocan destacan las infecciones por hantavirus y la fiebre de Lassa. Ambos grupos ecológicos incluyen virus pertenecientes a diversas familias, como Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae.
Togavirus (Togaviridae)	Es una familia de virus que afecta a humanos y a animales, y está integrada por los géneros *Alphavirus* (arbovirus) y *Rubivirus* (rubéola). Su genoma es ARN monocatenario de sentido positivo, con un tamaño de 9,7 a 11,8 kb. El virión con envoltura mide entre 65 y 70 nm de diámetro. El virus de la rubéola no utiliza artrópodos como vectores.
Flavivirus	Son virus con envoltura, de 40 a 60 nm de diámetro. Su genoma es ARN de sentido positivo monocatenario, con un tamaño de 9,5 a 12 kb. Este grupo de arbovirus incluye patógenos humanos como el virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue, transmitidos principalmente por mosquitos. En el huésped se replican en células como macrófagos y células dendríticas. Cabe mencionar que el virus de la hepatitis C, que también pertenece a la familia Flaviviridae, no utiliza artrópodos como vector.
Arenavirus	Son virus pleomorfos, con envoltura, de 60 a 300 nm de diámetro. Su genoma *es* ARN monocatenario de sentido negativo, segmentado en dos fragmentos circulares (L y S), con regiones de doble sentido (ambisense), y un tamaño total de 10 a 14 kb. La replicación ocurre en el citoplasma, con el ensamblaje a través de gemación en la membrana citoplásmica. Todos los arenavirus patógenos para los seres humanos causan infecciones crónicas en roedores. El virus de la fiebre Lassa, endémico en África, es un ejemplo.
Coronavirus	Son partículas con envoltura, de 120 a 160 nm de diámetro. Su genoma es ARN monocatenario de sentido positivo, no segmentado, con un tamaño de 27 a 32 kb. Tienen proyecciones superficiales en forma de espigas que, al microscopio electrónico, similan una corona solar. En la mayoría de los seres humanos, los coronavirus producen una enfermedad respiratoria aguda leve (“resfriados”), aunque los nuevos coronavirus causan síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Los torovirus, que originan gastroenteritis, pertenecen a un género distinto dentro de la misma familia (Coronaviridae).

Virus que contienen ADN	Descripción
	El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es un tipo de coronavirus, causante de la enfermedad COVID-19, llamada inicialmente 2019-nCoV (en inglés 2019-novel coronavirus). Fue descubierto y aislado por primera vez en Wuhan, China, luego de provocar la pandemia por coronavirus a finales del 2019. Su origen parece ser zoonótico, es decir, que pasó de un huésped animal a uno humano.
Retrovirus	Son partículas esféricas con envoltura, de 80 a 110 nm de diámetro. Su genoma contiene dos copias de ARN monocatenario de sentido positivo y lineal. Cada monómero de ARN tiene un tamaño de 7 a 11 kb. La replicación es muy singular: el virión contiene la enzima transcriptasa inversa, que produce una copia de ADN a partir del genoma de ARN. Este ADN adquiere forma circular y se integra en el ADN cromosómico del hospedador. El virus se replica a partir de un provirus integrado a la copia del ADN. El hospedador sufre infección crónica. Los retrovirus incluyen al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
Ortomixovirus	Son virus con envoltura, con un diámetro de 80 a 120 nm. Su genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, lineal y segmentado, con un tamaño de 10 a 13,6 kb. Los segmentos varían de 890 a 2.350 nucleótidos cada uno. Dentro de la familia *Orthomyxoviridae* están los virus de la influenza A, B y C, que infectan a los seres humanos.
Bunyavirus	Son partículas esféricas o pleomorfas, con envoltura, de 80 a 120 nm de diámetro. Su genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, trisegmentado (L, M y S), con un tamaño general de 11 a 19 kb. La replicación ocurre en el citoplasma. La mayoría de los bunyavirus se transmite a vertebrados por medio de los artrópodos (arbovirus). Los hantavirus, en cambio, no utilizan artrópodos como vectores, sino que causan infección persistente en roedores y se transmiten a humanos por inhalación de aerosoles de excretas contaminadas. Estos virus pueden producir fiebre hemorrágica y nefropatía, así como síndrome pulmonar grave.
Bornavirus	Son virus esféricos, de 70 a 130 nm de diámetro. Su genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, lineal, no segmentado, con un tamaño de 8,5 a 10,5 kb. A diferencia de otros virus de ARN negativo, su replicación ocurre en el núcleo del hospedador. El virus de la enfermedad de Borna es neurotrópico en animales y se ha propuesto una posible vinculación con trastornos neuropsiquiátricos en seres humanos; sin embargo, esta relación sigue siendo objeto de debate científico.

Virus que contienen ADN	Descripción
Rabdovirus	Son viriones con envoltura, en forma de bala, de aproximadamente 75 x 180 nm. El genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, lineal, no segmentado, con un tamaño de 11 a 15 kb. La replicación ocurre en el citoplasma. Dentro de esta familia se encuentra el virus de la rabia.
Paramyxovirus	Las partículas son pleomorfas y tienen un tamaño de 150 a 300 nm. Su genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, lineal y no segmentado, con un tamaño de 16 a 20 kb. Entre los virus que producen infección en seres humanos se incluyen los de la parotiditis, los de la parainfluenza el sarampión y el virus sincitial respiratorio. Estos virus tienen una gama estrecha de hospedadores.
Filovirus	Son virus pleomorfos, con envoltura, que pueden tener un aspecto muy largo y filiforme. Miden aproximadamente 80 nm de ancho y casi 1.000 nm de longitud. Su genoma es ARN monocatenario de sentido negativo, lineal, con un tamaño de 18 a 19 kb. Los virus del ébola y Marburg causan fiebre hemorrágica grave en África. Debido a su alta peligrosidad, estos virus requieren medidas de contención enérgicas (nivel 4 de bioseguridad) para su manipulación.

Virus de la hepatitis				
Virus	**Familia (género)**	**Genoma**	**Transmisión**	**Enfermedad crónica (Oncogén)**
Hepatitis A	Picornaviridae (Hepatovirus)	ARN monocatenario	Heces-oral	No (No)
Hepatitis B	Hepadnaviridae (Orthohepadnavirus)	ADN bicatenario	Parenteral Sexual	Mayor probabilidad (Sí)
Hepatitis C	Flaviridae (Hepacivirus)	ARN monocatenario	Parenteral	Mayor probabilidad (Sí)
Hepatitis D	Deltavirus	ARN monocatenario	Parenteral	Mayor probabilidad (¿?)

Virus de la hepatitis				
Virus	**Familia (género)**	**Genoma**	**Transmisión**	**Enfermedad crónica (Oncogén)**
Hepatitis E	Hepeviridae (Hepevirus)	ARN monocatenario	Heces-oral	No (No)

Priones

Otros agentes infecciosos, distintos a los virus, son los priones, partículas compuestas únicamente de proteínas sin ácido nucleico detectable, caracterizadas por ser fuertemente resistentes a la inactivación por calor, formaldehído y luz UV, métodos que suelen inactivar a los virus.

La proteína infectante del prion muestra plegamiento erróneo y cambia la conformación de la proteína nativa del prion codificada por un solo gen celular (localizado en brazo corto del cromosoma 20).

Las enfermedades por priones, denominadas encefalopatías espongiformes transmisibles, incluyen la encefalopatía espongiforme ovina, la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas), el kuru y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos.

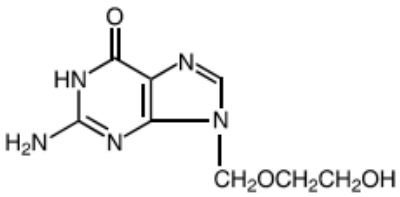
Aciclovir

Aciclovir 200 mg/5 mL. Suspensión oral. Envase con 120 mL o 150 mL. La suspensión con sabor agradable. Contiene preservantes.

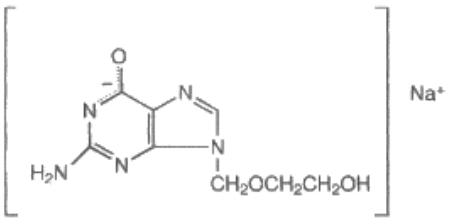
Aciclovir 400 mg. Tableta recubierta o cápsula.

Aciclovir base 250 mg (como sal sódica). Polvo liofilizado. Inyectable. Frasco ampolla.

Aciclovir



Aciclovir sódico



Mecanismo de acción

El aciclovir es un análogo sintético de nucleósido de purina, con una actividad inhibitoria *in vitro* e *in vivo* contra los tipos de virus de herpes simple (HSV-1) y (HSV-2) y el virus de la varicela zoster. La actividad inhibitoria *in vivo* del aciclovir es altamente selectiva, gracias a su afinidad por la enzima timidina quinasa codificada por el virus de la varicela zoster y el virus de herpes simple. Esta enzima viral convierte al aciclovir en un análogo nucleótido, es decir, en monofosfato de aciclovir. El monofosfato es convertido a difosfato por la guanilato quinasa celular y luego en trifosfato por un número de enzimas celulares.

In vitro, el trifosfato de aciclovir detiene la replicación del ADN del herpes viral. Esto es efectuado en tres vías: 1) inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral, 2) incorporación dentro de la terminación de crecimiento de la cadena del ADN viral, y 3) desactivación de la polimerasa ADN viral. La actividad antiviral mayor del aciclovir contra el virus del herpes simple comparada a la del virus del herpes zoster se debe a su mayor eficiencia de fosforilación por la timidina quinasa viral.

Embarazo: categoría B.

El aciclovir debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Lactancia materna

Las concentraciones de aciclovir han sido documentadas en la leche materna de dos mujeres tras la administración oral del aciclovir y en un rango de 0,6 a 4,1 veces los niveles plasmáticos correspondientes. Estas concentraciones pudieran potencialmente exponer al infante siendo amamantado a una dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg por día.

El aciclovir debe administrarse a la madre en periodo de lactancia con precaución y únicamente cuando esté indicado.

Farmacocinética

El aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino.

Su biodisponibilidad oral promedio es de 10 a 20 % y disminuye con un aumento de la dosis.

La media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario (Cssmáx) posterior a la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1 µM (0,7 µg/ml), mientras que los niveles plasmáticos mínimos (Cssmín) fueron de 1,8 µM (0,4 µg/ml).

Tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas los niveles de Cssmáx fueron de 5,3 µM (1,2 µg/ml) y 8 µM (1,8 µg/ml), respectivamente, mientras que los niveles de Cssmin fueron de 2,7 µM (0,6 µg/ml) y 4 µM (0,9 µg/ml), respectivamente.

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (Cssmáx) tras una perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7 µM (5,1 µg/ml), 43,6 µM (9,8 µg/ml), 92 µM (20,7 µg/ml) y 105 µM (23,6 µg/ml). Los niveles correspondientes mínimos (Cssmín) siete horas más tarde fueron de 2,2 µM (0,5 µg/ml), 3,1µM (0,7 µg/ml), 10,2 µM (2,3 µg/ml) y 8,8 µM (2,0 µg/ml), respectivamente.

En niños mayores de un año se observaron niveles promedio de Cssmáx y Cssmín similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m^2 se sustituyó por 5 mg/kg y cuando una dosis de 500 mg/m^2 se sustituyó por 10 mg/kg.

En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada ocho horas, la Cssmáx fue de 61,2μM (13,8 μg/ml) y la Cssmín de 10,1 μM (2,3 μg/ml).

Otro grupo de neonatos tratados con 15 mg/kg cada ocho horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una Cmáx de 83,5 μM (18,8 μg/ml) y una Cmín de 14,1 μM (3,2 μg/ml).

La vida media de eliminación plasmática general reportada fue de 2,5 a 3,3 horas.

Concentraciones pico y en el valle en estado estacionario (SS)			
Parámetro	**200 mg**	**400 mg**	**800 mg**
Cmáx ss	0,83 mcg/mL	1,21 mcg/m	1,61 mcg/mL
Cvalless	0,46 mcg/mL	0,63 mcg/mL	0,83 mcg/mL

Los alimentos no afectan la absorción del aciclovir; por lo tanto, las tabletas y suspensiones se pueden administrar con o sin alimentos.

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 50 % de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33 %), por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

En adultos la vida media plasmática final del aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de alrededor de 2,9 horas. La mayor parte del fármaco se excreta inalterado por vía renal.

En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados durante una hora mediante perfusión intravenosa cada ocho horas, la vida media plasmática final fue de 3,8 horas.

La depuración renal del aciclovir es notablemente superior a la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular, además de la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco.

La 9-carboximetoxi-metilguanina es el único metabolito significativo de aciclovir y representa alrededor del 10-15 % de la dosis excretada en la orina.

Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g de probenecid, la vida media final y el área bajo la curva de concentración plasmática aumenta en un 18 % y en un 40 %, respectivamente

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida final fue de 19,5 horas. La media de la vida media de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60 % durante la diálisis.

La depuración corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con la disminución en la depuración de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético del aciclovir o la zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

Administración

El aciclovir sódico se administra vía infusión IV lenta, a pasar al menos en una hora. La droga no debe aplicarse vía infusión IV rápida (menos de 10 minutos) ni vía IV directa. Tampoco debe ser administrado vía IM o subcutánea.

El polvo para inyección que contiene 500 mg de aciclovir sódico se reconstituye con 10 mL de agua estéril para inyección, obteniéndose una concentración final de 50 mg/mL.

La dosis apropiada de la solución reconstituida debe ser extraída del frasco ampolla y diluida con 50 a 125 mL de una solución compatible para infusión IV; las concentraciones de la infusión no deben exceder de 7 mg/mL. Antes de retirarse la dosis de aciclovir sódico del frasco ampolla que contiene la solución reconstituida, debe agitarse vigorosamente, con el fin de asegurarse una disolución completa de la droga.

En pacientes con restricción de líquidos, la dosis apropiada de la solución reconstituida puede ser diluida en una relación de una parte de solución reconstituida de aciclovir a nueve partes de la solución para infusión IV; sin embargo, debido al riesgo de efectos adversos (como flebitis), las concentraciones de la infusión no deben exceder de 7 mg/mL.

En general, concentraciones superiores a 7 mg/mL, como concentraciones de 10 mg/mL, podrían producir flebitis o inflamación en el sitio de la infusión, en caso de presentarse una extravasación inadvertida.

Las soluciones diluidas de aciclovir aplicadas en infusión IV lenta deben ser pasadas en un período mayor o igual a una hora (estas soluciones no deben pasarse en períodos menores a una hora, por el riesgo de efectos adversos renales). Es importante mantener una adecuada hidratación del paciente, chequear por flebitis y rotar los sitios de infusión.

En las presentaciones orales, los alimentos no parecen afectar la absorción oral del aciclovir, por lo que el antiviral podría darse con o sin alimentos.

Instrucciones para dilución de la solución reconstituida en solución de cloruro de sodio 0,9 % p/v

Dosis de aciclovir sódico (a partir de una solución reconstituida que contiene 25 mg/mL)	Volumen solución de cloruro de sodio 0,9 % p/v	Concentración final (no superar los 7 mg/mL)
Dosis entre 250 y 500 mg	Diluir en 100 mL	2,5 a 5 mg/mL
Dosis entre 500 mg y 1 g	Diluir en 250 mL	2 a 4 mg/mL

Se prefiere diluir a concentraciones que no sobrepasen los 5 mg/mL con una solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Agitar bien la mezcla para asegurarse una mezcla homogénea.

En el caso de neonatos e infantes (>1 mes a un año):

Diluir a una concentración máxima de aciclovir sódico de 5 mg/mL. Por ejemplo, 100 mg de aciclovir sódico en 20 mL de solución para infusión IV, es decir:

$$25 \text{ mg/mL} \times 4 \text{ mL} = 5 \text{ mg/mL} \times \text{volumen final para infusión IV}$$

$$\text{Volumen final para infusión IV} = 20 \text{ mL}$$

Indicaciones y dosis en pediatría

A continuación, se dan los siguientes esquemas de dosificación del aciclovir en neonatos con infecciones por el virus de herpes simple susceptibles:

Sitio de la infección	Duración del tratamiento
Infección diseminada y del SNC	Al menos 21 días
Infección en las membranas mucosas y piel	14 días

- **Esquema vía IV de acuerdo con el peso y la edad:**
  - **Neonato pesa <1 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤14 días:** 20 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 15 a 28 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
  - **Neonato pesa entre 1 y 2 kg:**
    - **Edad posnatal (EPN) ≤7 días:** 20 mg/kg cada 12 horas.
    - **Edad posnatal (EPN) 8 a 28 días:** 20 mg/kg cada ocho horas.
  - **Neonato pesa >2 kg:** 20 mg/kg cada ocho horas.
- **Siguiente esquema, vía IV:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis*	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	≤2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
0 a 7 días	>2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
8 a 28 días	>2 kg	20 mg/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días	---	20 mg/kg/dosis	8 horas

* En tratamiento de enfermedad aguda.

- **Siguiente esquema, vía oral:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis*	Intervalo
8 a 28 días	≤2 kg	300 m^2/kg/dosis	8 horas

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis*	Intervalo
8 a 28 días	>2 kg	300 m^2/kg/dosis	8 horas
29 a 60 días		300 m^2/kg/dosis	8 horas

*Tratamiento supresor siguiente a la enfermedad aguda

- **Siguiente esquema, vía IV en neonatos a pretérmino y término:**

  - **Tratamiento:**

Edad premenstrual	Dosis	Intervalo
<30 semanas	20 mg/kg/dosis	12 horas
30 a <36 semanas	20 mg/kg/dosis	8 horas
36 a 41 semanas	20 mg/kg/dosis	6 a cada 8 horas

- **Siguiente esquema en neonatos al nacer hasta un mes de edad, vía IV:**

  - **Edad postconcepción <35 semanas:** 20 mg/kg cada 12 horas, por 14 a 21 días. Luego, continuar el aciclovir por vía oral a la dosis de 300 mg/m^2 cada ocho horas.

  - **Edad postconcepción ≥35 semanas:** 20 mg/kg cada ocho horas, por 14 a 21 días. Luego, continuar el aciclovir por vía oral a la dosis de 300 mg/m^2 cada ocho horas.

- **Tratamiento de la varicela, vía IV:** 10 a 15 mg/kg cada ocho horas, por 5 a 10 días. Continuar por ≥48 horas después de que las últimas nuevas lesiones han aparecido.

Dosis en edad ≥28 días, vía IV:

- **Herpes simple neonatal:** 60 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
- **Encefalitis del virus del herpes simple, en >3 meses:** 30 a 45 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
- **En varicela en inmunocomprometidos:**
  - <1 año: 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.
  - >1 año: 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas, o 1.500 mg/m^2 por día divididos cada ocho horas.
- **En virus del herpes simple en inmunocomprometidos:** 30 mg/kg por día, divididos cada ocho horas.

Indicaciones y dosis en infantes y niños con infección susceptible al aciclovir

Los pacientes obesos deben ser dosificados usando el peso corporal ideal. Las dosis IV >15 mg/kg o 500 mg/m^2 podrían asociarse con un aumento en el riesgo de nefrotoxicidad; es importante mantener un monitoreo de la función renal.
La dosis máxima oral de aciclovir en niños es de 80 mg/kg por día.

- **Tratamiento de encefalitis por el virus de herpes simple:**
  - **Infantes >1 mes a tres meses de edad, vía IV:** 20 mg/kg cada ocho horas, por 14 a 21 días.
  - **Infantes >3 meses y niños hasta <12 años, vía IV:** 15 a 20 mg/kg cada ocho horas, por 14 a 21 días.
- **Tratamiento del virus de herpes simple en pacientes inmunocomprometidos:**
  - **Infantes >1 mes a 12 meses de edad, vía IV:** 250 mg/m^2 o 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 14 días.
  - **Niños >1 año hasta 12 años:**
    - **Vía IV:** 250 mg/m^2 o 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 14 días.
    - **Vía oral:** 1.000 mg por día, divididos tres o cinco veces al día, por siete a 14 días. Dosis máxima diaria: 80 mg/kg por día.
- **Tratamiento del herpes zoster:**
  - **Infantes (>1 mes a un año), vía IV:** 10 mg/kg o 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 10 días.
  - **Niños, vía IV:** 10 mg/kg o 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 10 días.
- **Tratamiento de la varicela en niños ≥2 años:**
  - **Vía IV:** 10 mg/kg o 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 10 días.
  - **Vía oral:** 20 mg/kg cuatro veces al día, por cinco días (empezar el tratamiento lo más temprano posible por signos/síntomas). Dosis máxima diaria: 3.200 mg.
- **Tratamiento del virus de herpes zóster y varicela en pacientes inmunocomprometidos:**
  - **Infantes >1 mes a 12 meses de edad:**
    - **Vía IV:** 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 10 días.
    - **Vía oral:** 20 mg/kg cada seis horas, por siete a 10 días. Dosis máxima diaria: 80 mg/kg por día u 800 mg cada seis horas.
  - **Niños >1 año hasta 12 años:**

- **Vía IV:** 500 mg/m^2 cada ocho horas, por siete a 10 días.
- **Vía oral:** 20 mg/kg cada seis horas, por siete a 10 días. Dosis máxima diaria: 80 mg/kg por día u 800 mg cada seis horas.

Fórmula para el cálculo del área de superficie corporal (ASC)

$$\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}}$$

$$(\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg))}}{3.600}}$$

Ajuste de dosis en daño renal

- **En neonatos:**
  - **Vía IV:**
    - **Creatinina sérica de 0,8 a 1,1 mg/dL:** administrar 20 mg/kg por dosis, cada 12 horas.
    - **Creatinina sérica de 1,2 a 1,5 mg/dL:** administrar 20 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
    - **Creatinina sérica >1,5 mg/dL:** administrar 10 mg/kg por dosis, cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
    - **Depuración de creatinina de 25 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis normal cada 12 horas.
    - **Depuración de creatinina 10 a 25 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis normal cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina: 0 a 10 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas.
- **En infantes (>1 mes a un año) y niños:**
  - **Vía IV:**
    - **Depuración de creatinina >50 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
    - **Depuración de creatinina 25 a 50 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis normal cada 12 horas.
    - **Depuración de creatinina 10 a 25 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar la dosis normal cada 24 horas.
    - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m^2:** administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas.
    - **Hemodiálisis intermitente:** es dializable (reducción de un 60 % siguiente a una sesión de seis horas). Administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas. Administrar después de la diálisis en los días de diálisis. En tres sesiones completas por semana.
    - **Diálisis peritoneal:** administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas (no se requieren dosis suplementarias).
- **En niños >12 meses de edad:**

- **Vía oral:**

Depuración de creatinina	Dosis ajustada
>25 mL/minuto/1,73 m^2	No se requiere un ajuste de la dosis.
10 a 25 mL/minuto/1,73 m^2	200 mg cada 4 horas O 400 mg cada 12 horas
<10 mL/minuto/1,73 m^2	Administrar 800 mg cada 8 horas
CL_{cr} <10 mL/minuto	Administrar 800 mg cada 12 horas

  - **En hemodiálisis intermitente, vía oral:** es dializable (reducción de un 60 % siguiente a una sesión de seis horas). Administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas. Administrar después de la diálisis en los días de diálisis. En tres sesiones completas por semana.

  - **Diálisis peritoneal:** administrar el 50 % de la dosis normal cada 24 horas (no se requieren dosis suplementarias).

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Los pacientes obesos deben ser dosificados usando el peso corporal ideal. Cuando se requiere tomar cinco veces al día el aciclovir oral, tomarlo cada cuatro horas, por lo menos mientras se esté despierto.

En general, se recomienda el siguiente esquema de dosis vía oral:

***Empezar la primera dosis a las 6 a.m., la segunda dosis a las 10 a.m., la tercera dosis a las 2 p.m., la cuarta dosis a las 6 p.m. y la última dosis a las 10 p.m. (considerando un intervalo entre cada dosis de cuatro horas).

- **Infección con el virus de herpes simple genital (VHS):**

  - **Vía IV, paciente inmunocompetente:**

    - **Episodio inicial severo:** 5 mg/kg por dosis cada ocho horas, por cinco a siete días, o 5 a 10 mg/kg por dosis cada ocho horas, por dos a siete días. Seguir con la terapia oral para completar al menos 10 días de terapia.

  - **Vía oral, paciente inmunocompetente:**

    - **Episodio inicial:** 200 mg cada cuatro horas mientras esté despierto (cinco veces por día), por 10 días, o 400 mg tres veces por día, por siete a 10 días.

- **Recurrencia:** 200 mg cada cuatro horas mientras esté despierto (cinco veces al día), por cinco días (empezar la primera dosis a las 6 a.m., la segunda dosis a las 10 a.m., la tercera dosis a las 2 p.m., la cuarta dosis a las 6 p.m., y la última dosis a las 10 p.m., considerando un intervalo entre cada dosis de cuatro horas). Es importante iniciar el tratamiento lo más pronto que se pueda tras la aparición de los signos de la enfermedad.

  Alternativamente, se recomiendan los siguientes regímenes: 400 mg tres veces al día, por cinco días; u 800 mg dos veces al día, por cinco días; u 800 mg tres veces al día, por dos días.

- **Supresión crónica:** 400 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día o cada cuatro horas mientras esté despierto (cinco veces por día; empezar la primera dosis a las 6 a.m., la segunda dosis a las 10 a.m., la tercera dosis a las 2 p.m., la cuarta dosis a las 6 p.m., y la última dosis a las 10 p.m., considerando un intervalo entre cada dosis de cuatro horas), por hasta 12 meses, seguido de una reevaluación.

- **Herpes zóster (HZ) (shingles):**

  - **Vía oral, paciente inmunocompetente:** 800 mg cada cuatro horas mientras esté despierto (cinco veces por día; empezar la primera dosis a las 6 a.m., la segunda dosis a las 10 a.m., la tercera dosis a las 2 p.m., la cuarta dosis a las 6 p.m., y la última dosis a las 10 p.m., considerando un intervalo entre cada dosis de cuatro horas), por siete a 10 días.

  - **Vía IV, paciente inmunocomprometido:** 10 mg/kg por dosis o 500 mg/m^2 por dosis cada ocho horas, por siete a 10 días.

- **Encefalitis por el VHS:**

  - **Vía IV:** 10 mg/kg por dosis cada ocho horas, por 10 días. Además, se ha reportado a la dosis de 10 mg/kg por dosis cada ocho horas, por 14 a 21 días.

- **Herpes simple mucocutáneo:**

  - **Vía IV, paciente inmunocomprometido:** 5 mg/kg por dosis cada ocho horas, por siete a 14 días.

  - **Vía oral, paciente inmunocomprometido:** 400 mg cinco veces al día, por siete días.

- **Herpes simple orolabial:**

  - **Episódico/recurrente:** 200 a 400 mg cinco veces al día, por cinco días.

  - **Supresión crónica:** 400 mg dos veces al día (ha sido evaluado clínicamente hasta por un año).

- **Varicela zóster:** empezar el tratamiento dentro de las primeras 24 horas del inicio del brote.

  - **Vía oral, >40 kg (paciente inmunocompetente):** 800 mg cuatro veces al día, por cinco días.

  - **Vía IV (paciente inmunocomprometido):** 20 mg/kg/dosis cada ocho horas, por siete días. En el paciente positivo al VIH se recomienda a la dosis de 10 a 15 mg/kg por dosis cada ocho horas, por siete a 10 días.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Vía oral:**

  - **Depuración de creatinina de 10 a 25 mL/minuto/1,73 m^2:**

- **Régimen de dosis normal de 800 mg cada cuatro horas (cinco veces al día):** administrar 800 mg cada ocho horas

- **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m²:**

  - **Régimen de dosis normal de 200 mg cada cuatro horas (cinco veces al día) o 400 mg cada 12 horas:** administrar 200 mg cada 12 horas.

  - **Régimen de dosis normal de 800 mg cada cuatro horas (cinco veces al día):** administrar 800 mg cada 12 horas.

- **Vía IV:**

  - **Depuración de creatinina de 25 a 50 mL/minuto/1,73 m²:** administrar la dosis recomendada cada 12 horas.
  - **Depuración de creatinina de 10 a 25 mL/minuto/1,73 m²:** administrar la dosis recomendada cada 24 horas.
  - **Depuración de creatinina <10 mL/minuto/1,73 m²:** administrar el 50 % de la dosis recomendada cada 24 horas.

- **Hemodiálisis intermitente (administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis, asumiendo tres veces por semana):** es dializable (60 % de reducción siguiente a una sesión de seis horas).

  - **Vía IV:** 2,5 a 5 mg/kg cada 24 horas.

- **Diálisis peritoneal:** administrar el 50 % de la dosis normal una vez al día; no se requieren dosis suplementarias.

		Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Vía IV	2,5 a 3,5 horas	5 a 12,5 mg/kg cada 8 horas
	Vía oral	2,5 a 3,5 horas	800 mg cada 4 horas (5 veces por día)
Enfermedad renal terminal	Vía IV	20 horas	---
	Vía oral	20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	Vía IV	---	5 a 12,5 mg/kg cada 8 horas
	Vía oral	---	800 mg cada 4 horas (5 veces por día)
Depuración de creatinina (Dep cr) 10 a 50	Vía IV	---	5 a 12,5 mg/kg cada 12 o cada 24 horas
	Vía oral	---	---

		Vida media	Dosis convencional
Depuración de creatinina (Dep cr) >25	Vía IV	---	800 mg cada 4 horas (5 veces por día)
	Vía oral	---	800 mg cada 8 horas (3 veces por día)
Dep cr 10 a 25	Vía IV	---	2,5 a 6,25 mg/kg cada 24 horas
	Vía oral	---	800 mg cada 12 horas (2 veces por día)
Dep cr <10	Vía IV	---	2,5 a 6,25 mg/kg cada 24 horas (dar dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
	Vía oral	---	800 mg cada 12 horas (dar dosis después de la diálisis en el día de la diálisis)
Hemodiálisis	Vía IV	---	2,5 a 6,25 mg/kg cada 24 horas
	Vía oral	---	800 mg cada 12 horas
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	Vía IV	---	5 a 12,5 mg/kg cada 8 horas
	Vía oral	---	800 mg cada 4 horas (5 veces por día)

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis ni por vía oral ni IV; sin embargo, se debe usar con precaución en disfunción hepática severa.

Dosis en paciente obeso

Dosificar usando el peso corporal ideal.

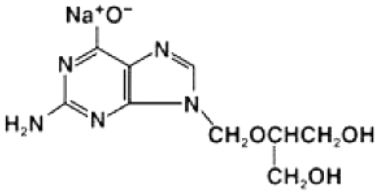
Ganciclovir

Ganciclovir base 500 mg (como ganciclovir sódico). Polvo liofilizado para inyección. Inyectable. Frasco ampolla. Con diluente. El diluente es agua estéril para inyección. No contiene preservante.

Cada 500 mg de ganciclovir contienen 46 mg (2 mEq) de sodio.

La solución reconstituida tiene un pH de aproximadamente 9,0 a 11 y una concentración de 50 mg/mL cuando se reconstituye con 10 mL de agua estéril para inyección calidad USP.

Ganciclovir sódico



Mecanismo de acción

El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

Los estudios clínicos se han limitado a evaluar la eficacia en pacientes con infección por CMV y HSV. En las células infectadas por CMV, la proteína quinasa viral UL97 fosforila primero al ganciclovir a monofosfato de ganciclovir. Posteriormente, es fosforilado por varias quinasas celulares, dando lugar a trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que esto ocurre en células infectadas por HSV y por CMV, con vidas medias de 18 horas y de 6 a 24 horas, respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular.

Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, la fosforilación del ganciclovir ocurre preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virustática del ganciclovir se ejerce mediante la inhibición de la síntesis del ADN viral, a través de dos mecanismos principales:

1. Inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN polimerasa.
2. Incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación del ADN vírico.

La actividad antivírica *in vitro*, medida como CI_{50} del ganciclovir frente al CMV, oscila en el intervalo de 0,08 µM (0,02 µg/mL) a 14 µM (3,57 µg/mL).

Embarazo: categoría C.

En estudios animales, el ganciclovir ha causado toxicidad materna y fetal, mortalidad embrionaria-fetal y teratogenicidad a dosis equivalentes al doble de la dosis humana recomendada. Aun cuando se ha demostrado transferencia placentaria del ganciclovir en experimentos *ex vivo* con placenta humana y en al menos un reporte de caso en una mujer embarazada, no hay datos adecuados en humanos que estén disponibles para establecer si el ganciclovir sódico representa un riesgo en el embarazo. En general, se estima que el riesgo de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo clínicamente reconocido es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Debido a la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ganciclovir y hasta al menos 30 días después de finalizado este. A los pacientes varones, por su parte, se les debe aconsejar que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento con ganciclovir y hasta al menos 90 días después de finalizado este, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no está en riesgo de embarazo.

Lactancia materna

No se dispone de datos sobre la presencia del ganciclovir en la leche materna, efectos en el infante siendo amamantado o efectos en la producción de leche. Por tanto, no se aconseja la lactancia materna durante el tratamiento con ganciclovir, debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias en los lactantes.

Farmacocinética

En pacientes adultos con trasplante hepático la exposición sistémica (AUC0-∞) notificada tras una perfusión IV de ganciclovir 5 mg/kg durante una hora fue, en promedio, de 50,6 µg·h/mL (CV 40 %). En esta población la concentración plasmática máxima (Cmax) promedio fue de 12,2 µg/mL (CV 24 %).

El volumen de distribución del ganciclovir intravenoso se correlaciona con el peso corporal. Los valores del volumen de distribución en equilibrio oscilan entre 0,54 y 0,87 L/kg.

En concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 µg/mL, la unión a proteínas plasmáticas es baja (1-2 %)

El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo, alcanzando concentraciones de hasta 24-67 % de la concentración plasmática.

No se metaboliza de manera significativa.

La principal vía de eliminación es la renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa de ganciclovir inalterado. En pacientes con función renal normal, más del 90 % de la dosis de ganciclovir intravenoso administrado se recupera inalterada en orina en 24 horas. En estos pacientes, la vida media osciló entre 2,73 ± 1,29 y 3,98 ± 1,78 horas. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación es mayor. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vida media de eliminación se incrementa hasta 10 veces, lo cual debe considerarse para ajustes en las dosis.

Cuando se administra por vía intravenosa, el ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1,6 a 5,0 mg/kg.

La depuración corporal total de ganciclovir está correlacionada linealmente con la depuración de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, las depuraciones sistémicas medias fueron de 2,1, 1 y 0,3 mL/min/kg, respectivamente.

La hemodiálisis disminuye las concentraciones plasmáticas del ganciclovir alrededor del 50 % tras la administración intravenosa durante una sesión de hemodiálisis de cuatro horas.

Durante la hemodiálisis intermitente, la depuración de ganciclovir varió entre 42 y 92 mL/min, con una vida media intradialítica de 3,3 a 4,5 horas y una eliminación del 50–63 % en una sola sesión de diálisis. En diálisis continua, la depuración de ganciclovir fue menor (4,0 a 29,6 mL/min), pero resultó en una mayor eliminación del ganciclovir durante el intervalo de dosificación.

Administración

El ganciclovir sódico se administra vía infusión IV lenta. Este no debe administrarse vía infusión IV rápida o por inyección IV directa, ya que se podrían alcanzar concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas. El ganciclovir también se administra vía un implante intravítreo, para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus.

Debido al pH alto de las soluciones reconstituidas y diluidas del ganciclovir sódico (aproximadamente de 9 a 11), debe evitarse la inyección IM o subcutánea de la droga, por cuanto se podría presentar una irritación tisular severa.

Por infusión IV intermitente, la dosis apropiada de la solución reconstituida debe extraerse del frasco ampolla y diluirse en 50 a 250 mL (usualmente 100 mL) de suero glucosado al 5 % o suero fisiológico. Para usar en pacientes con restricción de líquidos, la dosis apropiada de la solución reconstituida puede diluirse a una concentración que no exceda de 10 mg/mL. No se recomienda el uso de soluciones más concentradas.

Las soluciones de ganciclovir sódico se administran vía infusión IV lenta sobre una hora, vía una vena central o vena grande periférica, a una velocidad constante de administración. Para soluciones altamente concentradas (por ejemplo, 5 a 10 mg/mL), se recomienda el uso de un artefacto de infusión controlado (como una bomba).

Debido al pH alto de las soluciones de ganciclovir sódico, se recomienda para infusión IV el uso de venas con un flujo sanguíneo adecuado, para permitir una dilución rápida y una mejor distribución de la droga, lo cual podría minimizar el riesgo de flebitis.

Cuando se utiliza un catéter venoso central para la infusión IV, algunos clínicos aconsejan que este sea “tunelizado” dentro del tejido subcutáneo, para minimizar el riesgo de una infección asociada a dicho dispositivo, particularmente si se anticipa una terapia prolongada.

Puesto que el ganciclovir se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos, se debe tener precaución al momento de su manipulación.

La terapia intravítrea debe usarse en conjunto con terapia sistémica en pacientes con una enfermedad inmediata que amenace la visión. El ganciclovir puede ser inyectado dentro del ojo para alcanzar niveles altos de la droga. Se han usado varios esquemas de dosificación con el ganciclovir por vía intravítrea:

- 2 a 2,5 mg en 0,5 mL semanalmente, por dos o tres inyecciones.
- Dos dosis semanales durante tres semanas como pauta de inducción, continuando con una pauta de mantenimiento de una inyección semanal.

Los efectos adversos relacionados a las inyecciones intraoculares incluyen endoftalmitis, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

Si la terapia sistémica se comienza durante las primeras 24 horas de la inyección intravítrea inicial, probablemente no se requieran inyecciones subsiguientes. Las inyecciones pueden ser suspendidas tan pronto se resuelva la opacidad de la retina, independientemente de las dosis que se han dado.

La administración intravítrea debe ser realizada por un oftalmólogo con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas, en condiciones asépticas. El sitio recomendado de inyección es el cuadrante inferotemporal, evitando dirigir el fármaco hacia la mácula, con aplicación en el vítreo medio y con el bisel de la aguja orientado hacia arriba. El volumen a administrar es de 0,1 mL (cargar 0,5 mL en jeringas de 1 mL, por la necesidad de purga).

Esta fórmula magistral tiene una validez de 10 días desde su elaboración conservada en refrigeración (4 a 8 ºC) y de seis meses en congelador (-20 ºC). No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase ni tampoco si la solución contiene partículas, precipitados o se ha oscurecido.

Cantidad y unidad de lote patrón 0,5 mL:

Composición:

Ganciclovir sódico 0,01 g
Agua para inyección 0,2 mL
Suero fisiológico c.s.p. 0,5 mL

Indicaciones y dosis en pediatría

Es necesaria una monitorización frecuente del conteo de neutrófilos y plaquetas durante la terapia de inducción y mantenimiento con ganciclovir. Aun cuando no se ha establecido una dosis óptima, podría requerirse un ajuste o una interrupción del ganciclovir en caso de presentarse alteraciones hematológicas. El tratamiento con ganciclovir debe suspenderse si el conteo absoluto de neutrófilos disminuye a menos de 500/mm^3 o si el conteo de plaquetas disminuye a menos de 25.000/mm^3; no reiniciar el tratamiento hasta que exista evidencia de una recuperación de la médula ósea.

El ganciclovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo a pacientes con SIDA. Además, está indicado en la prevención del CMV en pacientes sometidos a trasplante con riesgo de enfermedad por este virus.

Dosis en neonatos

A continuación, se presentan los esquemas de dosificación del ganciclovir en neonatos con infección por citomegalovirus susceptible.

- **Siguiente esquema, vía IV:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	6 mg/kg/dosis	12 horas
29 a 60 días	---	6 mg/kg/dosis	12 horas

En citomegalovirus congénito (enfermedad del SNC, sintomático): 6 mg/kg cada 12 horas, por seis semanas. La duración del tratamiento podría extenderse por más de seis semanas, dependiendo de la situación clínica del paciente.

Indicaciones y dosis en infantes y niños con infección susceptible al ganciclovir

Vía IV

- **Tratamiento de la infección del SNC por citomegalovirus en infantes y niños:** 5 mg/kg cada 12 horas, hasta mejoría de los síntomas, seguido de supresión crónica.

- **Tratamiento de enfermedad diseminada y retinitis por citomegalovirus:**

- **Terapia de inducción, infantes ≥3 meses de edad y niños:** 5 mg/kg cada 12 horas, por 14 a 21 días. La dosis podría aumentarse a 7,5 mg/kg cada 12 horas.

- **Terapia de mantenimiento, infantes ≥3 meses de edad y niños:** 5 mg/kg una vez al día, por cinco a siete días por semana.

- **Prevención de la infección por citomegalovirus en niños receptores de trasplante:** iniciar a la dosis de 5 mg/kg cada 12 horas, por una a dos semanas, seguida de una dosis de 5 mg/kg una vez al día, por siete días por semana, o de 6 mg/kg una vez al día, por cinco días por semana, por 100 días.

- **Otras infecciones por citomegalovirus en niños:** iniciar a la dosis de 5 mg/kg cada 12 horas, por 14 a 21 días. Continuar con una terapia de mantenimiento a la dosis de 5 mg/kg una vez al día, por siete días por semana, o 6 mg/kg una vez al día, por cinco días por semana.

- **Varicela zóster, necrosis de la retina progresiva más externa en infantes y niños:** 5 mg/kg cada 12 horas, más ganciclovir intravítreo.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría. Sin embargo, se debe tener precaución.

Los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de toxicidad (sobre todo toxicidad hematológica), por lo que se requiere una reducción de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría.

Indicaciones y dosis en el adulto (incluidos los adolescentes) y en el adulto mayor

Es necesaria una monitorización frecuente del conteo de neutrófilos y plaquetas durante la terapia de inducción y mantenimiento con ganciclovir. Aun cuando no se ha establecido una dosis óptima, podría requerirse un ajuste o una interrupción del ganciclovir en caso de presentarse alteraciones hematológicas. El tratamiento con ganciclovir debe suspenderse si el conteo absoluto de neutrófilos disminuye a menos de 500/mm^3 o si el conteo de plaquetas disminuye a menos de 25.000/mm^3; no reiniciar el tratamiento hasta que exista evidencia de una recuperación de la médula ósea.

El ganciclovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo a pacientes con SIDA. Además, está indicado en la prevención del CMV en pacientes sometidos a trasplante con riesgo de enfermedad por este virus.

- **Tratamiento de retinitis por CMV en pacientes con función renal normal:**

  - **Infusión IV lenta:**

    - **Tratamiento de inducción:** la dosis inicial recomendada en pacientes con función renal normal es de 5 mg/kg (en infusión IV a una velocidad constante de una hora) cada 12 horas, por 14 a 21 días.

    - **Tratamiento de mantenimiento:** luego del tratamiento de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada es de 5 mg/kg (en infusión IV a una velocidad constante de una hora) una vez al día, por siete días (una semana), o 6 mg/kg una vez al día, cinco días por semana.

      En los pacientes que experimentan una progresión de la retinitis por CMV mientras reciben el tratamiento de mantenimiento con ganciclovir, se recomienda dar un tratamiento de reinducción.

- **En la prevención secundaria de CMV en pacientes en trasplante con función renal normal:**

  - **Infusión IV lenta:** la dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg (en infusión IV a una velocidad constante de una hora) cada 12 horas, por siete a 14 días, seguida por 5 mg/kg (en infusión IV a una velocidad constante de una hora) una vez al día, por siete días (una semana), o 6 mg/kg una vez al día, cinco días por semana.

    La duración del tratamiento con ganciclovir en pacientes trasplantados depende de la duración y del grado de inmunosupresión. Podría prolongarse 100 a 120 días postrasplante.

- **Varicela zóster:**

  - **Necrosis retiniana externa progresiva en pacientes infectados o expuestos al VIH:**

    - **Vía IV:** 5 mg/kg/dosis cada 12 horas, más ganciclovir intravítreo.

Ajuste de dosis en daño renal

Depuración de creatinina	Dosis de inducción de ganciclovir	Intervalos de dosis	Dosis de mantenimiento de ganciclovir	Intervalo de dosis
≥70 mL/min	5,0 mg/kg	12 horas	5,0 mg/kg	24 horas
50-69 mL/min	2,5 mg/kg	12 horas	2,5 mg/kg	24 horas
25-49 mL/min	2,5 mg/kg	24 horas	1,25 mg/kg	24 horas
10-24 mL/min	1,25 mg/kg	24 horas	0,625 mg/kg	24 horas
<10 mL/min	1,25 mg/kg	Tres veces por semana, siguiente a la hemodiálisis o diálisis peritoneal	0,625 mg/kg	Tres veces por semana, siguiente a la hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis intermitente, administrar después de la hemodiálisis en los días de diálisis. La dosis de inducción es de 1,25 mg/kg cada 48 horas a cada 72 horas. La dosis de mantenimiento es de 0,625 mg/kg cada 48 horas a cada 72 horas. El ganciclovir debe darse lo más pronto posible después de completarse la sesión de hemodiálisis, ya que esta tiende a reducir los niveles plasmáticos del medicamento en aproximadamente un 50 %.

La depuración de creatinina puede calcularse a partir de la creatinina sérica usando las siguientes fórmulas:

Depuración de creatinina en hombre = $\frac{(140 - \text{edad (años)}) \times (\text{peso (kg)})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$

Depuración de creatinina en mujer = 0,85 x depuración de creatinina en hombre

Alertas

La toxicidad clínica del ganciclovir incluye granulocitopenia, trombocitopenia y anemia. Estudios en animales reportan que el ganciclovir fue carcinógeno, teratógeno y produjo espermatogénesis.

El ganciclovir está indicado solamente en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos y para la prevención de CMV en pacientes en trasplante con riesgo por CMV.

El ganciclovir no se debe utilizar en el tratamiento de CMV que no sea retinitis ni en pacientes inmunocomprometidos.

- **Reducción de la dosis**

En pacientes con daño renal se requieren reducciones de dosis para el ganciclovir. También se deben considerar reducciones de dosis en aquellos pacientes con neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. En pacientes con neutropenia severa (conteo absoluto de neutrófilos (CAN) <500 cél/µL) o trombocitopenia severa (plaquetas <25.000/µL) no debe administrarse el ganciclovir.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

- Toxicidad hematológica: granulocitopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia.
- Daño a la fertilidad: con base en datos animales y datos limitados en humanos, el ganciclovir podría causar una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en hombres y supresión de la fertilidad en mujeres.
- Toxicidad fetal: con base en datos animales, el ganciclovir tiene el potencial de causar defectos al nacer en humanos.
- Mutagénesis y carcinogénesis: con base en datos en animales, el ganciclovir tiene el potencial de causar cáncer en humanos.

De tal forma, el ganciclovir se considera potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Por ello, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizado este. Asimismo, se debe advertir a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y hasta al menos 90 días después de finalizado este, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedar embarazada.

El uso de ganciclovir requiere precaución extrema, especialmente en la población pediátrica, debido al potencial carcinogénico a largo plazo y a la toxicidad reproductiva. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios del tratamiento en cada caso, los cuales deben ser claramente superiores a los riesgos.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Por lo tanto, el ganciclovir no se debe administrar de forma concomitante con imipenem-cilastatina, a menos que los beneficios potenciales sobrepasen los riesgos potenciales.

Tanto la zidovudina como el ganciclovir son capaces de causar neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica cuando se administran estas drogas concomitantemente. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas.

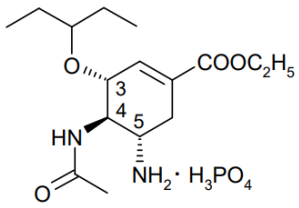
Los pacientes tratados con ganciclovir y didanosina o junto con medicamentos con efecto mielosupresor conocido o medicamentos que afecten la función renal, deben vigilarse estrechamente ante la posible aparición de toxicidad acumulada. Esto incluye agentes antiinfecciosos (como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B y trimetoprima/sulfametoxazol), inmunosupresores (como ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetilo), agentes antineoplásicos (como vincristina, vinblastina, doxorrubicina e hidroxiurea), así como nucleósidos (incluidas la zidovudina, la estavudina y la didanosina) y análogos de nucleótidos (incluidos el tenofovir y el adefovir). Por tanto, el uso concomitante de todos estos fármacos con ganciclovir debe considerarse solo cuando los beneficios potenciales superen claramente los riesgos.

Oseltamivir

Oseltamivir base 75 mg (como fosfato de oseltamivir). Cápsula.

Oseltamivir 360 mg (como fosfato de oseltamivir). Polvo para suspensión oral. Envase.

El polvo para suspensión oral se reconstituye con 55 mL de agua, dando un volumen final de 60 mL de suspensión oral (6 mg/mL). El polvo contiene además los siguientes excipientes: citrato monosódico, sacarina sódica, benzoato de sodio, sorbitol, dióxido de titanio, saborizante con sabor agradable y goma de xantana.



Mecanismo de acción

El fosfato de oseltamivir es una prodroga etil éster, que tras un proceso de hidrólisis se convierte en la forma activa del oseltamivir: el carboxilato de oseltamivir, un inhibidor de neuraminidasa influenza (NAI), que afecta la liberación de partículas virales.

De tal forma, el fosfato de oseltamivir es una prodroga del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, unas glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, así como para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

El carboxilato de oseltamivir inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B, lo que se traduce en bloqueo de la infección y la replicación del virus influenza. El oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo* en modelos animales de infección gripal, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día.

Por otro lado, se demostró la actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos. Los valores de CI50 de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente oscilaron entre 0,1 nM y 1,3 nM, mientras que en las de la influenza B el valor fue de 2,6 nM. En otros estudios publicados se han observado valores superiores de CI50 para el virus influenza B, con una mediana de hasta 8,5 nM.

Estudios *in vitro* han demostrado que ni el oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos ni tampoco son inhibidores de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Embarazo: categoría C.

La infección por el virus de la influenza durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales. Algunos estudios han sugerido una posible relación con malformaciones congénitas graves, incluyendo defectos cardíacos congénitos.

El uso del oseltamivir durante el embarazo puede considerarse si es necesario, tras evaluar la información disponible sobre seguridad y beneficio, incluyendo datos en mujeres embarazadas y la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante.

Lactancia materna

En ratas lactantes se ha demostrado la excreción de oseltamivir y de su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) en la leche. En humanos, la información disponible sobre su excreción en la leche materna y la exposición en niños lactantes cuyas madres recibieron tratamiento es muy limitada. Los escasos datos disponibles han mostrado que oseltamivir y el metabolito activo estaban presentes en la leche materna; sin embargo, los niveles eran bajos, lo que se traduciría en una dosis subterapéutica para el lactante.

Teniendo en cuenta lo anterior, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer en periodo de lactancia, se podría valorar la administración de oseltamivir cuando existan beneficios potenciales claros para las madres en periodo de lactancia.

Farmacocinética

El oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal tras la administración oral de fosfato de oseltamivir (prodroga), que se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir), principalmente por acción de las esterasas hepáticas.

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina en su mayoría (>90 %) luego de su conversión en carboxilato de oseltamivir, el cual no sufre más metabolismo y se excreta por vía urinaria.

Al menos el 75 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo, mientras que la exposición a la prodroga representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas de ambos compuestos son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de alimentos.

Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito disminuyen con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas.

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio del carboxilato de oseltamivir es de alrededor de 23 litros, volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Debido a que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, el metabolito se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión del carboxilato de oseltamivir a las proteínas plasmáticas es baja (3 %, aproximadamente).

El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. La depuración renal (18,8 L/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 L/h), lo que indica que además de la filtración glomerular ocurre secreción tubular. Menos del 20 % de la dosis oral marcada radiactivamente se elimina en las heces.

Administración

Las cápsulas o la suspensión oral de oseltamivir pueden tomarse con o sin alimentos; sin embargo, la tolerabilidad podría aumentarse si se toma con alimentos.

El contenido de las cápsulas podría verterse en una bebida azucarada.

Si no se dispone de la presentación en polvo para suspensión oral, se puede hacer una preparación extemporánea a partir de las cápsulas, siguiendo las siguientes instrucciones:

- Previamente determine el número total de dosis en relación con el número de pacientes para un tratamiento de 5 o 10 días.
- Usar como vehículo jarabe simple o sirope.
- Determinar el número de cápsulas y la cantidad de agua y el jarabe simple necesarios para obtener el volumen total de la suspensión oral preparada (6 mg/mL) para un tratamiento completo:

Volumen total de suspensión oral preparada	37,5 mL	75 mL	100 mL	125 mL	150 mL
Número de cápsulas de oseltamivir 75 mg (miligramos totales)	3 (225 mg)	6 (450 mg)	8 (600 mg)	10 (750 mg)	12 (900 mg)
Cantidad de agua	2,5 mL	5 mL	7 mL	8 mL	10 mL
Volumen de jarabe simple	34,5 mL	69 mL	91 mL	115 mL	137 mL

- Colocar la cantidad especificada de agua dentro de un envase de PET (polietilentereftalato) o envase de vidrio. La reconstitución en otros tipos de envases no se recomienda, debido a que no se tienen datos de estabilidad con otros tipos de envases.
- Separar en forma cuidadosa las dos mitades de la cápsula y colocar el contenido del número de cápsulas requeridas dentro del envase correspondiente.
- Mover en forma suave la suspensión, con el fin de asegurar que se moje el polvo por al menos dos minutos.
- En forma lenta, agregar la cantidad especificada del jarabe simple en el envase.
- Cerrar el envase y agitar bien por 30 segundos, para que se disuelva completamente la droga activa y asegurar una distribución homogénea del fosfato de oseltamivir disuelto en la suspensión resultante. La droga activa se disuelve por completo en los vehículos agregados; sin embargo, se forma la suspensión debido a la presencia de los ingredientes inertes en el polvo contenido en las cápsulas.
- Pegar una etiqueta en el envase que indique: “Agítese bien antes de usar”.
- El sobrante que queda en el envase debe ser descartado.
- Almacenar la suspensión oral en refrigeración (2 a 8 °C), donde se mantiene estable por cinco días. Alternativamente, puede conservarse a 25 °C, donde también es estable por cinco días.

Preparación de oseltamivir 6 mg/mL en suspensión

Peso corporal	Volumen total por paciente (curso total de tratamiento)	Número de cápsulas de oseltamivir 75 mg con base al volumen total por paciente	Volumen requerido de agua	Volumen requerido de vehículo (jarabe simple)	Dosis de tratamiento (con base al peso) usando la suspensión de 6 mg/mL
≤15 kg	75 mL	6	5 mL	69 mL	5 mL (30 mg) dos veces al día por 5 días
16 a 23 kg	100 mL	8	7 mL	91 mL	7,5 mL (45 mg) dos veces al día por 5 días
24 a 40 kg	125 mL	10	8 mL	115 mL	10 mL (60 mg) dos veces al día por 5 días
≥41 kg	150 mL	12	10 mL	137 mL	12,5 mL (75 mg) dos veces al día por 5 días

Indicaciones y dosis en pediatría

> El oseltamivir no es un sustituto de la vacuna de la gripe.
>
> El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas al uso del oseltamivir en ambos casos, se debe considerar la información disponible sobre las características de los virus circulantes, los patrones de susceptibilidad de los medicamentos de la gripe en cada temporada y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

Idealmente, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas; no obstante, empezarlo después de ese periodo podría ayudar a disminuir la mortalidad o la duración de la enfermedad.

Comenzar el tratamiento lo más pronto posible en pacientes hospitalizados con sospecha/confirmación de influenza.

La duración usual del tratamiento es de cinco días. En pacientes hospitalizados podrían requerirse cursos de tratamiento por más de 10 días.

- **Tratamiento de la influenza A y B en neonatos, vía oral:**

  Esquema:

  - **En neonatos prematuros o pretérmino:**
    - **Edad gestacional de 24 a 37 semanas:** 1 mg/kg por dosis dos veces al día (cada 12 horas). La duración no está determinada.

- **En neonatos a término.**
  - **Edad posnatal de 0 a <14 días:** 3 mg/kg por dosis una vez al día, por cinco días.
  - **Edad posnatal de ≥14 a 28 días:** 3 mg/kg por dosis dos veces al día, por cinco días.

Esquema:

- **En neonato a pretérmino <38 semanas de edad posmenstrual:** 1 mg cada 12 horas.
- **En neonato a pretérmino de 38 a 40 semanas de edad posmenstrual:** 3 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
- **Pretérmino >40 semanas de edad posmenstrual y a término desde nacimiento hasta ocho meses:** 6 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.
- **9 a 11 meses de edad:** 3,5 mg/kg por dosis, dos veces al día.

- **Tratamiento de la influenza A y B, vía oral:**
  - **En infantes:**
    - **Con base al peso:**
      - **Recomendaciones del CDC (independiente del estado de VIH):** 3 mg/kg por dosis, dos veces al día, por cinco días.
    - **Con base a dosis fija (en caso de no tener disponible el peso):**
      - **<3 meses de edad:** 12 mg dos veces al día, por cinco días.
      - **3 a 5 meses de edad:** 20 mg dos veces al día, por cinco días.
      - **6 a 11 meses de edad:** 25 mg dos veces al día, por cinco días.
  - **En niños en edad >12 a 23 meses de edad:**
    - **≤15 kg de peso:** 30 mg dos veces al día, por cinco días.
    - **>15 a 23 kg de peso:** 45 mg dos veces al día, por cinco días.
    - **>23 kg de peso:** 60 mg dos veces al día, por cinco días.
  - **En niños ≥2 a 12 años y adolescentes:**
    - **≤15 kg de peso:** 30 mg dos veces al día, por cinco días.
    - **>15 a 23 kg de peso:** 45 mg dos veces al día, por cinco días.
    - **>23 a 40 kg de peso:** 60 mg dos veces al día, por cinco días.
    - **>40 kg de peso:** 75 mg dos veces al día, por cinco días.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En niños >1 año:**
  - **Hemodiálisis intermitente:**
    - **Depuración de creatinina ≤10 mL/minuto:**
      - **≤15 kg de peso:** 7,5 mg después de cada sesión de hemodiálisis.
      - **>15 a ≤23 kg de peso:** 10 mg después de cada sesión de hemodiálisis.
      - **>23 a ≤40 kg de peso:** 15 mg después de cada sesión de hemodiálisis.
      - **>40 kg de peso:** 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis.

Ajuste de la dosis en daño hepático

- Daño de leve a moderado (Child-Pugh ≤9): no se requiere un ajuste de la dosis.
- Daño severo: no se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la influenza A o B, vía oral:** 75 mg dos veces al día. Se inicia dentro de las 48 horas de haber comenzado los síntomas. La duración usual es de cinco días. Sin embargo, la duración óptima es incierta en un escenario de una influenza severa o complicada.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina >60 mL/minuto:** no se requiere un ajuste en la dosis.
- **Depuración de creatinina >30 a 60 mL/minuto:** 30 mg dos veces al día.
- **Depuración de creatinina >10 a 30 mL/minuto:** 30 mg día de por medio.
- **Hemodiálisis intermitente:**
  - **Depuración de creatinina ≤10 mL/minuto:** en el tratamiento, 30 mg inmediatamente y luego, 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis, por cinco días. Se asumen tres sesiones de hemodiálisis en el período de cinco días.
- **Diálisis peritoneal ambulatoria continua:** en el tratamiento, 30 mg inmediatamente como una dosis única (que provee una duración de cinco días).

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	Carboxilato 6 a 10 horas	75 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	Carboxilato >20 horas	---
Depuración de creatinina (Dep cr) >60	---	75 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr 31 a 60	---	30 mg vía oral cada 12 horas
Dep cr 10 a 30	---	30 mg vía oral cada 24 horas

	Vida media	Dosis convencional
Dep cr <10	---	No se recomienda
Hemodiálisis	---	30 mg después de cada diálisis No se recomienda su uso en los días de no diálisis
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	30 mg después del intercambio

Dosis en daño hepático

- **Daño de leve a moderado:** no se requiere un ajuste en la dosis.
- **Daño severo:** no se reporta un ajuste en la dosis.

Palivizumab

Palivizumab 100 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla. No contiene preservantes.

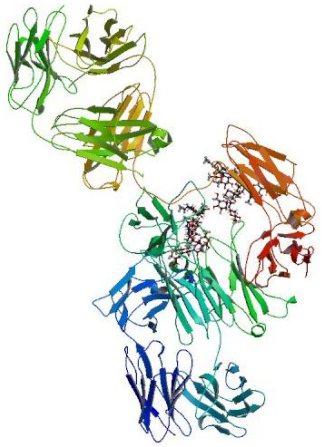
Palivizumab 100 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 1 mL. No contiene preservantes.

Cada mililitro contiene:

Palivizumab (anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado)	100 mg
Excipientes	
Histidina	3,90 mg
Glicina	0,12 mg
Agua para inyección	c.s.p. 1 mL

La solución inyectable tiene un pH de 6,0.

Estructura proteica



Fuente: Drugbank online. *Palivizumab*. Edmonton, Alberta: University of Alberta. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/protein_structures/full/DB00110.png?1266600383

Mecanismo de acción

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1κ), producido mediante tecnología de ADN recombinante. Está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95 %) y murino (5 %), y se dirige contra un epítopo del sitio antigénico A de la proteína de fusión (F) del virus respiratorio sincitial (VRS). Su acción consiste en neutralizar al virus e inhibir la actividad de fusión en los subtipos A y B del VRS, evitando así la formación de sincicios y la adherencia al epitelio respiratorio una vez que el virus ha infectado al huésped.

Se ha demostrado que concentraciones séricas de palivizumab alrededor de 30 µg/mL reducen en un 99 % la replicación pulmonar del VRS en el modelo de la rata cañera o rata del algodón (*Sigmodon hispidus*).

Farmacocinética

El palivizumab posee una buena absorción después de la administración por vía intramuscular en recién nacidos pretérmino, alcanzando concentraciones que superan los 40 µg/mL dentro de los dos días posteriores a la dosis única administrada de 15 mg/kg, y ese pico se mantiene de cinco a siete días después de la dosis.

Las concentraciones séricas de palivizumab después de los 30 días posteriores a la administración de la primera dosis (concentraciones mínimas) promediaron 37 a 49, 57 a 69, 68 a 70, 70 a 72 y 73 µg/mL después de la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta dosis, respectivamente.

En pacientes con diagnósticos de cardiopatía congénita, las concentraciones mínimas fueron de 55,5 y 90,8 µg/mL después de la primera y la cuarta dosis.

La vida media de eliminación del palivizumab en promedio es de 19 a 27 días en pacientes pediátricos de 24 meses de edad y menores, incluidos los pacientes de seis meses y menos, así como los prematuros de menos de 35 semanas de gestación.

En la formulación liofilizada de palivizumab, en los ensayos realizados en adultos voluntarios, el perfil farmacocinético fue similar al de un anticuerpo IgG_1 humano, con respecto al volumen de distribución (media 57 mL/kg) y a la vida media de eliminación (media 18 días). En ensayos clínicos de prevención en una población de prematuros y niños con displasia broncopulmonar, la vida media de palivizumab fue de 20 días.

Administración

El palivizumab se administra vía intramuscular en el lado anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe ser usado en forma rutinaria como un sitio de aplicación, debido al riesgo de daño del nervio ciático.

$$\text{La dosis (volumen de la solución en mL)/mes} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 15\ \text{mg/kg}}{100\ \text{mg/mL}}$$

Los volúmenes mayores a 1 mL deben darse en dosis divididas.

Descartar la porción no usada.

No volver a reintroducir la aguja en el frasco ampolla.

No reusar la jeringa.

No agitar vigorosamente el frasco ampolla.

No diluir el producto.

Indicaciones y dosis

- **Prevención de enfermedad seria del tracto respiratorio inferior causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes pediátricos:**

  - Con una historia de nacimiento prematuro (≤35 semanas de edad gestacional) y que son ≤6 meses de edad al inicio de la estación del VRS.

  - Con displasia broncopulmonar que requirió tratamiento médico dentro de los seis meses previos y que son ≤24 meses de edad al inicio de la época del VRS.

  - Con enfermedad cardíaca congénita significativa hemodinámicamente y que son ≤24 meses de edad al inicio de la estación del VSR.

    - **Dosis vía intramuscular en neonatos, infantes y niños:** 15 mg/kg por mes.

      La primera dosis debe administrarse previo al inicio de la estación del VRS, mientras que las dosis remanentes deben administrarse mensualmente durante dicha estación.

      Los niños que desarrollan la infección del VRS deben continuar recibiendo las dosis mensuales a lo largo de toda la estación.

      Los niveles séricos de palivizumab se reducen después del baipás cardiopulmonar. Por tanto, los niños con baipás cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de palivizumab tan pronto como sea posible después del procedimiento (aunque no haya transcurrido un mes desde la dosis anterior).

      Se recomienda un máximo de cinco dosis por estación del VRS.

      Los neonatos hospitalizados que califican para profilaxis deben recibir la primera dosis 48 a 72 horas antes de darse la salida o tan pronto después de la salida del hospital.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

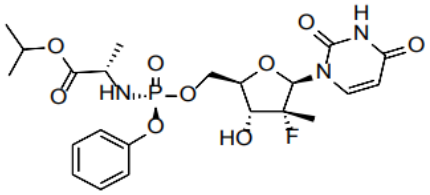
Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

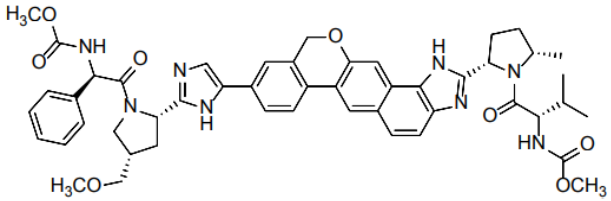
Sofosbuvir y velpatasvir

Sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg. Tableta recubierta. Entre los excipientes contiene crospovidona formando una matriz y celulosa microcristalina.

Sofosbuvir



Velpatasvir



Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del virus de la hepatitis C (VHC), indispensable para la replicación viral. Se trata de una prodroga nucleotídica que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203). Este metabolito puede incorporarse al ARN del VHC por medio de la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

El velpatasvir, por su parte, es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A, la cual es esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones del VHC. Los ensayos *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de velpatasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

Embarazo: categoría B.

No se recomiendan los antivirales para el tratamiento de la hepatitis C durante el embarazo.

No hay datos suficientes sobre el uso de sofosbuvir, velpatasvir o la combinación de ambos en mujeres embarazadas; la evidencia disponible es limitada y procede de menos de 300 embarazos.

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de este producto combinado (sofosbuvir/velpatasvir) durante el embarazo.

Se debe aconsejar a los pacientes evitar el embarazo durante el tratamiento combinado y ribavirina y por seis meses después de haber completado el tratamiento. Las pacientes deben informar inmediatamente al médico en caso de un embarazo.

Lactancia materna

Se desconoce si el sofosbuvir, los metabolitos del sofosbuvir o el velpatasvir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que el velpatasvir y los metabolitos del sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por lo tanto, este producto combinado no debe utilizarse durante la lactancia.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir, GS-331007 y velpatasvir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en pacientes con hepatitis C crónica. Tras la administración oral de sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó una hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 y de velpatasvir se observó tres horas después de su administración.

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir/ velpatasvir con una comida de contenido graso moderado (~600 kcal, 30 % de grasa) o alto (~800 kcal, 50 % de grasa) dio lugar a un aumento del 34 % y del 21 % del AUC0-inf del velpatasvir, respectivamente, y a un aumento del 31 % y 5 % de la Cmax del velpatasvir, respectivamente. Por otro lado, la comida de contenido graso moderado o alto incrementó el AUC0-infinito de sofosbuvir en un 60 % y un 78 %, respectivamente, pero no afectó considerablemente a la Cmax del sofosbuvir. En contraposición, la comida de contenido graso moderado o alto no alteró el AUC0-infinito de GS-331007, pero dio lugar a una disminución del 25 % y del 37 % de su Cmax, respectivamente.

Las tasas de respuesta en los ensayos de fase 3 fueron similares en los pacientes infectados por el VHC que recibieron sofosbuvir/velpatasvir acompañado o no de alimentos. Por tanto, el sofosbuvir/velpatasvir se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

El sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61 a 65 % y la unión es independiente de la concentración de la droga a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/mL y 20 µg/mL. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [14C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [14C] fue de aproximadamente 0,7.

Velpatasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99,5 % y la unión es independiente de la concentración de la droga a lo largo del intervalo comprendido entre 0,09 µg/mL y 1,8 µg/mL. Tras una dosis única de 100 mg de [14C]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [14C] osciló entre 0,52 y 0,67.

El sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía metabólica de activación engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizada por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de 26 nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1), seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis nucleotídica de la pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. El sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de las enzimas UGT1A1 o CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [14C]-sofosbuvir, GS-331007 representaba más del 90 % de la exposición sistémica total.

El velpatasvir es un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [14C]-velpatasvir, la mayor parte (>98 %) de la radioactividad en el plasma era la droga parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el velpatasvir monohidroxilado y desmetilado. El velpatasvir inalterado fue la principal forma presente en las heces.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [14C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [14C] fue superior al 92 %, con una recuperación aproximada del 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos

indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la vida media terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de sofosbuvir/velpatasvir fue de 0,5 y 25 horas, respectivamente.

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [14C]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [14C] fue del 95 %, con una recuperación aproximada del 94 % y el 0,4 % de las heces y la orina, respectivamente. Velpatasvir inalterado fue la principal forma en las heces, pues representó una media del 77 % de la dosis administrada, seguida del velpatasvir monohidroxilado (5,9 %) y el velpatasvir desmetilado (3,0 %). Estos datos indican que la excreción biliar de la droga parental es la principal vía de eliminación de velpatasvir. La mediana de la vida media terminal del velpatasvir tras la administración de sofosbuvir/velpatasvir fue de alrededor de 15 horas.

El AUC del velpatasvir aumenta de forma casi proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 25 y 150 mg. Las AUC del sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 y 1.200 mg.

Administración

Tomar la tableta con o sin comidas. No quebrar o partir la tableta, ya que esta tiene un sabor muy amargo.

Si está en tratamiento con algún antiácido, tomarlo cuatro horas antes o cuatro horas después de haber tomado la tableta de sofosbuvir y velpatasvir.

Si durante el tratamiento se presenta vómito dentro de las tres horas posteriores a la dosis, se recomienda tomar de nuevo otra dosis, ya que de lo contrario los niveles sanguíneos podrían ser muy bajos.

Si la dosis de sofosbuvir y velpatasvir no se tomó dentro las 18 horas del tiempo normal, los pacientes deben ser instruidos de tomarse la tableta tan pronto como sea posible y tomarse la próxima dosis en el tiempo usual. Si no se tomó la tableta en un período mayor a las 18 horas, se debe instruir al paciente que se debe tomar la dosis al momento de la próxima dosis en el tiempo usual.

No se recomienda tomarse una dosis doble.

Si el paciente está en tratamiento con un inhibidor de bomba de protones, tomar la tableta de sofosbuvir y velpatasvir con alimentos.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) con los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en pacientes monoinfectados con el VHC o coinfectados (VIH-1) y en pacientes con VHC recurrente posterior a trasplante de hígado:**
  - **Vía oral:** el régimen de tratamiento y duración con base en el escenario clínico enunciado:

Dosis: tomar una tableta una vez al día con o sin alimentos.

Indicaciones	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	Tomar una tableta de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas. La adición de ribavirina podría considerarse para pacientes infectados con el genotipo 3 con cirrosis compensada.

Indicaciones	Tratamiento y duración
Pacientes con cirrosis descompensada	Tomar una tableta de sofosbuvir y velpatasvir más ribavirina por 12 semanas.

- **La siguiente dosificación se recomienda cuando se da ribavirina dividida dos veces al día, junto con alimentos:**

Guía para la dosificación de ribavirina administrada con sofosbuvir y velpatasvir para pacientes con cirrosis descompensada	
Situación clínica* **	**Dosis de ribavirina**
Child-Pugh-Turcotte clase B cirrosis pretrasplante	1.000 mg por día en pacientes con peso <75 kg o una dosis de 1.200 mg en pacientes con peso ≥75 kg.
Child-Pugh-Turcotte clase C cirrosis pretrasplante **Child-Pugh-Turcotte clase B o clase C postrasplante**	Iniciar a la dosis de 600 mg e ir titulando hasta un máximo de 1.000 mg/día en pacientes con peso <75 kg y 1.200 mg/día en pacientes con peso ≥75 kg, si la dosis es bien tolerada. Si la dosis inicial no es bien tolerada, debe reducirse con base a la evolución clínica en los niveles de hemoglobina.
Pacientes infectados con VHC genotipo 3 con cirrosis compensada (pre o postrasplante)	1.000 mg/día en pacientes con peso <75 kg y 1.200 mg/día en pacientes con peso ≥75 kg

***Incluir a pacientes coinfectados con el VIH y pacientes con el VHC recurrente postrasplante hepático.

Dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis. Sin embargo, tener precaución, ya que el sofosbuvir y su metabolito se acumulan en pacientes con daño severo de la función renal.
- **Enfermedad renal en estado terminal, incluyendo a aquellos que requieren hemodiálisis intermitente:** no se reporta un ajuste de la dosis. Sin embargo, tener precaución, ya que el sofosbuvir y su metabolito se acumulan en pacientes con daño severo de la función renal.

Dosis en daño hepático

- **Child-Pugh-Turcotte clase A, B o C:** no se requiere un ajuste de la dosis.

Precauciones

Existe riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). Por tanto, antes de iniciar el tratamiento contra el virus de la hepatitis C (VHC), es necesario realizar pruebas en todos los pacientes, por evidencia de una infección actual o previa del VHB.

Monitorear a los pacientes coinfectados con el VHC/VHB por reactivación del VHB y cuadros de hepatitis durante el tratamiento del VHC y postratamiento. Iniciar un manejo apropiado en el paciente por infección por el VHB como está indicado clínicamente.

Podría presentarse bradicardia sintomática seria en pacientes tomando amiodarona, en particular en quienes están recibiendo además betabloqueadores o en aquellos con comorbilidades cardíacas de fondo y/o enfermedad hepática avanzada. Por tanto, no se recomienda la coadministración de amiodarona con el sofosbuvir/velpatasvir. En pacientes sin opciones viables alternativas de tratamiento, debe realizarse un monitoreo cardíaco.

La administración concomitante de medicamentos inductores potentes de la glucoproteína P (gpP) o del citocromo P450 (CYP) (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) reduce de manera significativa las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir y puede provocar la disminución de la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir.

Interacciones potencialmente significativas de sofosbuvir/velpatasvir con otras drogas

<table>
<tr><th>Clase terapéutica</th><th>Efecto sobre la concentración</th><th>Efecto clínico/recomendación</th></tr>
<tr><td>Agentes reductores de ácido</td><td rowspan="4">↓ velpatasvir</td><td>La solubilidad del velpatasvir disminuye con un aumento del pH. En las drogas que aumentan el pH gástrico es esperable una disminución en la concentración de velpatasvir.</td></tr>
<tr><td>Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio y de magnesio)</td><td>Separar la administración del sofosbuvir/velpatasvir del antiácido con un margen de cuatro horas.</td></tr>
<tr><td>Antagonistas del receptor H_2 (por ejemplo, famotidina)</td><td>La famotidina podría administrarse con un margen de 12 horas de la toma del sofosbuvir/velpatasvir, con una dosis que no exceda de 40 mg dos veces al día.</td></tr>
<tr><td>Inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol)</td><td>Los IBP no se aconsejan usar con el sofosbuvir/velpatasvir. En caso de requerir un tratamiento con omeprazol, el sofosbuvir/ velpatasvir debe administrarse con alimentos, cuatro horas antes de la toma del omeprazol.</td></tr>
<tr><td>Antiarrítmicos</td><td rowspan="3">Las concentraciones del sofosbuvir/velpatasvir y amiodarona se desconocen.</td><td rowspan="2">La coadministración de amiodarona con sofosbuvir/velpatasvir podría conllevar a una bradicardia sintomática seria. El mecanismo de este efecto es desconocido. Por tanto, no se recomienda esa coadministración. En caso de requerirse, se aconseja realizar un monitoreo.</td></tr>
<tr><td>Amiodarona</td></tr>
<tr><td>Digoxina</td><td>↑ digoxina</td><td>El monitoreo de la concentración terapéutica de digoxina se recomienda cuando se coadministra con sofosbuvir/velpatasvir.</td></tr>
</table>

Clase terapéutica	Efecto sobre la concentración	Efecto clínico/recomendación
Antineoplásicos	↑ **topotecan**	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	↓ **sofosbuvir** ↓ **velpatasvir**	No se recomienda la coadministración.
Antituberculosos (por ejemplo, rifampicina)	↓ **sofosbuvir** ↓ **velpatasvir**	No se recomienda la coadministración.
Antirretrovirales (VIH)		
Efavirenz	↓ **velpatasvir**	No se recomienda la coadministración
Tenofovir	↑ **tenofovir**	Monitorear las reacciones adversas asociadas al tenofovir en pacientes recibiendo sofosbuvir/velpatasvir.
Suplementos de productos naturales: **Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**	↓ **sofosbuvir** ↓ **velpatasvir**	No se recomienda la coadministración.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa):		
Rosuvastatina	↑ **rosuvastatina**	La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir con rosuvastatina podría aumentar en forma significativa la concentración de la rosuvastatina, la cual está asociada con un gran riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. La rosuvastatina podría administrarse con sofosbuvir/velpatasvir a dosis que no excedan de 10 mg.

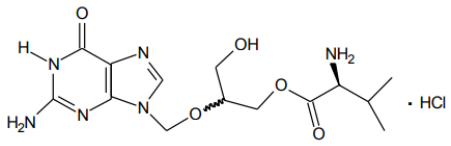
Clase terapéutica	Efecto sobre la concentración	Efecto clínico/recomendación
Atorvastatina	↑ **atorvastatina**	La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir con atorvastatina podría asociarse con un aumentado riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Monitorear de cerca a los inhibidores de la HMG-Coa reductasa asociados con reacciones adversas, tales como miopatía y rabdomiólisis.

Valganciclovir

Valganciclovir 450 mg (como hidrocloruro). Tableta recubierta.

Valganciclovir 50 mg/mL (como hidrocloruro). Polvo para solución oral. Envase de 100 mL.

Agregar 91 mL de agua, agitar bien hasta lograr una completa reconstitución del polvo. Cada envase libera hasta un total de 88 mL de solución.



Mecanismo de acción

El valganciclovir es un éster L-valílico (prodroga) de ganciclovir. Tras su administración oral, se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir, por acción de las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteína quinasa viral UL97. Posteriormente, es fosforilado por varias quinasas celulares, dando lugar a trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV, con vidas medias de 18 horas y de 6 a 24 horas, respectivamente, después de eliminar ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa viral, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virustática del ganciclovir se ejerce mediante la inhibición de la síntesis del ADN viral, a través de dos mecanismos principales:

1. Inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN polimerasa vírica.
2. Incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación del ADN vírico.

La actividad antivírica *in vitro*, medida como CI_{50} del ganciclovir frente al CMV, oscila en el intervalo de 0,08 µM (0,02 µg/mL) a 14 µM (3,57 µg/mL).

El efecto antivírico clínico del valganciclovir se ha comprobado en el tratamiento de los pacientes con infección por VIH con retinitis por CMV recién diagnosticada. La proporción de pacientes con eliminación de CMV en orina descendió del 46 % (32/69) al inicio del estudio, al 7 % (4/55) tras cuatro semanas de tratamiento con valganciclovir.

Embarazo: categoría C.

No se ha establecido la seguridad del uso de valganciclovir en mujeres embarazadas. Sin embargo, se sabe que su metabolito activo (el ganciclovir) atraviesa fácilmente la placenta humana.

Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, basado en su mecanismo de acción farmacológico y en la toxicidad reproductiva observada en estudios animales con ganciclovir.

Por lo anterior, valganciclovir no debe emplearse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el feto.

Debido a la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con valganciclovir y hasta por lo menos 30 días después de finalizado este. A los pacientes varones, por su parte, se les debe aconsejar el uso de medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento con valganciclovir y hasta por lo menos 90 días después de finalizado este, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedar embarazada.

Lactancia materna

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna humana, pero no se puede descartar esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han evaluado en pacientes seropositivos para VIH y CMV, pacientes con infección por VIH y retinitis por CMV, y pacientes con trasplante de órgano sólido.

Después de la administración del valganciclovir oral, el medicamento se absorbe eficientemente en el tubo digestivo y se metaboliza a ganciclovir de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad de la administración oral de ganciclovir a partir de valganciclovir es de aproximadamente 60 % en todas las poblaciones de pacientes estudiadas, y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa. En contraste, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1.000 mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es de 6 a 8 %.

La relación de proporcionalidad entre el AUC del ganciclovir y la dosis de valganciclovir posterior a la administración del valganciclovir en un intervalo de dosis de 450 a 2.625 mg, únicamente se ha demostrado después de la ingesta.

Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores a los obtenidos en ayunas, tanto en el AUC medio (≈30 %) como en la Cmax media (≈14 %) de ganciclovir. Además, la variabilidad interindividual en la exposición a ganciclovir disminuyó con los alimentos. Asimismo, en los estudios clínicos el valganciclovir se ha administrado solo con alimentos. Por lo tanto, se recomienda administrar valganciclovir con las comidas.

La exposición sistémica en pacientes seropositivos para VIH y para CMV después de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día durante una semana, se determinó según el algoritmo de dosificación dependiente de la función renal. En receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco, la exposición sistémica de ganciclovir fue similar a la observada con valganciclovir oral.

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado su unión a las proteínas. El volumen de distribución (V_d) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza 0,680 ± 0,161 L/kg después de su administración intravenosa. Para el ganciclovir IV, el volumen de distribución está relacionado con el peso corporal para valores de volumen de distribución estacionario que van de 0,54 a 0,87 L/kg.

El ganciclovir alcanza el líquido cefalorraquídeo y su unión a proteínas plasmáticas es baja (1 a 2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 a 51 µg/mL).

El valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir, y no se han identificado metabolitos adicionales. El ganciclovir, por su parte, no se metaboliza significativamente.

El ganciclovir es eliminado de la circulación sistémica a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90 % de la administración IV de ganciclovir se recuperó en la orina sin metabolizar dentro de las 24 horas. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de ganciclovir tras la administración de valganciclovir disminuyen con una vida media que varía de 0,4 a 2,0 h.

Administración

El hidrocloruro de valganciclovir se administra vía oral con alimentos. La dosis se expresa en términos de valganciclovir. Las tabletas no deben quebrarse ni triturarse; en caso de hacerlo, debe evitarse el contacto directo de la piel o membranas mucosas con este material. La preparación de la solución oral a partir de la presentación en polvo para solución oral debe ser efectuada por el farmacéutico.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en neonatos

A continuación, se presentan los esquemas de dosificación del valganciclovir en neonatos con infección por citomegalovirus susceptible:

- **Siguiente esquema, vía IV:**
  - **Tratamiento:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	>2 kg	16 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	16 mg/kg/dosis	12 horas

Dosis en edad ≥28 días:

- **CMV congénito sintomático:** 32 mg/kg por día, divididos cada 12 horas.

- **Prevención de CMV después de trasplante de órgano sólido:** 7 mg x ASC x depuración de creatinina (una vez al día; usar la fórmula de Schwartz para la depuración de creatinina).

Indicaciones y dosis en infantes, niños y adolescentes con infección susceptible al valganciclovir

- **Prevención de la enfermedad por citomegalovirus, vía oral:**
  - **Siguiente a un trasplante de órganos sólidos:**
    - **Trasplante de corazón en infantes, niños y adolescentes de un mes a 16 años:** empezar la terapia dentro de los 10 días del trasplante y continuarla hasta 100 días postrasplante. La dosis debe redondearse a incrementos lo más cercanos a 10 mg. Dosis diaria máxima: 900 mg por día.

      Dosis diaria en miligramos una vez al día: 7 x ASC x depuración de creatinina (Dc).

    - **Trasplante de riñón en infantes >4 meses de edad, niños y adolescentes de 16 años:** iniciar la terapia dentro de los 10 días del trasplante y continuarla hasta 200 días postrasplante. La dosis debe redondearse a incrementos lo más cercanos a 10 mg. Dosis diaria máxima: 900 mg por día.

      Dosis diaria en miligramos una vez al día: 7 x ASC x depuración de creatinina (Dc).

    - **Trasplante de hígado en infantes >4 meses de edad, niños y adolescentes de 16 años:** iniciar la terapia dentro de los 10 días del trasplante y continuarla hasta 100 días postrasplante. La dosis debe redondearse a incrementos lo más cercanos a 10 mg. Dosis diaria máxima: 900 mg por día.

      Dosis diaria en miligramos una vez al día: 7 x ASC x depuración de creatinina (Dc).

    - **Pacientes expuestos/positivos al VIH en infantes >4 meses de edad, niños y adolescentes de 16 años:**

      Dosis diaria en miligramos una vez al día: 7 x ASC x depuración de creatinina (Dc).

El cálculo de la dosis se basa en el Área de Superficie Corporal (ASC) y la depuración de creatinina (DCr), derivada de una Fórmula de Schwartz modificada, usando la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x ASC x DCr, calculada usando una fórmula de Schwarz modificada, donde:

$$\text{ASC } (m^2) \text{ Mosteller} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}}$$

$$(\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg))}}{3.600}}$$

Si la DCr Schwartz (mL/min/1,73 m^2) excede los 150 mL/min/1,73 m^2, debe usarse el valor máximo de 150 mL/min/1,73 m^2.

Depuración de creatinina Schwartz (mL/min/1,73 m^2) =

$$\frac{\text{Altura (cm)} \times k}{\text{Cr sérica (mg/dL)}}$$

Donde la k es igual a:

- 0,33 para pacientes en edad <1 año con bajo peso para la edad gestacional.
- 0,45 para pacientes en edad <1 año con peso apropiado para la edad gestacional.
- 0,45 para pacientes en edad de uno a menos de dos años.
- 0,55 para niños en edad de dos a menos de 13 años y en niñas en edad de dos a menos de 16 años.
- 0,7 para adolescentes de 13 a 16 años.

Todas las dosis calculadas deben redondearse lo más cercano a incrementos de 25 mg para la actual liberación de la dosis. Si las dosis calculadas exceden 900 mg, debe administrarse una dosis máxima de 900 mg.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría.

Ajuste de dosis en daño renal en adolescentes

Depuración de creatinina	Dosis de inducción de valganciclovir en tableta de 450 mg	Dosis de mantenimiento/prevención de valganciclovir en tableta de 450 mg
≥60 mL/min	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40-59 mL/min	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25-39 mL/min	450 mg una vez al día	450 mg cada dos días
10-24 mL/min	450 mg cada dos días	450 mg dos veces a la semana
<10 mL/min (en hemodiálisis)	No recomendado	No recomendado

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis en pediatría.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV):**
  - **Tratamiento de inducción:** 900 mg (dos tabletas de 450 mg) dos veces al día por 21 días.

- **Tratamiento de mantenimiento:** 900 mg (dos tabletas de 450 mg) una vez al día.

- **Prevención de CMV en pacientes trasplantados de corazón o riñón - páncreas:** 900 mg (dos tabletas de 450 mg) una vez al día dentro de los 10 días del trasplante hasta 100 días postrasplante.

- **Prevención de CMV en pacientes trasplantados de riñón:** 900 mg (dos tabletas de 450 mg) una vez al día dentro de los 10 días del trasplante hasta 200 días postrasplante.

Ajuste de dosis en daño renal

Depuración de creatinina	Dosis de inducción de valganciclovir en tableta de 450 mg	Dosis de mantenimiento/prevención de valganciclovir en tableta de 450 mg
≥60 mL/min	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40-59 mL/min	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25-39 mL/min	450 mg una vez al día	450 mg cada dos días
10-24 mL/min	450 mg cada dos días	450 mg dos veces a la semana
<10 mL/min (en hemodiálisis)	No recomendado	No recomendado

Los pacientes adultos en hemodiálisis (depuración de creatinina <10 mL/min) no deben usar valganciclovir; en su lugar, se recomienda el uso del ganciclovir IV.

La depuración de creatinina puede relacionarse a la creatinina sérica usando las siguientes fórmulas:

Depuración de creatinina en hombre = $\frac{(140 - \text{edad (años)}) \times (\text{peso (kg)})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$

Depuración de creatinina en mujer = 0,85 x depuración de creatinina en hombre

Dosis en daño hepático

La seguridad y la eficacia del valganciclovir no han sido estudiadas en pacientes con daño hepático.

Alertas

- Efectos hematológicos: con el uso del valganciclovir ha ocurrido leucopenia severa, neutropenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea y anemia aplásica. No administrar este medicamento si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es <500 células/µL, si el conteo de plaquetas es <25.000/µL o si la hemoglobina es <8 g/dL. Usar con precaución en citopenias preexistentes y cuando el paciente esté recibiendo drogas mielosupresoras o irradiación. Monitorear con frecuencia por pruebas de conteo de plaquetas y sangre completa.

- Daño en la fertilidad: con base en estudios en animales, el valganciclovir podría causar una inhibición temporal o permanente de espermatogénesis.
- Teratogénesis y mutagénesis: según estudios en animales, el valganciclovir es potencialmente teratogénico y mutagénico. Los pacientes en edad fértil deben planificar mientras se toma este medicamento.
- Insuficiencia renal aguda: se podría presentar en pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida, así como en pacientes que reciben en forma conjunta drogas nefrotóxicas o en quienes están inadecuadamente hidratados. Por tanto, usar con precaución en el adulto mayor o en aquellos pacientes tomando drogas nefrotóxicas; reducir la dosis en pacientes con daño renal y monitorear la función renal.
- El valganciclovir no está indicado en pacientes adultos o niños en trasplante de hígado.

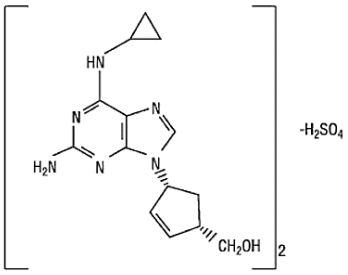
ANTIVIRALES PARA USO EN PACIENTES PORTADORES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

COMBINACIONES CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES

Abacavir y lamivudina

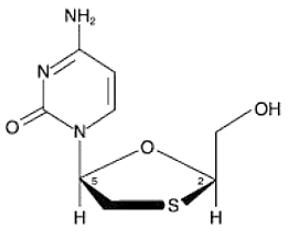
Abacavir 600 mg (como sulfato) + Lamivudina 300 mg. Tableta recubierta.

Sulfato de abacavir



$(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$

Lamivudina



$C_8H_{11}N_3O_3S$

Mecanismo de acción

El abacavir y lamivudina son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) y actúan como potentes inhibidores selectivos de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Ambos fármacos se metabolizan secuencialmente por quinasas intracelulares a los respectivos 5'-tripfosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal se lleva a cabo al incorporarse el metabolito activo en la cadena del ADN viral en formación, lo que provoca la finalización prematura de la cadena, impidiendo así la replicación del virus.

En general, los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina, nevirapina y zidovudina).

La actividad antiviral del abacavir en cultivo celular no mostró antagonismo cuando se combinó con INTIs (didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina), con el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o con el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Embarazo: categoría C (para abacavir y lamivudina).

Efectos teratogénicos.

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben considerar los datos en animales, así como la experiencia clínica en humanos.

Estudios con abacavir realizados en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en los conejos. Por su parte, los estudios con lamivudina realizados en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en los conejos, pero no en las ratas.

Los principios activos de abacavir/lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

En mujeres embarazadas tratadas con abacavir (más de 800 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre) no se observó toxicidad malformativa fetal/neonatal.

En mujeres embarazadas tratadas con lamivudina (más de 1.000 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre) no se observó toxicidad malformativa fetal/neonatal.

No existen datos sobre el uso de abacavir/lamivudina en el embarazo; sin embargo, con base en lo anterior, pareciera que el riesgo malformativo en los seres humanos es poco probable.

En las pacientes coinfectadas con hepatitis que están siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina, como abacavir/lamivudina, y que posteriormente queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos a análogos de nucleósidos intraútero y/o posparto.

Lactancia materna

El abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. El abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (menos del 4 % de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad.

No existen datos sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos en ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

La combinación de abacavir/lamivudina (FDC, *fixed-dose combination*) a dosis fija es bioequivalente a lamivudina y abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un ensayo de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de tres vías, de FDC en ayunas, en comparación con la administración de dos tabletas de abacavir 300 mg, más dos tabletas de lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con FDC administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos. En el estado de ayuno no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima (Cmax). Por otro lado, se observó que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de FDC en el estado de ayuno y con alimentos. Estos resultados indican que FDC puede tomarse con o sin alimentos.

Ambos medicamentos se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta del abacavir y de la lamivudina por vía oral en adultos es de alrededor de 83 % y 80-85 %, respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (tmáx) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina, respectivamente.

Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la Cmax media (CV) es de 4,26 µg/mL (28 %) y el AUC medio (CV) de 11,95 µg·h/mL (21 %). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral durante siete días, la Cmax media (CV) en estado de equilibrio es de 2,04 µg/mL (26 %) y el AUC medio (CV) de 8,87 µg·h/mL (21 %).

Los ensayos realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es de 0,8 y 1,3 L/kg, respectivamente.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une solo en una proporción baja a moderada (49 %) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. La lamivudina, por su parte, presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (36 %). Esto evidencia una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Por otra parte, los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática de 30 % a 44 %. Los valores observados de las concentraciones máximas son nueve veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 µg/mL o 0,26 µM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de su administración por vía oral fueron aproximadas a 12 %. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de la lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

El abacavir se metaboliza principalmente en el hígado; alrededor de un 2 % de la dosis administrada se excreta por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido, que representan alrededor del 66 % de la dosis excretada en la orina.

El valor medio de la vida media de abacavir es de 1,5 horas, aproximadamente. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral no se produce una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático, con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan un 83 % de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza de forma predominante por medio de la excreción renal de la droga inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 a 10 %).

La vida media de eliminación de lamivudina observada es de cinco a siete horas. La depuración sistémica media de lamivudina es de alrededor de 0,32 L/h/kg, con una depuración predominantemente renal (70 %) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Por tanto, no se recomienda el uso de abacavir/lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina de 50 mL/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario.

Administración

Las tabletas del sulfato de abacavir y lamivudina se administran vía oral, y podrían tomarse con o sin alimentos.

Indicaciones y dosis (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales) en pediatría:

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1, vía oral:**
  - **Dosis en niños y adolescentes pesando ≥25 kg:** tomar una tableta una vez al día.

Dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <50 mL/min (en niños pesando ≥25 kg):** no se recomienda su uso, ya que no se puede ajustar la dosis del componente individual. Valorar el uso de otros esquemas de antirretrovirales (ARV).

Dosis en daño hepático

Su uso está contraindicado.

Alertas

- Con el abacavir se han presentado reacciones de hipersensibilidad seria y fatal.
- La hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínicamente multiorgánico.
- Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*5701 están en gran riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir.
- El abacavir y la lamivudina están contraindicados en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad y en pacientes positivos al HLA-B*5701.

- Las tabletas deben suspenderse de inmediato ante la sospecha de reacciones de hipersensibilidad.
- Ácidos lácticos y hepatomegalia severa con esteatosis.
- Se han presentado exacerbaciones de hepatitis B en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y el HIV-1. Monitorear la función hepática de cerca en estos pacientes y valorar el abordaje de tratamiento para pacientes portadores de hepatitis B.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales):

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1, vía oral:**
  - **Dosis:** tomar una tableta una vez al día. En el paciente adulto mayor usar con cautela la dosis, sobre todo porque en estos pacientes se tiene una frecuencia más alta de disminución en la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedades concomitantes o de uso de otras drogas.

Dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina <50 mL/min:** no se recomienda su uso, ya que no se puede ajustar la dosis del componente individual. Valorar el uso de otros esquemas de ARV.

Dosis en daño hepático

La dosis recomendada de abacavir en pacientes con:

- **Daño hepático leve (Child-Pugh clase A):** no se recomienda su uso, ya que no se puede ajustar la dosis. Valorar el uso de otro esquema con ARV.

- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh clase B o clase C):** su uso está contraindicado.

Alertas

- Con el uso de abacavir se han presentado reacciones de hipersensibilidad seria y fatal.
- La hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínicamente multiorgánico.
- Los pacientes que son portadores del alelo HLA-B*5701 están en gran riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir.
- El abacavir y la lamivudina están contraindicados en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad y en pacientes positivos al HLA-B*5701.
- Las tabletas deben suspenderse de inmediato ante la sospecha de reacciones de hipersensibilidad.
- Ácidos lácticos y hepatomegalia severa con esteatosis.
- Se han presentado exacerbaciones de hepatitis B en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y el HIV-1. Monitorear la función hepática de cerca en estos pacientes y valorar el abordaje de tratamiento para pacientes portadores de hepatitis B.

Reacciones de hipersensibilidad

El uso de abacavir se asocia con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción, con otros síntomas que indican afectación multiorgánica.

Algunas RHS con abacavir han sido potencialmente mortales, y en raros casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. En pacientes que no son portadores de este alelo, las RHS con abacavir se han notificado con menor frecuencia.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.

- Abacavir/lamivudina nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo ni en pacientes con HLAB* 5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir.

- **Abacavir/lamivudina se debe interrumpir inmediatamente** si se sospecha de RHS, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701. El retraso en la interrupción del tratamiento con abacavir/lamivudina tras el inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que puede ser potencialmente mortal. En este caso, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **abacavir/lamivudina ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir.**

- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a este fármaco, podría haber una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.

- Para evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan presentado una sospecha de RHS a este fármaco se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de abacavir/lamivudina que aún posean.

Descripción clínica de la RHS a *abacavir*

Las RHS a abacavir han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización.

Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerá fiebre y/o erupción. También se han presentado síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

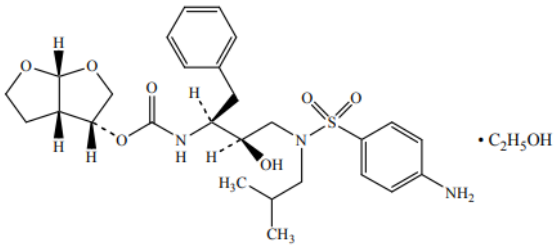
Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración del abacavir.

Raramente, los pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por causas distintas a síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales pocas horas después del reinicio del tratamiento. Por tanto, el reinicio en estos pacientes debe hacerse en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Darunavir

Darunavir 600 mg (como etanolato de darunavir). Tableta recubierta.

Darunavir 100 mg/mL (como etanolato de darunavir). Suspensión oral.



Mecanismo de acción

Darunavir es un potente inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (K_D de 4,5 x 10^{-12} M). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

Embarazo: categoría C.

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de trasmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben considerar tanto los datos en animales como la experiencia clínica en humanos.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento postnatal.

El darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir solo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia materna

Se desconoce si el darunavir se excreta en la leche humana, aunque en ratas se ha demostrado su presencia y toxicidad a dosis altas (1.000 mg/kg/día). Por tanto, ante la potencial transmisión del VIH y las posibles reacciones adversas en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con darunavir.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, administrado de forma conjunta con ritonavir, se han estudiado en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas. Esa mayor exposición podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína α1-ácida (GAA) de los primeros, que facilita la unión de la droga a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Por otro lado, el darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A y el ritonavir inhibe esta enzima, lo que incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas de la droga, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5 a 4,0 horas.

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente 37 % y ascendió aproximadamente a 82 % en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de una dosis baja de ritonavir es un 30 % menor que cuando se administra con comida. Por tanto, las tabletas de darunavir deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

El darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95 %. El darunavir se une sobre todo a la glucoproteína α1-ácida del plasma.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de darunavir solo fue 88,1 ± 59,0 l (Media ± SD) y aumentó a 131 ± 49,9 l (Media ± SD) en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. El darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo en voluntarios sanos con 14C-darunavir demostró que la mayor parte de la radioactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir se debe al principio activo original. En el ser humano se han identificado al menos tres metabolitos oxidativos de darunavir; todos ellos con una actividad que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

Después de una dosis de 400/100 mg de 14C-darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5 % y 13,9 % de la cantidad administrada se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. Alrededor del 41,2 % y del 7,7 % de la dosis recuperada en las heces y en la orina correspondieron a darunavir intacto.

La vida media de eliminación terminal de darunavir fue de 15 horas aproximadamente cuando se combinó con ritonavir.

Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 L/hora y 5,9 L/hora, respectivamente.

Administración

El darunavir se administra vía oral junto con el ritonavir a dosis baja (darunavir reforzado con ritonavir) y otros agentes antirretrovirales. El darunavir y el ritonavir a dosis baja deben tomarse al mismo tiempo, acompañados de un alimento, ya que la presencia de este en el tracto GI aumenta la biodisponibilidad del darunavir.

Las tabletas de darunavir deben ser tragadas en forma completa con una bebida (por ejemplo, agua o leche) y no deben masticarse.

Los pacientes que presentan dificultad para deglutir las tabletas de darunavir pueden usar la suspensión oral (100 mg/mL).

Indicaciones y dosis en pediatría

Es importante hacer las pruebas genotípicas por resistencia viral.

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales), vía oral:**

  El darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

  Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes pediátricos a partir de los tres años y con al menos 15 kg de peso; sin embargo, por la presentación del darunavir 600 mg tableta recubierta, no se enuncian las dosis en pediatría en pacientes con peso <40 kg que no se ajusten a esta presentación.

  En los pacientes pediátricos previamente tratados con ARV se recomienda la prueba genotípica del VIH. Sin embargo, cuando esta prueba no está disponible, la pauta posológica de darunavir/ritonavir recomendada es de una vez al día en pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (*naïve*), y de dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

  Se recomienda utilizar de forma habitual una pauta de darunavir dos veces al día junto con ritonavir tomada con alimento.

  Se puede utilizar una pauta de dosis de darunavir administrada con ritonavir una vez al día con alimentos en pacientes con experiencia previa a medicamentos ARV sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) * (* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V), con una carga viral <100.000 copias/mL y un recuento de linfocitos CD4+ ≥100 células x 106/L.

  La dosis recomendada de darunavir con dosis bajas de ritonavir no debe exceder la dosis adulta recomendada (600/100 mg dos veces al día).

  - ***Pacientes pediátricos con un peso ≥40 kg previamente tratados con un ARV:*** 600 mg de darunavir/100 mg de ritonavir dos veces al día.

    Si se olvida una dosis de darunavir y/o ritonavir y no han pasado más de seis horas desde la hora habitual, se debe tomar la dosis prescrita junto con algún alimento lo antes posible. Si han pasado más de seis horas de la hora habitual, se omite la dosis y se continúa con la pauta posológica habitual. Esta recomendación está basada en la vida media de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente cada 12 horas.

Ajuste de dosis en daño renal

- **En niños ≥3 años:**

  - **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** no se reporta un ajuste de la dosis.

Ajuste de dosis en daño hepático

- **En niños ≥3 años:**
  - **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh Clase A o Clase B):** no se reporta un ajuste en la dosis.
  - **Daño hepático severo (Child-Pugh Clase C):** contraindicado su uso.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales), vía oral:** 600 mg dos veces al día, administrados junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día y acompañados de alimentos.

  El darunavir debe ser coadministrado siempre con el ritonavir, para que ejerza su efecto terapéutico.

  Si se olvida una dosis de darunavir y/o ritonavir y no han pasado más de seis horas desde la hora habitual, se debe tomar la dosis prescrita junto con algún alimento lo antes posible. Si han pasado más de seis horas de la hora habitual, se omite la dosis y se continúa con la pauta posológica habitual. Esta recomendación está basada en la vida media de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente cada 12 horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh clase A o clase B):** no se reporta un ajuste en la dosis. Los pacientes con daño hepático leve podrían ser tratados con efavirenz sin un ajuste en la dosis. Debido al metabolismo extensivo del efavirenz mediado por el citocromo P450 y ante la limitada experiencia clínica en pacientes con daño hepático, se debe tener precaución en la administración de efavirenz en estos pacientes.
- **Daño hepático severo (Child-Pugh clase C):** contraindicado su uso.

Alertas

- Se ha reportado hepatitis inducida por darunavir/ritonavir, incluyendo las formas aguda y citolítica. Monitorear la función hepática antes y durante la terapia, sobre todo en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis o elevaciones de transaminasas pretratamiento. Se han reportado casos postcomercialización de daño hepático, incluyendo algunas fatalidades.
- Se han reportado reacciones de piel leves a moderadas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada. El tratamiento debe suspenderse en caso de presentarse una reacción severa.
- Usar con precaución en pacientes con alergia conocida a alguna sulfonamida.
- Pacientes con hemofilia podrían desarrollar eventos de sangrado.
- La administración del darunavir/ritonavir está contraindicada con drogas que son altamente dependientes del CYP3A para la depuración y en las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o que amenazan la vida (índice terapéutico estrecho), ya que podrían conllevar a una eficacia reducida de darunavir. Estos medicamentos son: metilergonovina, alfuzocina, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, cisaprida y pimozida.

Contraindicaciones

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

La combinación de rifampicina y darunavir junto con dosis bajas de ritonavir.

La administración concomitante con la combinación de lopinavir/ritonavir.

La administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

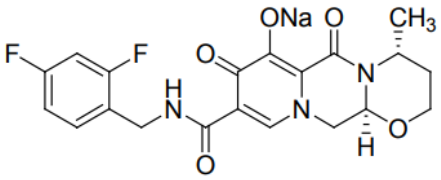
La administración concomitante de darunavir con dosis bajas de ritonavir junto con principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A y en los que las concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir efectos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos incluyen:

- Alfuzocina.
- Amiodarona, bepridil, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina.
- Astemizol, terfenadina.
- Colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
- Derivados del cornezuelo de centeno (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina).
- Elbasvir/grazoprevir.
- Cisaprida.
- Dapoxetina.
- Domperidona.
- Naloxegol.
- Lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol.
- Triazolam, midazolam administrado por vía oral (tener precaución cuando se administre midazolam por vía parenteral).
- Sildenafilo (cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).
- Inhibidores de pde-5.
- Simvastatina, lovastatina, lomitapida.
- Dabigatrán, ticagrelor.

Dolutegravir

Dolutegravir 50 mg (como dolutegravir sódico). Tableta recubierta.

El dolutegravir en la formulación de la tableta recubierta contiene entre otros excipientes al D-manitol y celulosa microcristalina.



Mecanismo de acción

El dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse a su sitio activo y bloquear la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, un proceso esencial en el ciclo de replicación del VIH.

Embarazo: categoría B.

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.

Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Los datos preliminares de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir al momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1 %).

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5 y 1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05 a 0,1 %). Debido a que los defectos del tubo neural tienen lugar en las cuatro primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir al momento de la concepción y al inicio del embarazo. Por lo anterior, el dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre de embarazo, salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no muestran prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni de efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad de su uso durante el segundo y tercer trimestre.

Dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

En estudios en animales se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta. Sin embargo, en estudios de toxicología para la reproducción animal no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural.

Lactancia materna

Se desconoce si el dolutegravir se excreta en la leche humana, aunque los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado su presencia en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en la sangre.

Con base en lo anterior y ante la potencial transmisión del VIH, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con dolutegravir.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas del dolutegravir se han evaluado en sujetos sanos y en adultos infectados por el VIH-1. En general, la exposición a dolutegravir fue similar en ambos grupos.

La exposición no linear de dolutegravir siguiente a 50 mg dos veces al día comparado con 50 mg una vez al día en sujetos infectados con el VIH-1 fue atribuido al uso de inductores metabólicos en el historial de los regímenes antirretrovirales de sujetos recibiendo 50 mg de dolutegravir dos veces al día.

No se ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre una tableta de 50 mg frente a cinco tabletas de 10 mg. Por tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco tabletas de 10 mg.

Estimados de parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario del dolutegravir en pacientes infectados por VIH-1		
Parámetro	**Geométrica promedio 50 mg de dolutegravir una vez al día (% CV)**	**Geométrica promedio 50 mg de dolutegravir dos veces al día (% CV)**
AUC (0-24) (µg·h/mL)	53,6 (27)	75,1 (35)
Cmax (µg/mL)	3,67 (20)	4,15 (29)
Cmin (µg/mL)	1,11 (46)	2,12 (47)

Siguiente a la administración de dolutegravir, las concentraciones plasmáticas pico se observaron dos a tres horas postdosis.

Con una dosis una vez al día, el estado estacionario farmacocinético se alcanza aproximadamente en cinco días. La tasa de acumulación promedio para AUC, Cmax y C24 horas se encuentra en un rango de 1,2 a 1,5.

Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir aumentan de forma no proporcional cuando la dosis es superior a los 50 mg.

El dolutegravir es un sustrato de la P-gp *in vitro*.

La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir no ha sido aún establecida.

El dolutegravir podría ser tomado con o sin alimentos. El alimento aumenta la extensión de la absorción y enlentece la tasa de absorción del dolutegravir. Las comidas bajas, moderadas y altas en grasa aumentan el AUC (0-∞) en un 33 %, 41 % y 66 %; además, incrementan el Cmax en un 46 %, 52 % y 67 %; y prolongan la Tmax a 3, 4, y 5 horas en comparación con las dos horas en ayuno. Estos incrementos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa se recomienda tomar el dolutegravir junto con alimentos.

El dolutegravir es altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas (≥98,9 %) según datos *in vitro*, y la unión es independiente de las concentraciones plasmáticas del dolutegravir. El volumen aparente de distribución (Vd/F) siguiente a la administración de 50 mg de dolutegravir una vez al día se estima en 17,4 L según los análisis poblacionales de la farmacocinética.

La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/L), tal como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR fue en promedio de 18 ng/mL (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).

El dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y una depuración aparente de 1 L/h con base en el análisis de la farmacocinética poblacional.

El dolutegravir se distribuye en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en fluido cervicovaginal, tejido cervical y tejido vaginal correspondieron al 6–10 % de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario. En semen, el AUC representó aproximadamente un 7 % y en tejido rectal un 17 % de la concentración plasmática en estado estacionario.

El dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1 % de la dosis). El 53 % de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino.

Del total de la dosis oral de dolutegravir, un 32 % se excreta en la orina, principalmente como éter glucurónico (18,9 %), un metabolito por N-desalquilación (3,6 %) y un metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3,0 %).

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en tabletas, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un incremento en la exposición de dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg para la formulación en tabletas. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas prácticamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.

Administración

El dolutegravir puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, en caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa, particularmente en personas con mutaciones Q148, se recomienda tomarlo con alimentos para mejorar la exposición.

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de Tmáx de dos a tres horas después de la dosis para la formulación en tableta.

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados de multivitaminas y agentes inductores, etravirina -sin inhibidores de la proteasa potenciados-, tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos).

El dolutegravir debe tomarse dos horas antes o seis horas después de tomar antiácidos que contengan cationes o laxantes, sucralfato, suplementos orales con hierro o calcio, o medicamentos tamponados. Alternativamente, el dolutegravir y los suplementos que contengan calcio o hierro pueden ser tomados junto con alimentos.

Indicaciones y dosis en pediatría (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 en niños ≥12 años y adolescentes, con un peso de al menos 40 kg, vía oral:**

    - **Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa:** la dosis recomendada es de 50 mg una vez al día. Cuando se administra junto con otros fármacos, como efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina, se deben dar 50 mg dos veces al día. Consultar de previo las interacciones.

Dosis olvidadas: si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomarla tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de cuatro horas. Si la siguiente toma es antes de cuatro horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Dosis en daño renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina (CLcr) <30 mL/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población. Sin embargo, se debe tener precaución en ciertos pacientes con daño renal severo con ciertos tipos de resistencia a los inhibidores de la integrasa o con sospecha de resistencia, ya que la disminución en las concentraciones podría conllevar a pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al dolutegravir y a otros agentes ARV coadministrados.

Dosis en daño hepático

- **En niños ≥12 años:**
    - **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh Clase A o Clase B):** no se reporta un ajuste en la dosis.
    - **Daño hepático severo (Child-Pugh Clase C):** contraindicado su uso.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha demostrado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz disminuye sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

La decisión de utilizar dolutegravir en caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tomar en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T y L74I. El grado en que este medicamento proporciona eficacia adicional en presencia de dicha resistencia a los inhibidores de la integrasa sigue siendo incierto.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, caracterizadas por erupción, síntomas constitucionales y, en ocasiones, disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a erupción grave o erupción acompañada de elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia o angioedema), debe interrumpirse inmediatamente el dolutegravir y cualquier otro agente sospechoso. Se debe vigilar el estado clínico, incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

En pacientes infectados por el VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave al momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves o empeorar los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii.* Por lo anterior, se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento en caso necesario. Por otra parte, durante la reconstitución inmune se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Graves; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y pueden presentarse muchos meses después de iniciado el tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C se presentan aumentos en las pruebas bioquímicas hepáticas al inicio del tratamiento con dolutegravir, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune. Por esa razón, se recomienda vigilar la bioquímica hepática en estos pacientes, en especial al empezar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (de acuerdo con las directrices de tratamiento) basado en dolutegravir.

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones propias de la infección por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

El dolutegravir aumenta las concentraciones de metformina. Para mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar o al interrumpir la administración concomitante de este medicamento con dolutegravir. La metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre concomitantemente con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina estadio 3a [CLcr] 45 – 59 mL/min), por lo que se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado y otros), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa, deben evitarse todos los factores que reduzcan la exposición al dolutegravir

El dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo por la enzima hepática uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1. Además, es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP. Por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden reducir la concentración plasmática del dolutegravir y disminuir su efecto terapéutico, mientras que la administración concomitante del dolutegravir junto con otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar su concentración plasmática.

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por VIH-1, vía oral:**

  - **Pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia documentada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa:** la dosis recomendada es de 50 mg una vez al día. Cuando se administra junto con otros fármacos, como efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina, se debe administrar dos veces al día. Consultar de previo las interacciones.

  - **Pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica):** la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día.

    En caso de resistencia documentada que incluya Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T y L74I, la modelización sugiere considerar una dosis mayor en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (menos de dos agentes activos), por la resistencia multiclase avanzada.

La decisión de utilizar dolutegravir en tales pacientes debe ser considerada con base en el patrón de resistencia a la integrasa.

Se debe evitar la administración concomitante de dolutegravir con algunos medicamentos en esta población (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina).

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomarla tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de cuatro horas. Si la siguiente toma es antes de cuatro horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Dosis en daño renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina (DepCr) <30 mL/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población. Sin embargo, se debe tener precaución en algunos pacientes con daño renal severo con ciertos tipos de resistencia a los inhibidores de la integrasa o con sospecha de resistencia, ya que la disminución en las concentraciones podría conllevar a pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al dolutegravir y a otros agentes ARV coadministrados.

Dosis en daño hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha demostrado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz disminuye sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

La decisión de utilizar dolutegravir en caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tomar en cuenta que la actividad del dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T y L74I. El grado en que este medicamento proporciona eficacia adicional en presencia de dicha resistencia a los inhibidores de la integrasa sigue siendo incierto.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, caracterizadas por erupción, síntomas constitucionales y, en ocasiones, disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a erupción grave o erupción acompañada de elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia o angioedema), debe interrumpirse inmediatamente el dolutegravir y cualquier otro agente sospechoso. Se debe vigilar el estado clínico, incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

En pacientes infectados por el VIH que presentan deficiencia inmunitaria grave al momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos

oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves o empeorar los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii.* Por lo anterior, se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento en caso necesario. Por otra parte, durante la reconstitución inmune se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Graves; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y pueden presentarse muchos meses después de iniciado el tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C se presentan aumentos en las pruebas bioquímicas hepáticas al inicio del tratamiento con dolutegravir, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune. Por esa razón, se recomienda vigilar la bioquímica hepática en estos pacientes, en especial al empezar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (de acuerdo con las directrices de tratamiento) basado en dolutegravir.

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones propias de la infección por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Por otra parte, el dolutegravir incrementa las concentraciones de metformina. Para mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar o interrumpir la administración concomitante de este medicamento con dolutegravir. La metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante monitorizar la función renal cuando se administre concomitantemente con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina estadio 3a [CLcr] 45 – 59 mL/min), por lo que se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado y otros), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En caso de resistencia a los inhibidores de la integrasa, deben evitarse todos los factores que reduzcan la exposición al dolutegravir

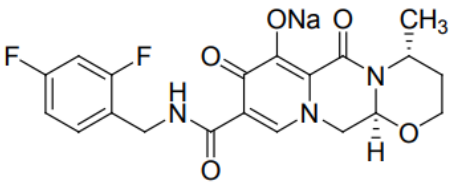
El dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo por la enzima hepática uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1. Además, es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP. Por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden reducir la concentración plasmática del dolutegravir y disminuir su efecto terapéutico, mientras que la administración concomitante del dolutegravir junto con otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar su concentración plasmática.

La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos.

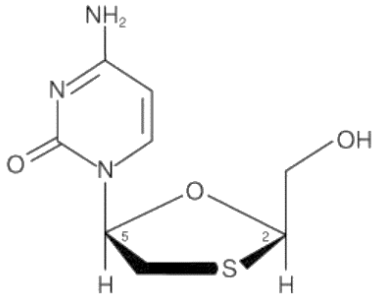
Dolutegravir - Lamivudina - Tenofovir disoproxil fumarato -

Dolutegravir 50 mg (como dolutegravir sódico), lamivudina 300 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg). Tableta recubierta.

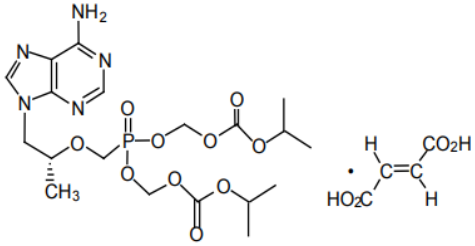
Dolutegravir



Lamivudina



Tenofovir disoproxil fumarato



Mecanismo de acción

El dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse a su sitio activo y bloquear la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, un proceso esencial en el ciclo de replicación del VIH.

La lamivudina es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa viral, que actúa como terminador de cadena. Es el enantiómero negativo de la 2'-desoxi-3'-tiacitidina, un análogo didesoxinucleósido.

El tenofovir disoproxil es convertido *in vivo* a tenofovir, un análogo acíclico de nucleótido derivado del monofosfato de adenosina. La lamivudina y el tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfato de lamivudina y difosfato de tenofovir, respectivamente, los cuales inhiben competitivamente a la transcriptasa reversa del VIH-1, conllevando a una terminación de la cadena del ADN. Ambas son activas contra el VIH-1, el VIH-2 y el virus de hepatitis B.

Embarazo: categoría C.

En estudios animales se ha observado que el dolutegravir atraviesa la placenta; sin embargo, los datos disponibles no indican efectos dañinos directos o indirectos de tenofovir disoproxil o lamivudina respecto a la toxicidad reproductiva.

En mujeres, la seguridad del tenofovir durante el embarazo no ha sido totalmente establecida. Se han documentado numerosas exposiciones en el primer trimestre, con el fin de detectar al menos un doble aumento en el riesgo de defectos totales en el nacimiento y hasta el momento no se ha observado ningún aumento en defectos al nacer con el uso de tenofovir disoproxil o lamivudina.

A pesar de ello, en datos preliminares, de estudios de farmacovigilancia, se ha sugerido un aumento en la incidencia de defectos en el tubo neural (0,67 %) en madres expuestas al dolutegravir al momento de la concepción comparado con madres que no fueron expuestas a regímenes con este medicamento (0,1 %).

La incidencia de defectos en el tubo neural en la población general está en un rango de 0,5 a 1 casos/1.000 nacimientos vivos (0,05 a 0,1 %). Los defectos en el tubo neural ocurren dentro de las primeras cuatro semanas de desarrollo fetal (al momento en que los tubos neurales son sellados). Estos datos sugieren que un problema potencial de seguridad podría surgir de la exposición de una mujer a dolutegravir en el período de preconcepción más que durante el embarazo.

Este potencial riesgo podría ser de interés en las mujeres expuestas a dolutegravir al momento de la concepción y en el embarazo temprano.

Por lo anterior, debe informarse a las mujeres que se encuentran en el primer trimestre de embarazo sobre el potencial riesgo de un aumento en la incidencia de defectos en el tubo neural con el uso del dolutegravir.

Lactancia materna

El dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil se excretan en la leche materna. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den de amamantar a sus bebés en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

Variables farmacocinéticas	Promedio aritmético (±DE)		
	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir
Cmáx	2,531± 0,532 µg/mL	2,292 ± 0,787 µg/mL	0,314 ± 0,08 µg/mL
AUC0–∞	54,883 ± 15,004 µg·h/mL	11,501 ± 2,501 µg·h/mL	2,462 ± 0,537 µg·h/mL
tmáx	2,77 ± 0,94 h	1,97 ± 0,93 h	0,95 ± 0,32 h

El tenofovir disoproxil es una prodroga en forma de éster soluble en agua, que es rápidamente convertida *in vivo* a tenofovir. El tenofovir es convertido intracelularmente a monofosfato de tenofovir y al componente activo difosfato de tenofovir.

<table>
<tr><th></th><th>Dolutegravir</th><th>Lamivudina</th><th>Tenofovir disoproxil</th></tr>
<tr><td>Absorción</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Biodisponibilidad oral</td><td>Al menos el 32 %</td><td>80 a 85 %</td><td>25 %</td></tr>
<tr><td>Efecto del alimento</td><td><table><tr><th></th><th>AUC (0- ∞)</th><th>Cmax</th><th>Tmax</th></tr><tr><td>Baja grasa</td><td>33 %↑</td><td>46 %↑</td><td>3 h</td></tr><tr><td>Moderada grasa</td><td>41 %↑</td><td>52 %↑</td><td>4 h</td></tr><tr><td>Alta grasa</td><td>66 %↑</td><td>67 %↑</td><td>5 h</td></tr></table>El aumento puede ser clínicamente relevante en resistencia a cierta clase de integrasa.</td><td>La coadministración de lamivudina con alimentos conlleva a un retardo del Tmax y una disminución del Cmax (en un 47 %). Sin embargo, la extensión (con base al AUC) de lamivudina absorbida no es influenciada.</td><td><table><tr><th></th><th>AUC (0- ∞)</th><th>Cmax</th><th>Tmax</th></tr><tr><td>Comida ligera</td><td>Efecto NS</td><td>Efecto NS</td><td>Efecto NS</td></tr><tr><td>Alta grasa</td><td>40 %↑</td><td>14 %↑</td><td>1 η</td></tr></table>NS: no significativo.</td></tr>
<tr><td>Distribución</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Vd</td><td>17 a 20 litros</td><td>1,3 L/kg</td><td>800 mL/kg</td></tr>
<tr><td>Unión a proteínas plasmáticas in vitro</td><td>>99 %, aumento en la fracción no unida con albúmina sérica (como en daño hepático moderado)</td><td><36 % albúmina sérica in vitro</td><td><0,7 % (unión a proteína sérica <7,2 %)</td></tr>
<tr><td>Distribución tisular</td><td>LCR: promedio 18 ng/ml (comparable a concentración plasmática no unida, y >IC50)
Vaginal: tejido cérvix, líquido cervicovaginal: 6 a 10 %
Semen: 7 %
Tejido rectal: 17 %
(correspondiente a niveles plasmáticos en estado estacionario)</td><td>-</td><td>Bien distribuida, con mayores concentraciones en riñón e hígado</td></tr>
<tr><td>Metabolismo</td><td>Metabolismo hepático; vía glucuronidación vía UGT1A1 vía menor CYP3A</td><td>Únicamente ruta menor (<10 %)</td><td>Estudios in vitro han determinado que ni el tenofovir disoproxil ni el tenofovir son sustrato para las enzimas CYP450</td></tr>
<tr><td>Metabolito activo</td><td>-</td><td>-</td><td>Tenofovir</td></tr>
<tr><td>Eliminación</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Vida media de eliminación</td><td>14 h</td><td>5 a 7 h
22 h para trifosfato de lamivudina intracelular</td><td>Tenofovir: 12 a 18 h
Tenofovir difosfato: 10 h en células mononucleares en sangre periférica en reposo y 50 horas en células mononucleares sangre periférica en reposo</td></tr>
<tr><td>Depuración sistémica promedio</td><td>1 L/h</td><td>0,32 L/h/kg</td><td>0,23 L/h/kg</td></tr>
</table>

	Dolutegravir	Lamivudina	Tenofovir disoproxil
% de dosis excretada en orina	32 % en total; <1 % sin cambio, 19 % como éter glucurónido. Otros metabolitos: metabolito N de alquilación y metabolito formado por oxidación en el carbón bencílico	>70 % Predominante-mente depurada sin cambio.	70 a 80 % como droga sin cambio
% de drogas excretadas en heces	53 % es excretada sin cambio en las heces	-	-
Farmacocinética linear	Dependiendo de la dosis y formulación. Para tabletas: aumentos proporcionales a la dosis de 25 a 50 mg	Farmacocinética linear	Farmacocinética linear (rango de dosis de 75 a 500 mg)

Administración

La tableta debe tomarse entera con agua. Puede administrarse con alimentos o entre comidas. En caso de resistencia del VIH-1 a los inhibidores de la integrasa, se recomienda tomarla preferiblemente junto con alimentos, para favorecer la absorción, sobre todo en pacientes con mutaciones Q148.

Indicaciones y dosis

- **Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana:**
  - **La dosis en adolescentes con peso ≥30 kg con infección por el VIH no resistente a inhibidores la integrasa, vía oral:** tomar una tableta una vez al día.

Dosis en daño renal

- **En daño renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 mL/minuto):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **En daño renal de moderado a severo (depuración de creatinina >50 mL/minuto):** no se recomienda su uso. Como no se pueden hacer ajustes apropiados en las dosis, valorar el uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil en forma separada.

Dosis en daño hepático

- **En daño hepático de leve a moderado (Child-Pugh grado A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **En daño hepático severo (Child-Pugh grado C):** se debe usar con precaución en estos pacientes

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1, vía oral:** tomar una tableta una vez al día.

Dosis en daño renal

- **En daño renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 mL/minuto):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **En daño renal de moderado a severo (depuración de creatinina >50 mL/minuto):** no se recomienda su uso. Como no se pueden hacer ajustes apropiados en las dosis, valorar el uso de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil en forma separada.

Dosis en daño hepático

- **En daño hepático de leve a moderado (Child-Pugh grado A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **En daño hepático severo (Child-Pugh grado C):** se debe usar con precaución en estos pacientes.

Olvido de una dosis

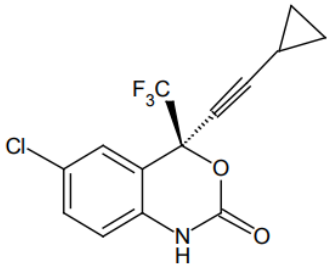
Si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomarla tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea dentro de las 12 horas. Si la siguiente toma es dentro de las 12 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Ajuste de dosis

Cuando esté indicada la suspensión de algunos de los principios activos o cuando sea necesaria una modificación de la dosis, se recomienda separar las preparaciones de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato.

Efavirenz

Efavirenz 600 mg. Tableta recubierta. El efavirenz es un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido.



Mecanismo de acción

El efavirenz es un ITINN del VIH-1. Este es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe significativamente la RT del VIH-2 ni las polimerasas de ADN celular (α, ß, γ o δ).

Embarazo: categoría D.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz.

Se han reportado siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocele. Todos los casos correspondieron a madres expuestas durante el primer trimestre a regímenes que contenían efavirenz, excluyendo aquellos basados en tabletas con combinación a dosis fija de este fármaco.

Se han notificado dos casos adicionales (un prospectivo y un retrospectivo), incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con la tableta que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. No se ha establecido una relación causal de estos acontecimientos con el uso de efavirenz, y se desconoce el denominador. Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras cuatro semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre del embarazo.

Por otro lado, en un estudio se reportó un caso de defecto del tubo neural. La frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5 y 1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos.

Con base en lo anterior, efavirenz no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales). Debido a la larga vida media del efavirenz, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante 12 semanas después de finalizado el tratamiento con efavirenz.

Lactancia materna

El efavirenz se excreta en la leche materna. Aunque no hay datos suficientes sobre sus efectos en recién nacidos/niños, no se puede descartar un riesgo potencial. Por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con efavirenz.

Se recomienda que las mujeres con infección por VIH no amamanten a sus hijos en ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas pico de efavirenz de 1,6 a 9,1 µM a las cinco horas de la administración de dosis orales únicas de 100 a 1.600 mg en voluntarios no infectados. Se observaron aumentos de la $C_{máx}$ y el AUC dependientes de la dosis hasta una dosis máxima de 1.600 mg; dichos aumentos no fueron proporcionales, sino que fueron inferiores a lo esperable, lo que sugiere que hay una absorción reducida a dosis más elevadas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3 a 5 horas) no cambió tras la administración de dosis múltiples y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6-7 días.

El efavirenz presenta un alto porcentaje de fijación a las proteínas plasmáticas humanas (entre 99,5 % y 99,75 %), en especial a la albúmina. En pacientes infectados por VIH-1 (n = 9) que recibieron entre 200 y 600 mg de efavirenz una vez al día durante un mínimo de un mes, las concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo oscilaron entre el 0,26 % y el 1,19 % (media 0,69 %) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente el triple de la fracción de efavirenz no unida a proteínas en plasma (libre).

El efavirenz es metabolizado principalmente por el sistema del citocromo P450, generando metabolitos hidroxilados que luego sufren un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1. El CYP3A4 y el CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz, el cual inhibe además las isoenzimas del citocromo P450 2C9, 2C19 y 3A4.

En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6 puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas al efavirenz.

Se ha visto que el efavirenz induce al CYP3A4 y al CYP2B6, dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 a 400 mg al día durante 10 días produjo una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 a 42 % inferior) y una vida media más corta comparada con la

administración a dosis única. También se ha visto que efavirenz induce a la UGT1A1. Las exposiciones de raltegravir (un sustrato de la UGT1A1) se reducen en presencia de efavirenz.

El efavirenz posee una vida media terminal relativamente larga, de al menos 52 horas después de la administración de dosis únicas y de 40 a 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente, el 14-34 % de una dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina, y menos de un 1 % se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Administración

El efavirenz se administra vía oral. Debe tomarse con el estómago vacío, preferiblemente al acostarse. La administración junto con alimentos aumenta sus concentraciones plasmáticas, lo que podría resultar en una alta incidencia de efectos adversos. Por otra parte, su administración al acostarse (especialmente durante las primeras dos a cuatro semanas) podría hacer que los efectos adversos a nivel del SNC (vértigo, insomnio, falta de concentración, somnolencia y sueños anormales) sean más tolerables.

Las tabletas no deben partirse ni se deben masticar; se deben tragar en forma entera con líquido.

Indicaciones y dosis en pediatría (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros agentes ARV:**
    - **Adolescentes y niños pesando ≥40 kg podrían recibir la dosis usual de efavirenz en adultos:** 600 mg una vez al día.

Ajuste de la dosis en pacientes en tratamiento con rifampicina

- **En niños pesando <50 kg:** no se requiere un ajuste de la dosis.

Ajuste de la dosis en pacientes en tratamiento con voriconazol

- **En niños y adolescentes:** no se requiere un ajuste de la dosis. Sin embargo, se podría considerar una reducción en la dosis de efavirenz y un aumento en la dosis de voriconazol.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh Clase A):** no se reporta un ajuste en la dosis. Usar con precaución.

- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh Clase B o Clase C):** contraindicado su uso.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1, vía oral:** 600 mg una vez al día.

  Usar el efavirenz con precaución en el paciente adulto mayor, ya que podría incrementar la frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante o de tratamiento con otras drogas.

Ajuste de dosis por interacción con otras drogas

Si el efavirenz es coadministrado con voriconazol, la dosis de mantenimiento este medicamento debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas, mientras que la dosis del efavirenz debe disminuirse a 300 mg una vez al día, usando la formulación en cápsulas (una cápsula de 200 mg y dos cápsulas de 50 mg o seis cápsulas de 50 mg), ya que las tabletas de efavirenz no se pueden partir.

Si el efavirenz es coadministrado con rifampicina en pacientes que pesan ≥50 kg, se recomienda aumentar la dosis del efavirenz a 800 mg una vez al día.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve (Child-Pugh clase A):** no se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, debido al metabolismo extensivo del efavirenz mediado por el citocromo P450 y la limitada experiencia clínica en pacientes con daño hepático, se recomienda tener precaución en la administración del efavirenz en estos pacientes.

- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh clase B o clase C):** contraindicado su uso.

Alerta

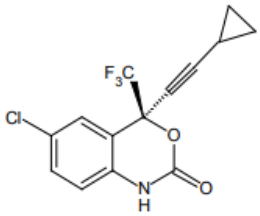
- **Síntomas psiquiátricos serios:** se aconseja una evaluación médica inmediata por síntomas psiquiátricos serios, como depresión severa o ideas suicidas.
- **Síntomas en el SNC:** estos son frecuentes; usualmente, comienzan uno a dos días después de haberse iniciado el tratamiento y se resuelven en dos a cuatro semanas. La dosis al acostarse podría mejorar la tolerancia. Estos síntomas no son predictivos de inicio de síntomas psiquiátricos.
- **Hepatotoxicidad:** se recomienda monitorear las pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática de fondo, incluyendo coinfección con hepatitis B o C, con marcadas elevaciones de transaminasas o en pacientes que estén tomando medicamentos asociados con toxicidad hepática. Entre los casos reportados de falla hepática, la mayoría de las personas presentaba enfermedad hepática preexistente.
- **Brote:** este suele empezar dentro la primera y la segunda semana después del inicio de la terapia y se resuelve en la cuarta semana. Suspender si es severo.
- **Convulsiones:** se han observado convulsiones en personas en tratamiento con efavirenz, generalmente con historial médico conocido de convulsiones; por lo que se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

  Quienes reciben de forma concomitante medicamentos anticonvulsivantes que se metabolizan principalmente por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando esta se administró concomitantemente con efavirenz.
- **Lípidos:** se presentan elevaciones del colesterol total y triglicéridos. Monitorear antes de la terapia y durante el tratamiento.

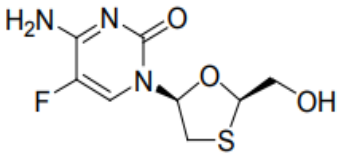
Efavirenz - Emtricitabina-Tenofovir disoproxil fumarato

Efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg) Tableta recubierta.

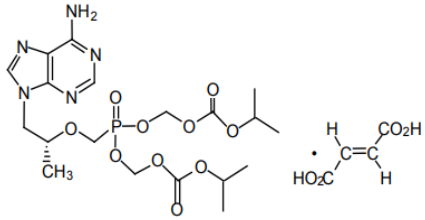
Efavirenz



Emtricitabina



Tenofovir disoproxil fumarato



Mecanismo de acción

El efavirenz es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (ITINN) del VIH-1, cuya actividad se debe principalmente a una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. No inhibe de manera significativa la TI del virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) o las polimerasas de ácido desoxirribonucleico (ADN) celular (α, β, γ y δ).

La emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. El tenofovir disoproxil se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo acíclico de nucleótido derivado del monofosfato de adenosina. Ambos son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que estos pueden ser fosforilados por completo cuando se combinan juntos en las células.

La emtricitabina trifosfato y el tenofovir difosfato inhiben competitivamente a la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN. Ambos metabolitos son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN α, β y γ de los mamíferos, y no existe evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* o *in vivo*.

Embarazo: categoría D.

Efavirenz:

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz.

Se han reportado siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocele. Todos los casos correspondieron a madres expuestas durante el primer trimestre a regímenes que contenían efavirenz, excluyendo aquellos basados en tabletas con combinación a dosis fija de este fármaco.

Se han notificado dos casos adicionales (un prospectivo y un retrospectivo), incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con la tableta que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. No se ha establecido una relación causal de estos acontecimientos con el uso de efavirenz, y se desconoce el denominador. Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras cuatro semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre del embarazo.

Por otro lado, en un estudio se reportó un caso de defecto del tubo neural. La frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5 y 1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos.

Con base en lo anterior, no debe utilizarse la tableta durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Las mujeres que reciban la tableta combinada deben evitar quedar embarazadas.

Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo), mientras se recibe terapia con la tableta. Debido a la vida media prolongada del efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de suspender la toma de la tableta.

Lactancia materna

Se ha observado que efavirenz, emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. Aunque no hay datos suficientes sobre sus efectos en recién nacidos/lactantes, no se puede descartar un riesgo potencial. Por tanto, la tableta no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

Farmacocinética

En el estudio GS-US-177-0105 se utilizaron presentaciones individuales de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil para determinar la farmacocinética de cada uno de estos fármacos, administrados de manera separada en pacientes infectados por el VIH. Además, se evaluó la bioequivalencia de una tableta recubierta con película combinada con una tableta recubierta con película de efavirenz 600 mg más una cápsula dura de emtricitabina 200 mg más una tableta recubierta con película de tenofovir disoproxil 245 mg (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), administrados de manera conjunta tras una dosis única a sujetos sanos en ayunas (46).

En pacientes infectados por el VIH, las concentraciones plasmáticas máximas de efavirenz se alcanzaron a las cinco horas y las concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario a los 6-7 días. En los 35 pacientes que recibían 600 mg de efavirenz una vez al día, la C_{max} en estado estacionario fue de 12,9 ± 3,7 µM (29 %), la C_{min} de 5,6 ± 3,2 µM (57 %), y el AUC de 184 ± 73 µM•h (40 %) [media ± desviación estándar (DS); coeficiente de variación (% CV)].

En el caso de la emtricitabina, que se absorbe rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se obtuvieron una a dos horas después de la dosis.

Por otro lado, la administración de cápsulas de efavirenz con una comida muy grasa incrementó la media de AUC y la C_{max} en 28 % y 79 %, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Por

su parte, la dosificación de tenofovir disoproxil y emtricitabina en combinación con una comida muy grasa o ligera incrementó la media de AUC de tenofovir en 43,6 % y 40,5 %, y la C_{max} en 16 % y 13,5 %, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas, sin afectar a la emtricitabina.

Con base en lo anterior, se recomienda la administración de la tableta con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz e incrementar la frecuencia de las reacciones adversas.

Se estima que la exposición (AUC) al tenofovir es aproximadamente un 30 % menor cuando la tableta se administra con el estómago vacío, en comparación con la administración del componente individual tenofovir disoproxil junto con alimentos.

El efavirenz presenta una alta unión (>99 %) a proteínas plasmáticas humanas, en especial a la albúmina. La exposición plasmática a efavirenz puede verse aumentada en los pacientes con la variante genética homocigótica de G516T de la isoenzima CYP2B6. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de un aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas es <4 % y resultó independiente de las concentraciones en el intervalo de 0,02 a 200 µg/mL. Después de su administración intravenosa, su volumen de distribución fue de aproximadamente 1,4 L/kg. Tras la administración oral, emtricitabina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. La relación de la concentración media en plasma y en sangre fue cercana a 1,0, mientras que la relación de la concentración media en semen y plasma fue de 4,0 aproximadamente.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas o séricas humanas es <0,7 y 7,2 %, respectivamente, en el intervalo de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 µg/mL. Posterior a la administración intravenosa, su volumen de distribución fue de aproximadamente 800 mL/kg. Tras la administración oral, tenofovir se distribuye ampliamente por todo el cuerpo.

El efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema enzimático CYP a metabolitos hidroxilados, que luego se glucuronidan. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables de metabolizar efavirenz, y que este inhibe las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. En cambio, no inhibió a CYP2E1 y solo inhibió a CYP2D6 y CYP1A2 a concentraciones muy superiores a las alcanzadas clínicamente.

La emtricitabina se metaboliza poco. El metabolismo de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4 % de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son substratos para las enzimas CYP. Ni la emtricitabina ni el tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de drogas mediadas por cualquiera de las principales isoformas CYP humanas implicadas en el metabolismo de drogas. Además, la emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronidación.

El efavirenz posee una vida media relativamente larga, de al menos 52 horas tras dosis únicas, y de 40 a 55 horas tras dosis múltiples. Entre el 14 y el 34 % de la dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina y menos de un 1 % de la dosis se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Después de la administración oral, la vida media de eliminación de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. La emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (alrededor del 86 %) y en heces (alrededor del 14 %). El 13 % de la dosis de emtricitabina se recupera en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 mL/min.

Tras la administración oral, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas. El tenofovir se excreta principalmente por los riñones, tanto por filtración como por un sistema de transporte

tubular activo, excretándose un 70 a 80 % de la dosis en forma inalterada por la orina tras la administración intravenosa. La depuración aparente de tenofovir se estima en un promedio de 307 mL/min. La depuración renal se estima en 210 mL/min aproximadamente, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir.

Administración

Se recomienda tomar la tableta con el estómago vacío, ya que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo cual puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Además, con el fin de mejorar la tolerabilidad de las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30 % inferior después de la administración de la tableta con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxilo si se toma con alimentos. No se dispone de datos sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada.

Si un paciente omite una dosis de la combinación en una sola tableta en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar la tableta lo antes posible y seguir la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis durante más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de una hora después de tomar la tableta, debe tomar otra tableta. Si vomita más de una hora después de tomar la tableta, no es necesario que tome otra dosis.

En caso de que se indique la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de la tableta, o cuando se requiera modificar la dosis, pueden utilizarse preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo.

Si se suspende el tratamiento, debe prestarse atención a la vida media prolongada de efavirenz y a las vidas medias intracelulares prolongadas de tenofovir y emtricitabina. A causa de la variabilidad entre los pacientes en estos parámetros y a las inquietudes relativas al desarrollo de resistencia, deben consultarse las guías del tratamiento del VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

Indicaciones y dosis en pediatría

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar infección por hepatitis B; además, se debe obtener un valor basal de depuración de creatinina, así como niveles de fósforo sérico, glucosa y proteínas en orina.

- **Infección por el VIH-1 en niños ≥12 años y adolescentes pesando ≥40 kg, vía oral:** tomar una tableta al día.

Ajuste de la dosis

Si se administra la tableta concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso ≥50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz.

Dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥50 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina <50 mL/minuto:** no se recomienda.

Ajuste de la dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve (Child-Pugh clase A):** usar con precaución.
- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh clase B y C):** no se recomienda su uso.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar infección por hepatitis B; además, se debe obtener un valor basal de depuración de creatinina, así como niveles de fósforo sérico, glucosa y proteínas en orina.

- **Infección por el VIH:**
  - **Vía oral:** tomar una tableta al día.

Ajuste de la dosis

Si se administra la tableta concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso ≥50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz.

Dosis en daño renal

- **Pacientes con depuración de creatinina ≥50 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de dosis.
- **Pacientes con depuración de creatinina <50 mL/minuto (daño renal de moderado a severo):** no se recomienda su uso.

Ajuste de la dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve (Child-Pugh clase A):** no se requiere un ajuste en la dosis, usar con precaución.
- **Daño hepático de moderado a severo (Child-Pugh clase B y clase C):** no se recomienda su uso.

Precauciones

Con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación con otros antirretrovirales se han reportado acidosis láctica y esteatosis con hepatomegalia severa, incluyendo casos fatales.

Se ha reportado exacerbación aguda de la hepatitis B posterior a la suspensión del tratamiento en pacientes coinfectados con el VIH-1 y el VHB. En este contexto, se ha descontinuado el uso de productos que contienen emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

La función hepática debe monitorearse de cerca con un seguimiento clínico y de laboratorio durante varios meses en pacientes que suspenden el tratamiento y están coinfectados con el VIH y el VHB.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave (CPT, Clase C).
- Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, metilergonovina y ergonovina). La competencia del efavirenz por el citocromo P450 (CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria.

- Administración concomitante con elbasvir/grazoprevir, debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. Este efecto se debe a la inducción de CYP3A4 o P-gp por efavirenz y puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de elbasvir/grazoprevir.

- Administración concomitante con voriconazol, ya que el efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas del voriconazol, mientras que el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas del efavirenz. Debido a que esta tableta con los 3 ARV es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse.

- Administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contengan hipérico (*Hypericum perforatum* o Hierba de San Juan), debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos del efavirenz.

- Administración a pacientes con:

  - Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en electrocardiogramas, o con cualquier otra afección conocida que prolongue el intervalo QTc.
  - Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente importante o con insuficiencia cardíaca congestiva acompañada por fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.
  - Alteraciones graves del equilibrio hidroelectrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia.

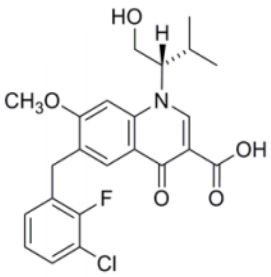
- Administración concomitante con drogas que prolonguen el intervalo QTc (proarritmia), tales como:

  - Antiarrítmicos de las clases IA y III.
  - Neurolépticos, antidepresivos.
  - Ciertos antibióticos, incluidos algunos de las siguientes clases: macrólidos y fluoroquinolonas.
  - Antifúngicos imidazólicos y triazólicos.
  - Ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol) .
  - Cisaprida.
  - Flecainida.
  - Ciertos antimaláricos.
  - Metadona.

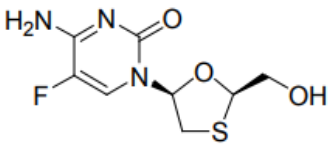
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida

Elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg. Tableta recubierta. Entre los excipientes contiene lactosa (como lactosa monohidrato).

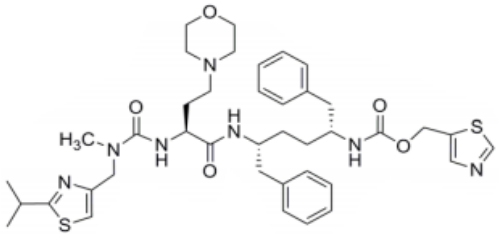
Elvitegravir



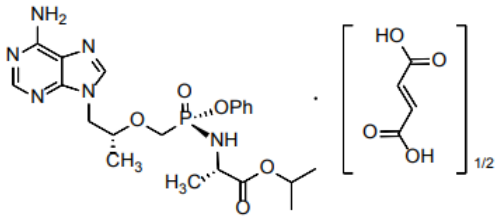
Emtricitabina



Cobicistat



Tenofovir alafenamida



Mecanismo de acción

El elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI) del VIH-1. La integrasa es una enzima codificada por el VIH-1, necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa impide la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral.

El cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, cuya biodisponibilidad resulta limitada y su vida media acortada por el metabolismo dependiente de CYP3A.

La emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. La emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato, la cual inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. La emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

El tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt) y una prodroga fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, resulta más eficaz que el tenofovir disoproxilo a la hora de concentrar el tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos.

El tenofovir intracelular es fosforilado luego al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato, el cual inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. El tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Embarazo: categoría B.

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reduce la exposición a elvitegravir. Los niveles de cobicistat disminuyen y pueden no brindar una

potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con la tableta durante el embarazo, y las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

Las pacientes en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo hormonal eficaz como alternativa fiable de anticoncepción.

Lactancia materna

En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche. En humanos, se ha confirmado la excreción de la emtricitabina en la leche materna, mientras que se desconoce si elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamida se eliminan por esta vía.

En general, no hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, el tratamiento con la tableta no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no amamanten a sus hijos en ninguna circunstancia.

Farmacocinética

Después de la administración oral con alimentos en pacientes infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente cuatro horas después de la dosis para elvitegravir, tres horas después de la dosis para cobicistat, tres horas después de la dosis para emtricitabina y una hora después de la dosis para tenofovir alafenamida.

El elvitegravir se une en un 98 a 99 % a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración de la droga en el rango de 1 a 1,6 µg/mL. La relación de concentración media de la droga entre plasma y sangre fue de 1,37.

El cobicistat se une en un 97 a 98 % a las proteínas plasmáticas humanas y la relación de concentración media de la droga entre plasma y sangre fue de 2.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue <4 % y fue independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 µg/mL. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media de la droga entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media de la droga entre semen y plasma fue de alrededor de 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es <0,7 % y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 µg/mL. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente 80 %.

El elvitegravir sufre principalmente un metabolismo oxidativo a través de CYP3A y secundariamente glucuronidación por las enzimas UGT1A1/3. Tras la administración oral de [14C]-elvitegravir potenciado, elvitegravir fue la sustancia predominante en el plasma, representando casi el 94 % de la radiactividad circulante. Los metabolitos generados mediante hidroxilación aromática y alifática o glucuronidación están presentes en niveles muy bajos, con una actividad antiviral considerablemente menor contra el VIH-1, y no contribuyen a la actividad antiviral global del elvitegravir.

Cobicistat se metaboliza a través de una oxidación mediada por CYP3A (mayor) y CYP2D6 (menor) y no sufre glucuronidación. Tras la administración oral de [14C]-cobicistat, el 99 % de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada.

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ el 4 % de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta principal de eliminación de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo >80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida en la tableta dio lugar a concentraciones de tenofovir difosfato más de cuatro veces superiores en las PBMC y más del 90 % inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) en E/C/F/TDF.

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de manera concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [14C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Tras la administración oral de [14C]-elvitegravir/ritonavir, el 94,8 % de la dosis se recuperó en las heces, lo que concuerda con la excreción hepatobiliar del elvitegravir; el 6,7 % de la dosis administrada se recuperó en la orina. La mediana de la vida meda plasmática terminal de elvitegravir tras la administración de E/C/F/TDF es de aproximadamente 12,9 horas.

Tras la administración oral de [14C]-cobicistat, el 86 % y el 8,2 % de la dosis se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. La mediana de la vida media plasmática terminal de cobicistat tras la administración de E/C/F/TDF es de alrededor de 3,5 horas y los valores de exposición a cobicistat asociados generan una Cvalle de elvitegravir aproximadamente 10 veces mayor que el IC95 ajustado para unión a proteínas del virus VIH-1 de tipo salvaje.

La emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86 %) y en las heces (aproximadamente 14 %). El 13 % de la dosis de emtricitabina se recupera en la orina en forma de tres metabolitos La depuración sistémica de emtricitabina alcanza un promedio de 307 mL/min. Después de la administración oral, la vida media de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con <1 % de la dosis eliminada por la orina. El tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. El tenofovir alafenamida y el tenofovir tienen una mediana de vida media plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. El tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Administración

La tableta se debe tomar por vía oral, una vez al día, con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar ni machacar.

Para pacientes que no pueden tragar la tableta entera, esta se puede dividir por la mitad y las dos mitades se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa. No se deben guardar mitades de la tableta (la dosis debe tomarse completa).

La tableta posee lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos cuatro horas entre la administración de la tableta y la administración de antiácidos.

Indicaciones y dosis en pediatría

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar infección por hepatitis B; además, se debe obtener un valor basal de depuración de creatinina, así como niveles de fósforo sérico, glucosa y proteínas en orina.

- **Infección por el VIH-1 en niños y adolescentes pesando ≥25 kg, que no tienen una historia de tratamiento con un ARV, o para el reemplazo de un régimen ARV actual en aquellos pacientes que están suprimidos virológicamente (ARN VIH-1 menor a 50 copias/mL) o en un régimen ARV estable por al menos seis meses con ninguna historia de falla al tratamiento y no conocidas sustituciones asociadas con resistencia a los componentes individuales que conforman la tableta con ARV combinados a dosis fijas, vía oral:** tomar una tableta al día.

Dosis olvidada

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar el tratamiento lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe seguir la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de una hora después de tomar la tableta, debe tomar otra tableta de nuevo.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** no se recomienda.

Ajuste de la dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh clase A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Daño hepático severo (Child-Pugh clase C):** no se recomienda su uso.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar infección por el virus de hepatitis B.

En todos los pacientes se debe evaluar la creatinina sérica, el fósforo sérico, la depuración estimada de creatinina, la glucosa en orina y la proteína en orina antes de tomar el tratamiento y durante la terapia.

- **Infección por el VIH-1 en personas sin historia de tratamiento con un ARV, o para el reemplazo de un régimen ARV actual en aquellos pacientes que están suprimidos virológicamente (ARN VIH-1 menor a 50 copias/mL) o en un régimen ARV estable por al menos seis meses con ninguna historia de falla al tratamiento y no conocidas sustituciones asociadas con resistencia a los componentes individuales que conforman la tableta con ARV combinados a dosis fijas, vía oral:** tomar una tableta al día.

Dosis olvidada

Si el paciente omite una dosis en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar el tratamiento lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe seguir la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de una hora después de tomar la tableta, debe tomar otra tableta de nuevo.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥30 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina <30 mL/minuto:** no se recomienda.

No se requiere un ajuste de la dosis en adultos con nefropatía terminal (depuración de creatinina estimada <15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general el tratamiento se debe evitar. Se podría utilizar si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos.

En los días de hemodiálisis, la tableta se debe administrar cuando esta haya finalizado.

La tableta se debe evitar en pacientes con depuración de creatinina estimada ≥15 mL/min y <30 mL/min, o <15 mL/min que no reciben hemodiálisis crónica, por cuanto no se ha establecido su seguridad en estas poblaciones.

Ajuste de la dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh clase A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Daño hepático severo (Child-Pugh clase C):** no se recomienda su uso.

Precauciones

- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debida a las interacciones con otras drogas: el uso concomitante con otras drogas podría conllevar a interacciones conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales podrían generar una pérdida del efecto terapéutico y un posible desarrollo de resistencia, además de probables reacciones adversas clínicamente significativas de exposiciones mayores de drogas concomitantes.
- El síndrome de reconstitución inmune: podría requerirse de más evaluación y tratamiento.
- El nuevo inicio o empeoramiento de daño renal: en todos los pacientes, evaluar la creatinina sérica, la depuración de creatinina estimada, la glucosa y las proteínas en orina al iniciar el tratamiento y durante la terapia, dentro de un esquema apropiado clínicamente. Además, evaluar el fósforo sérico en los pacientes con enfermedad renal crónica.
- Acidosis láctica severa, hepatomegalia con esteatosis: suspender el tratamiento en pacientes que presentan síntomas o hallazgos de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o una hepatoxicidad pronunciada.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

- Administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, la tableta no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzocina.
- Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina.
- Drogas estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
- Neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona.
- Inhibidores de la PDE-5: sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam.

La contraindicación de dichas asociaciones se debe a que la administración concomitante de la tableta con determinados medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A puede aumentar sus concentraciones plasmáticas, elevando el riesgo de reacciones adversas graves o potencialmente mortales, como vasoespasmo periférico o isquemia (con dihidroergotamina, ergotamina y ergometrina), miopatía, incluida rabdomiólisis (con simvastatina o lovastatina), sedación prolongada o aumentada y depresión respiratoria (con midazolam administrado por vía oral o triazolam).

- Administración concomitante con medicamentos inductores potentes de CYP3A, debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al tratamiento. Por lo tanto, la tableta no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

  - Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
  - Antimicobacterianos: rifampicina.
  - Medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

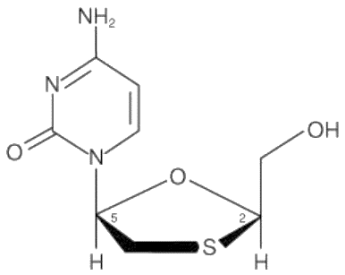
- Administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

Lamivudina

Lamivudina 10 mg/mL solución oral que contiene sucrosa al 20 % (P/V). Envase de polietileno con 240 mL. Sabor agradable. No contiene alcohol.

Lamivudina 150 mg. Tableta recubierta.

La lamivudina es un inhibidor transcriptasa reversa nucleósido.



Mecanismo de acción

La lamivudina es un análogo de nucleósido con actividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibidora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y del VIH-2 *in vitro*; además, es activo frente a aislados clínicos del VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Embarazo: categoría C.

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tomar en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en humanos.

Los estudios con lamivudina realizados en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en los conejos, pero no en las ratas.

En los seres humanos, se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina.

Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. Con base en lo anterior, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos. Por lo tanto, la lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si se considera clínicamente necesario.

En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente quedan embarazadas, existe la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos a análogos de nucleósidos en el útero y/o postparto.

Lactancia materna

Después de administrarse lamivudina por vía oral, esta se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se determinó que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (menos del 4 % de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad.

No existen datos sobre la seguridad de la lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos en ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

La lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad por vía oral en adultos está normalmente entre 80 y 85 %.

Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ($t_{máx}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) es de aproximadamente una hora.

La tableta de 150 mg es bioequivalente y dosis-proporcional a la tableta de 300 mg en lo que respecta al AUC, C_{max}, y t_{max}.

La administración de lamivudina tableta es bioequivalente a lamivudina solución oral en adultos en lo que respecta al AUC_{∞} y C_{max}.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{máx}$ y a una menor $C_{máx}$ (reducida en un 47 %). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de tabletas trituradas junto con una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100 % de la tableta triturada.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13 % de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es de 1,3 L/kg, y la vida media de cinco a siete horas. La depuración sistémica media de lamivudina es de aproximadamente 0,32 L/h/kg, con una depuración predominantemente renal (>70 %), a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

La lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16 a 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue de aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, presenta una vida media terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la vida media plasmática de lamivudina (de cinco a siete horas).

La depuración de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5 a 10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Los estudios realizados en pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

Una interacción con trimetoprima, constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal debe evaluarse cuidadosamente.

Administración

La lamivudina se administra vía oral, con o sin alimentos. Para asegurar la administración completa de la dosis, las tabletas deben tragarse sin partir. Para aquellos pacientes con dificultades para tragar las tabletas enteras, está disponible la solución oral de lamivudina. Alternativamente, como caso excepcional, sino se tiene disponible la solución oral, se pueden partir las tabletas y añadirlas a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido, la cual debe tomarse de inmediato.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales), vía oral:**
    - **Neonatos <30 días de edad (solución oral):** 2 mg/kg dos veces al día.

- **Infantes de un mes a <3 meses de edad (solución oral):** 4 mg/kg dos veces al día.
- **Infantes ≥3 meses, niños y adolescentes (solución oral):**

  Esquemas:

  - 4 mg/kg (hasta 150 mg) dos veces al día. Dosis máxima diaria: 300 mg.

    O

  - 10 mg/kg por día, una vez al día o divididos dos veces al día. Dosis diaria máxima: 300 mg.
  - **<25 kg:** 8 mg/kg por día, una vez al día o divididos dos veces al día. Dosis diaria máxima: 300 mg.
  - **≥25 kg:** 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

- **Tratamiento de infección por hepatitis B (pacientes no expuestos/no positivos al VIH), vía oral:** usar dentro de protocolo establecido.
  - **En niños ≥2 años y adolescentes:** 3 mg/kg una vez al día. Dosis máxima diaria: 100 mg.

Ajuste de dosis en daño renal

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes adultos con alteración renal moderada a grave, debido a una disminución de la depuración. Por tanto, se debe ajustar la dosis en pacientes cuya depuración de creatinina es inferior a 30 mL/min, utilizando la presentación de lamivudina en forma de solución oral.

No se dispone de datos acerca del uso de lamivudina en niños con alteración renal. Asumiendo que la depuración de creatinina y la depuración de lamivudina se correlacionan de forma parecida en niños y adultos, se recomienda que la posología para niños con alteración renal sea reducida en función de su depuración de creatinina, en la misma proporción que en adultos.

- **En infantes y niños con peso <25 kg:** no se reporta un ajuste en la dosis; sin embargo, valorar reducir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación. Usar con precaución y monitorear de cerca.
- **En infantes y niños con peso <30 kg:**

Depuración de creatinina	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
>50 mL/minuto	4 mg/kg	4 mg/kg dos veces
30 a <50 mL/minuto	4 mg/kg (Máximo: 150 mg)	4 mg/kg una vez al día (Máximo: 150 mg)
15 a <30 mL/minuto	4 mg/kg (Máximo: 150 mg)	2,6 mg/kg una vez al día (Máximo 100 mg)
5 a <15 mL/minuto	4 mg/kg (Máximo 150 mg)	1,3 mg/kg una vez al día (Máximo 50 mg)
<5 mL/minuto	1,3 mg/kg (Máximo 50 mg)	0,7 mg/kg una vez al día (Máximo 25 mg)

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

> **Alerta**
>
> Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluso con casos fatales, con el uso de análogos de nucleósido solos o en combinación, incluyendo la lamivudina y otros ARV.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1:** 300 mg por día (ya sea como 150 mg dos veces al día o como 300 mg una vez al día). En el paciente infectado con el VIH-1 y el VHB, la lamivudina debe administrarse a la dosis indicada para la terapia para el VIH-1, como parte de un apropiado régimen de combinación.

- **Infección crónica por hepatitis B asociada, con evidencia de replicación viral de hepatitis B e inflamación hepática activa (esta indicación se basa en respuestas serológicas e histológicas de un año en pacientes adultos con hepatitis B crónica compensada):** 100 mg una vez al día. Usar la presentación específica para uso en VHB. La duración del tratamiento debe verse dentro del protocolo establecido. **Si el paciente está coinfectado con el VIH-1 y el VHB, se debe usar la presentación con la potencia más alta (150 mg y 10 mg/mL), correspondiente al tratamiento del VIH-1.**

Ajuste de dosis en daño renal

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con alteración renal moderada a grave, debido a una disminución de la depuración. Por tanto, se debe ajustar la dosis en pacientes cuya depuración de creatinina es inferior a 30 mL/min, utilizando la presentación de lamivudina en forma de solución oral.

Depuración de creatinina	Dosis de lamivudina en pacientes con infección por el VIH-1
>50 mL/minuto	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.
30 a <50 mL/minuto	150 mg una vez al día.
15 a <30 mL/minuto	La primera dosis de 150 mg, seguida de dosis de 100 mg una vez al día.
5 a <15 mL/minuto	La primera dosis de 150 mg, seguida de dosis de 50 mg una vez al día.
<5 mL/minuto	La primera dosis de 50 mg, seguida de dosis de 25 mg una vez al día.

No se requieren dosis adicionales de lamivudina después de una hemodiálisis de rutina (cuatro horas) o de diálisis peritoneal.

Depuración de creatinina	Dosis de lamivudina en pacientes con infección por el VHB
>50 mL/minuto	100 mg dos una vez al día.
30 a <50 mL/minuto	La primera dosis de 100 mg, seguida de dosis de 50 mg una vez al día.
15 a <30 mL/minuto	La primera dosis de 100 mg, seguida de dosis de 25 mg una vez al día.
5 a <15 mL/minuto	La primera dosis de 35 mg, seguida de dosis de 15 mg una vez al día.
<5 mL/minuto	La primera dosis de 35 mg, seguida de dosis de 10 mg una vez al día.

No se requieren dosis adicionales de lamivudina después de una hemodiálisis de rutina (cuatro horas) o de diálisis peritoneal.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes descompensados con enfermedad hepática.

Alerta

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluso fatales, con el uso de análogos de nucleósido solos o en combinación, incluyendo lamivudina y otros ARV. Se debe suspender el tratamiento si los hallazgos clínicos y/o de laboratorio sugieren acidosis láctica o hepatoxicidad pronunciada.

Se han reportado exacerbaciones de hepatitis B en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y el VIH-1, descontinuándose el tratamiento con lamivudina. La función hepática debe monitorearse de cerca, con un seguimiento clínico y de laboratorio por varios meses en los pacientes coinfectados con el VHB y el VIH-1 que suspendan el tratamiento con lamivudina.

Los pacientes con infección por el VIH-1 solo deben recibir las presentaciones de lamivudina apropiadas para su tratamiento.

Previo a iniciar el tratamiento con lamivudina para la infección crónica por el VHB, debe determinarse el estado del VIH, ya que la dosis de lamivudina para el tratamiento de la infección por el VIH conllevaría a dosis subóptimas en pacientes con este tipo de infección, permitiendo la selección de aislados del VIH resistentes a la lamivudina.

Los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB han reportado variantes del VHB resistentes a lamivudina, asociados con regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina.

La emtricitabina no debe administrarse en forma concomitante con lamivudina.

En pacientes coinfectados con el VIH-1/VHC que están recibiendo regímenes con base al interferón y a la ribavirina, se ha presentado descompensación hepática, algunas veces fatal. Monitorear las toxicidades asociadas con el tratamiento. Valorar si se deja la lamivudina, si se reduce la dosis o si se suspende el interferón alfa y la ribavirina.

Lopinavir y ritonavir

Lopinavir 200 mg con ritonavir 50 mg. Tableta recubierta. Envase con 120 tabletas.

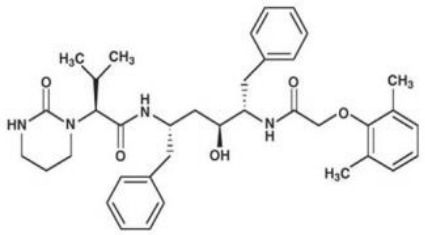
Lopinavir 100 mg con ritonavir 25 mg. Tableta recubierta. Envase con 60 tabletas.

Lopinavir 80 mg/mL y ritonavir 20 mg/mL. Solución oral. Envase con 160 mL.

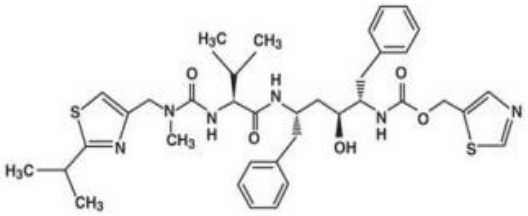
Contiene en su formulación: alcohol al 42,4 % v/v, jarabe de acesulfame potásico, saborizante artificial de algodón de azúcar, ácido cítrico, sacarina sódica, saborizante Magnasweet-110, mentol, jarabe de maíz alto en fructosa, propilenglicol, glicerina, povidona, con saborizante natural y artificial de vainilla, aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, aceite de menta, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua.

El lopinavir y ritonavir es una combinación fija de dos inhibidores de proteasa del VIH. El ritonavir es un inhibidor potente de la isoenzima del citocromo P-450 (CYP) 3 A hepático, que disminuye el metabolismo y aumenta las concentraciones plasmáticas del lopinavir.

Lopinavir



Ritonavir



Mecanismo de acción

El lopinavir proporciona la actividad antiviral de lopinavir/ritonavir. Se trata de un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y del VIH-2. Al bloquear la proteasa del VIH impide la escisión de la poliproteína *gag-pol,* dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.

Embarazo: categoría C (lopinavir/ritonavir).

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tomar en cuenta los datos en animales y la experiencia clínica en humanos, para categorizar la seguridad del feto.

Los ensayos en animales han demostrado toxicidad reproductiva con el uso de lopinavir/ritonavir. En humanos, la evidencia al respecto es limitada. En este caso, los estudios se han centrado en seguridad general y resultados obstétricos, sin demostrar toxicidad reproductiva clara.

Se ha evaluado lopinavir/ritonavir en más de 3.000 mujeres durante el embarazo, incluyendo más de 1.000 durante el primer trimestre. La prevalencia en defectos en el nacimiento en mujeres expuestas a lopinavir en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general. No se ha visto un patrón de defectos en el nacimiento que sugiera una etiología común.

Con base en lo anterior, es improbable un riesgo de malformación en humanos. Por tanto, lopinavir/ritonavir puede utilizarse durante el embarazo si se considera clínicamente necesario, evaluando el riesgo-beneficio.

Lactancia materna

Los estudios en ratas han revelado que lopinavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana.

Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por VIH no den de amamantar a sus bebés en ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH, y no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos.

El lopinavir se metaboliza completamente a través del CYP3A. El ritonavir, un potente inhibidor de esta enzima, bloquea el metabolismo del lopinavir y, en consecuencia, eleva sus concentraciones plasmáticas. En un ensayo con ^{14}C-lopinavir en humanos se observó que el 89 % de la radiactividad en plasma tras una dosis única de lopinavir/ritonavir 400/100 mg correspondía al compuesto original.

La administración de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día produjo concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir, por su parte, fueron inferiores al 7 % de los alcanzados con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. Además, la EC50 antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de lopinavir/ritonavir se debe al lopinavir.

En general, se han identificado como mínimo 13 metabolitos por oxidación. El par epimérico de los 4-oxo y 4-hidroxi metabolitos son los productos mayoritarios con actividad antiviral, pero únicamente aportan una cantidad mínima de la radiactividad plasmática total. Se ha demostrado que ritonavir induce enzimas metabólicas, dando como resultado la inducción de su propio metabolismo y, probablemente, también la del lopinavir.

Las concentraciones del lopinavir antes de la administración de la dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a dos semanas.

Hasta la fecha, no se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos.

En el estado estacionario, lopinavir se une aproximadamente en un 98 a 99 % a proteínas plasmáticas, en especial a la alfa-1 glicoproteína ácida (AGA) y a la albúmina, con mayor afinidad por la primera. Esta unión permanece constante en el rango de las concentraciones observadas con la dosis de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Aproximadamente, un 2,2 % y un 19,8 % de lopinavir sin metabolizar se recuperó en orina y en heces, respectivamente.

Tras la administración de dosis múltiples, menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar se excretó por orina. La vida media de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un intervalo de dosificación de 12 horas fue en promedio de 5 a 6 horas, mientras que la depuración aparente (Dep/F) de lopinavir administrado por vía oral se estimó en 6 a 7 L/h.

Administración

La combinación fija de tabletas de lopinavir y ritonavir pueden tomarse con o sin alimentos. Las tabletas deben ser deglutidas en forma entera; no deben masticarse, quebrarse o triturarse.

La combinación fija de la solución oral debe tomarse con alimentos, para intensificar la biodisponibilidad y disminuir la variabilidad cinética.

Las tabletas y la solución oral no deben administrarse una vez al día en pacientes menores de 18 años.

No se recomienda utilizar las tabletas en pacientes <15 kg o <0,6 m^2.

La dosis de la solución oral debe administrarse utilizando una jeringa calibrada.

Debido a que la solución oral contiene alcohol y propilenglicol, no se recomienda usar jeringas o sondas de alimentación de poliuretano, ya que son incompatibles. Las jeringas o sondas de alimentación que son compatibles con el etanol y el propilenglicol son las sondas o jeringas de PVC.

Indicaciones y dosis en pediatría (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1 (uso oral):** la dosis se expresa con base al lopinavir.
  - **En edad posnatal ≥14 días y edad posmenstrual ≥42 semanas:**
    - **En pacientes recibiendo terapia ARV concomitante sin efavirenz, fosamprenavir, nelfinavir o nevirapina:** la dosis recomendada de la solución oral de lopinavir/ritonavir es de 16 mg/kg de lopinavir y 4 mg/kg de ritonavir dos veces al día o de 300 mg de lopinavir/m^2 y 75 mg/m^2 de ritonavir dos veces al día. Los neonatos que reciben la dosis de 300 mg de lopinavir/m^2 dos veces al día podrían tener concentraciones séricas en el valle menores que las comparadas con adultos; evaluar a los neonatos y ajustar la dosis por crecimiento incremental (ASC) a intervalos frecuentes.
  - **En infantes con edad posmenstrual ≥42 semanas (14 días a seis meses de edad):**
    - **En pacientes recibiendo terapia ARV concomitante sin efavirenz, fosamprenavir, nelfinavir o nevirapina:** la dosis recomendada de la solución oral de lopinavir/ritonavir es de 16 mg/kg de lopinavir y 4 mg/kg de ritonavir dos veces al día o de 300 mg/m^2 de lopinavir y 75 mg/m^2 de ritonavir dos veces al día. Los pacientes que reciben la dosis de 300 mg de lopinavir/m^2 dos veces al día podrían tener concentraciones séricas en el valle menores que las comparadas con adultos; evaluar a estos pacientes y ajustar la dosis por crecimiento incremental (ASC) a intervalos frecuentes.

- **En pacientes >6 meses a adolescentes <18 años:**

  - **En pacientes recibiendo terapia ARV concomitante sin efavirenz, fosamprenavir, nelfinavir o nevirapina:** la dosis de lopinavir/ritonavir es de 230 mg/m^2 de lopinavir (dosis máxima: 400 mg) dos veces al día.

  - **Esquema alternativo en pacientes pesando ≥15 kg y que son capaces de tomar las tabletas o adaptar la dosis a la solución oral (con base en la dosis de 230 mg/m^2 de lopinavir (dosis máxima: 400 mg) dos veces al día):**

Área de superficie corporal	Dosis lopinavir
≥0,6 a <0,9 m^2	200 mg dos veces al día
≥0,9 a <1,4 m^2	300 mg dos veces al día
≥1,4 m^2	400 mg dos veces al día

En peso	Dosis lopinavir
<15 kg	12 mg/kg dos veces al día
15 a 40 kg	10 mg/kg dos veces al día
>40 kg	400 mg dos veces al día

En peso	Dosis lopinavir
≥15 a 25 kg	200 mg dos veces al día
>25 a 35 kg	300 mg dos veces al día
>35 kg	400 mg dos veces al día

  - **En pacientes con sensibilidad disminuida o con sospecha al lopinavir:**

    - **300 mg/m^2 de lopinavir (dosis máxima: 400 mg) dos veces al día:**

En peso	Dosis lopinavir
<15 kg	13 mg/kg dos veces al día
15 a 45 kg	11 mg/kg dos veces al día
>45 kg	400 mg dos veces al día

    - **300 mg/m^2 de lopinavir (dosis máxima: 400 mg) dos veces al día:**

En peso	Dosis lopinavir
15 a 20 kg	200 mg dos veces al día
>20 a 30 kg	300 mg dos veces al día
>30 kg	400 mg dos veces al día

- **En pacientes (>6 meses a <18 años) recibiendo terapia ARV con efavirenz, nelfinavir o nevirapina (o pacientes no recibiendo estos ARV, pero con sospecha de una disminuida susceptibilidad al lopinavir):**

  - **300 mg/m^2 de lopinavir dos veces al día:**

Área de superficie corporal	Dosis lopinavir
≥0,6 a <0,8 m^2	200 mg dos veces al día
≥0,8 a <1,2 m^2	300 mg dos veces al día
≥1,2 a <1,7 m^2	400 mg dos veces al día
≥1,7 m^2	500 mg dos veces al día

  - **300 mg/m^2 de lopinavir dos veces al día:**

En peso	Dosis lopinavir
<15 kg	13 mg/kg dos veces al día
≥15 a 45 kg	11 mg/kg dos veces al día
>45 kg	500 mg dos veces al día

  - **300 mg/m^2 de lopinavir dos veces al día:**

En peso	Dosis lopinavir
≥15 a 20 kg	200 mg dos veces al día
>20 a 30 kg	300 mg dos veces al día
>30 a 45 kg	400 mg dos veces al día
>45 kg	600 mg dos veces al día

La fórmula del área de superficie corporal (ASC)*:

$$\text{ASC (m}^2\text{) Mosteller} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}}$$

$$\text{(ASC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg))}}{3.600}}$$

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, en daño renal usar con precaución.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, en daño hepático usar con precaución.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales) en el tratamiento de la infección por el VIH-1, vía oral:

Régimen una vez al día	
200 mg lopinavir/50 mg ritonavir tableta	800 mg lopinavir/200 mg ritonavir (4 tabletas) una vez al día
80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/mL (solución oral)	800 mg lopinavir/200 mg ritonavir (10 mL) una vez al día

Régimen dos veces al día	
200 mg lopinavir/50 mg ritonavir tableta	400 mg lopinavir/100 mg ritonavir (2 tabletas) dos veces al día
80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/mL (Solución oral)	400 mg lopinavir/200 mg ritonavir (5 mL) dos veces al día

Régimen dos veces al día en combinación con efavirenz, nevirapina o nelfinavir	
80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/mL (solución oral)	520 mg lopinavir/130 mg ritonavir (6,5 mL) dos veces al día

No se recomienda el uso del régimen de una vez al día en pacientes con menos de tres sustituciones asociadas a resistencia al lopinavir. Tampoco en pacientes recibiendo efavirenz, fosamprenavir, nevirapina, nelfinavir, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

- **En mujeres embarazadas (sin sustituciones de aminoácidos asociados a resistencia al lopinavir), vía oral:** 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día. Se debe dar un seguimiento cercano.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

En pacientes en hemodiálisis, no usar la dosis una vez al día.

Ajuste de la dosis en daño hepático

Usar con precaución en pacientes con daño hepático (es metabolizado en forma primaria por el hígado).

En daño hepático de leve a moderado, el AUC del lopinavir se podría aumentar en aproximadamente un 30 %. En daño severo no se reportan datos.

Alertas

- Interacción de drogas: podrían presentarse concentraciones plasmáticas altas de medicamentos concomitantes; por tanto, se debe considerar una potencial interacción de droga-droga, con el fin de reducir el riesgo de reacciones adversas serias, que amenacen la vida del paciente.

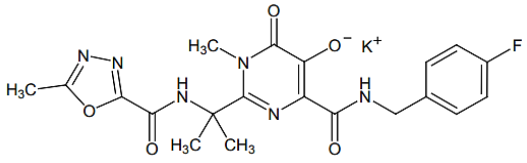
- Pancreatitis: se han presentado casos fatales; por tanto, valorar la suspensión de la terapia.
- Hepatoxicidad: han ocurrido casos fatales. Monitorear la función hepática antes y durante la terapia, en especial en pacientes con enfermedad hepática de fondo, incluyendo hepatitis B y C o elevaciones marcadas de transaminasas.
- Se ha reportado prolongación del intervalo QT y casos aislados de torsade de pointes, aun cuando la causalidad no pudiera ser establecida. Evitar su uso en pacientes con síndrome congénito de QT largo, en aquellos con hipocalemia y junto con otras drogas que prolonguen el intervalo QT.
- En algunos pacientes se puede presentar prolongación del intervalo PR. Se han reportado casos de bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad preexistente del sistema de conducción, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca estructural, o cuando se administran otras drogas que podrían prolongar el intervalo PR.
- Hemofilia: se podría presentar sangrado espontáneo y podría requerirse un factor VIII.
- Tener precaución en los adultos mayores, ya que ellos presentan de manera más frecuente función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como enfermedad concomitante o tratamiento concomitante con otras drogas.
- El lopinavir/ritonavir es principalmente metabolizado en el hígado; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con daño hepático, debido a que las concentraciones de lopinavir aumentan.

Raltegravir

Raltegravir 434,4 mg (como raltegravir potásico) equivalente a 400 mg de raltegravir libre de fenol. Tableta recubierta.

El raltegravir en la formulación en la tableta recubierta contiene entre otros excipientes al fosfato de calcio dibásico anhidro y a la lactosa monohidrato.

Raltegravir 108,6 mg (como raltegravir potásico), equivalente a 100 mg de raltegravir libre de fenol. La suspensión oral (a partir del polvo reconstituido con 10 mL agua, obteniéndose una concentración final de 10 mg/mL).



Mecanismo de acción

El raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH esencial para la replicación viral. Al bloquear la integrasa, se impide la inserción covalente del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración limita la propagación de la infección.

Embarazo: categoría C.

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y, consecuentemente, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tomar en cuenta los datos en animales y la experiencia clínica en mujeres embarazadas, con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. En humanos, la evidencia al respecto es limitada. En este caso, los estudios se han centrado en seguridad general y resultados obstétricos, sin demostrar toxicidad reproductiva clara.

Estudios en mujeres embarazadas (entre 300 y 1.000 embarazos expuestos durante el primer trimestre) demuestran que raltegravir 400 mg dos veces al día no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Solo se debe utilizar raltegravir 400 mg dos veces al día durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia materna

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche; sin embargo, se desconoce si ocurre lo mismo en la leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. De tal forma, raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos, para evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a quienes se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, este medicamento se absorbe rápidamente, con un $T_{máx}$ aproximada de tres horas posterior a su administración.

El AUC y la $C_{máx}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 a 1.600 mg. La $C_{12\,h}$, por su parte, aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza de forma rápida, aproximadamente en los dos días siguientes a la administración.

La acumulación según el AUC y la $C_{máx}$ es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la $C_{12\,h}$.

La biodisponibilidad absoluta del raltegravir aún se desconoce.

Raltegravir se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Cuando se administraron dosis múltiples de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo (hubo un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas).

La $C_{12\,h}$ fue 66 % superior y la $C_{máx}$ fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas.

La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la $C_{máx}$ aproximadamente dos veces y la $C_{12\,h}$ en 4,1 veces.

La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la $C_{máx}$ en 46 % y 52 %, respectivamente; la $C_{12\,h}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (μM).

El raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

La vida media terminal aparente de raltegravir es de alrededor de nueve horas, con una fase alfa de la vida media más corta (aproximadamente una hora), que supone la mayor parte del AUC.

Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, casi el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces solo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos.

En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó alrededor del 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido.

Estudios en los que se usaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por lo tanto, el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1 no se considera necesario ajustar la dosis, debido al polimorfismo genético.

Administración

El raltegravir en tableta o en suspensión oral se puede dar con o sin comidas.

El polvo contenido en el sobre se suspende en 10 mL de agua, obteniéndose una concentración de 10 mg/mL. Agitar el reconstituido suavemente por 45 segundos; no agitar con fuerza. Una vez reconstituido, cargar la jeringa con el volumen correspondiente a la dosis que debe administrarse por vía oral. Desechar cualquier remanente de la suspensión.

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, disminuyendo sus niveles plasmáticos. La toma de un antiácido que contiene aluminio y magnesio dentro de las seis horas posteriores de haber tomado raltegravir redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de este con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.

La administración simultánea de raltegravir con un antiácido que contiene carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no se consideró clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra el raltegravir simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede elevar la tasa de absorción del raltegravir y subir sus niveles plasmáticos. Los perfiles de seguridad del subgrupo de pacientes que en los ensayos clínicos de fase III estaban tomando inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 fueron comparables con aquellos que no estaban tomando estos antiácidos. Por lo tanto, no se requiere de ningún ajuste de dosis con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales), vía oral:**

  - **En neonatos a término completo (cero a cuatro semanas), suspensión oral (10 mg/mL):** si la madre ha tomado raltegravir 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis debe darse al neonato 24 a 48 horas después del nacimiento.

En peso (0 a 1 semana)	Dosis
2 a <3 kg	4 mg (0,4 mL) una vez al día
3 a <4 kg	5 mg (0,5 mL) una vez al día
4 a <5 kg	7 mg (0,7 mL) una vez al día

En peso (1 a 4 semanas)	Dosis
2 a <3 kg	8 mg (0,8 mL) dos veces al día
3 a <4 kg	10 mg (1 mL) dos veces al día
4 a <5 kg	15 mg (1,5 mL) dos veces al día

  - **En infantes (≥4 semanas) y niños, suspensión oral (10 mg/mL):**

    - **Pesando de 3 a <20 kg:** 6 mg/kg dos veces al día. Dosis diaria máxima: 200 mg.

En peso	Dosis
3 a <4 kg	25 mg (2,5 mL) dos veces al día
4 a <6 kg	30 mg (3 mL) dos veces al día
6 a <8 kg	40 mg (4 mL) dos veces al día
8 a <11 kg	60 mg (6 mL) dos veces al día
11 a <14 kg	80 mg (8 mL) dos veces al día
14 a <20 kg	100 mg (10 mL) dos veces al día

- **En niños y adolescentes con peso ≥25 kg, capaces de deglutir la tableta:** 400 mg dos veces al día.

- **En niños y adolescentes con peso ≥40 kg, capaces de deglutir la tableta:** 400 mg dos veces al día.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

En pacientes con ERC terminal en hemodiálisis intermitente, dar la dosis después de la diálisis en los días de diálisis.

Dosis en daño hepático

- **En niños**

  - **Daño de leve a moderado:** no se requiere un ajuste de la dosis.
  - **Daño severo:** no se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la infección por VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales):** 400 mg dos veces al día. Se debe valorar un ajuste de la dosis de raltegravir cuando se coadministra con rifampicina, recomendándose 800 mg dos veces al día.

  El raltegravir se debe utilizar con precaución cuando se administra simultáneamente con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), como la rifampicina, ya que reducen las concentraciones plasmáticas del raltegravir. Se desconoce el impacto que esto produce sobre la eficacia del raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. En pacientes menores de 18 años no existen datos sobre cómo administrar simultáneamente estos medicamentos.

Dosis en daño renal

- **Daño leve, moderado y severo:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Enfermedad renal en estado terminal en hemodiálisis intermitente:** dar dosis después de la diálisis en los días de diálisis.

Dosis en daño hepático

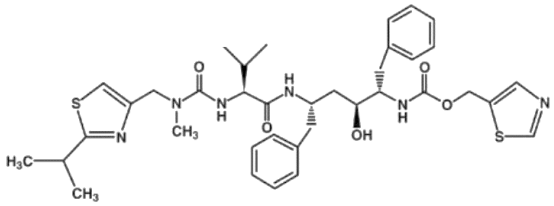
- **Daño de leve a moderado:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Daño severo:** no se reporta un ajuste en la dosis.

Ritonavir

Ritonavir 100 mg. Tableta recubierta.

Ritonavir 80 mg/mL (600 mg de ritonavir/7,5 mL). Solución oral. Envase con 240 mL (contiene 19,2 g de ritonavir). Sabor agradable.

La solución contiene como excipientes al etanol (≈43 % v/v), agua, aceite de castor polioxil 35, propilenglicol (27 5 p/v), ácido cítrico anhidro para ajustar el pH, sacarina de sodio, aceite de pimienta, sabor.



Mecanismo de acción

El ritonavir es un inhibidor peptidomimético, activo por vía oral, de las aspartil proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH hace que la enzima sea incapaz de procesar el precursor de la poliproteína gag-pol, lo que lleva a la producción de partículas de VIH con morfología inmadura, incapaces de iniciar nuevos ciclos de infección.

El ritonavir fue el primer inhibidor de proteasa (aprobado en 1996) cuya eficacia se demostró en un ensayo clínico con variables clínicas. Sin embargo, debido a las propiedades inhibitorias metabólicas del ritonavir, en la práctica clínica se utiliza principalmente como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de proteasa.

El ritonavir tiene afinidad selectiva por la proteasa del VIH y posee escasa actividad inhibidora frente a las aspartil proteasas humanas.

La potenciación farmacocinética producida por ritonavir se fundamenta en su actividad como inhibidor potente del metabolismo mediado por CYP3A. El grado de potenciación está relacionado con la ruta metabólica del inhibidor de proteasa coadministrado y el impacto de este inhibidor sobre el metabolismo del ritonavir. Por lo general, se logra su máxima inhibición con dosis de 100 mg diarios o 200 mg dos veces al día de ritonavir, dependiendo del inhibidor de proteasa coadministrado.

Embarazo: categoría B.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En humanos, la evidencia al respecto es limitada. En este caso, los estudios se han centrado en seguridad general y resultados obstétricos, sin demostrar toxicidad reproductiva clara.

Una gran cantidad de mujeres embarazadas (6.100 nacimientos vivos) fueron expuestas a ritonavir durante el embarazo; de estos, 2.800 nacidos vivos fueron expuestos durante el primer trimestre. En la mayoría de los casos, el ritonavir se utilizó en terapia combinada, no a dosis terapéuticas de ritonavir, pero sí a dosis inferiores a las que actúa como potenciador farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa. Los datos indican que el índice de alteraciones de nacimiento no aumenta en comparación con los índices observados en los sistemas de vigilancia de alteraciones de nacimiento de la población general. Por tanto, el ritonavir puede usarse durante el embarazo si se considera clínicamente necesario.

El ritonavir interacciona negativamente con los anticonceptivos orales, por lo que durante el tratamiento deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos, eficaces y seguros.

Lactancia materna

La limitada información existente indica que ritonavir se excreta en la leche materna, pero no se mencionan los efectos en los lactantes o en la producción de leche.

Debido a la posibilidad de transmitir el VIH (en lactantes VIH-negativos), desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos) y generar reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres infectadas con VIH no deben amamantar a sus hijos en ninguna circunstancia si están en tratamiento con ritonavir.

Farmacocinética

No existe una formulación parenteral de ritonavir, por lo que no se ha determinado el grado de absorción ni la biodisponibilidad absoluta.

La farmacocinética de ritonavir se ha estudiado en adultos voluntarios infectados por VIH-1 que no estaban en ayunas, mediante regímenes a dosis múltiples.

Tras una dosificación múltiple, la acumulación de ritonavir fue ligeramente menor que la prevista a partir de una dosis única, debido a un aumento dependiente del tiempo y de la dosis en la depuración aparente (Dep/F).

Las concentraciones valle de ritonavir descienden con el tiempo, tal vez debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de dos semanas. El tiempo hasta obtener la concentración máxima (T_{max}) permaneció constante en alrededor de cuatro horas con el aumento de la dosis. La media de la depuración renal fue menor de 0,1 L/h y se mantuvo relativamente constante en todo el rango de dosis.

Las concentraciones plasmáticas de ritonavir después de la administración de una dosis única de 100 mg en tableta son similares a las de 100 mg en cápsula blanda tomada con alimentos.

La administración de una dosis única de ritonavir tableta 100 mg con una comida moderadamente rica en grasa (857 kcal de las cuales el 31 % proviene de la grasa) o con una comida con alto contenido en grasa (907 kcal de las cuales el 52 % proviene de la grasa) se asoció con un descenso medio del 20 al 23 % en el AUC y en la C_{max} de ritonavir.

El volumen de distribución aparente (V_B/F) de ritonavir es de 20 a 40 L tras la administración de una dosis única de 600 mg.

El ritonavir se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 98 a 99 % y es constante en un rango de 1,0 a 100 µg/mL.

El ritonavir se une a la alfa-1-ácido glicoproteína (AAG) y a la albúmina sérica humana (ASH) con afinidad comparable.

Se ha registrado que ritonavir se metaboliza en el hígado por el sistema citocromo P450, fundamentalmente por la familia de isoenzimas CYP3A y en menor medida por la isoforma CYP2D6. Estudios en animales y ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que ritonavir sufre principalmente un metabolismo oxidativo. En el hombre se han identificado cuatro metabolitos de ritonavir. El metabolito isopropiltiazol (M-2) generado por oxidación es el metabolito principal y tiene una actividad antiviral similar al compuesto del que procede. Sin embargo, la AUC del metabolito M-2 fue de aproximadamente un 3 % de la AUC del compuesto original.

Dosis bajas de ritonavir han mostrado efectos importantes sobre la farmacocinética de otros inhibidores de proteasa y de otros productos metabolizados por CYP3A4. A la vez, determinados inhibidores de proteasa pueden afectar la farmacocinética de ritonavir.

Estudios en humanos con ritonavir marcado radioactivamente demostraron que la eliminación del fármaco se produce fundamentalmente vía sistema hepatobiliar; se recuperó alrededor de un 86 % del marcador en las heces, parte del cual se esperaba que fuera ritonavir no absorbido. Por otro lado, se determinó que la eliminación renal no es la principal vía de eliminación del ritonavir, tal como se había observado en los estudios en animales.

Administración

El ritonavir se administra vía oral. Se recomienda tomarlo con comidas, ya que los alimentos podrían ayudar a mantener una absorción GI consistente y disminuir los efectos adversos GI.

No se recomienda tomarlo con antiácidos, por cuanto no se ha evaluado el efecto sobre la absorción oral.

La solución oral de ritonavir debe agitarse bien previo a la administración de cada dosis.

El ritonavir se usa en conjunto con otros agentes antirretrovirales.

Aun cuando no es necesaria la modificación usual de las dosis de zidovudina, generalmente, en pacientes tratados con ritonavir la dosis de ritonavir debe ser administrada con una diferencia de dos a dos horas y media entre ambos.

Si un paciente se olvida tomar la dosis correspondiente de ritonavir, debe tomarla lo más pronto posible; sin embargo, si el paciente se salta una dosis, no debe doblar la dosis para recuperar la que le faltó.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de la infección por el VIH (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales):**
  - **Infantes >1 mes (edad posmenstrual ≥44 semanas) a 12 meses de edad y niños, vía oral:** se recomienda el uso de un esquema de dosificación escalonado cuando se inicia el ritonavir. En este caso, se aconseja empezar con una dosis de 250 mg/m^2 cada 12 horas e ir titulando la dosis a intervalos de dos a tres días en incrementos de 50 mg/m^2 cada 12 horas hasta incrementos de 350 a 400 mg/m^2 cada 12 horas, a como vaya siendo tolerado. Si un niño no es capaz de tolerar una dosis de 400 mg/m^2 cada 12 horas debido a los efectos adversos, puede utilizarse la dosis más alta que sea tolerada, en conjunto con otros agentes antirretrovirales; alternativamente, podría considerarse el cambio por otro inhibidor de proteasa. Dosis máxima diaria: 1.200 mg (600 mg por dosis).

    Fórmula de área de superficie corporal (ASC):

$$\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}}$$

$$(\text{ASC } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}})$$

Dosis pediátricas para la solución oral (80 mg/mL)

Área de superficie corporal	Dosis bid 250 mg/m^2	Dosis bid 300 mg/m^2	Dosis bid 350 mg/m^2	Dosis bid 400 mg/m^2
0,20 m^2	0,6 mL (50 mg)	0,75 mL (60 mg)	0,9 mL (70 mg)	1,0 mL (80 mg)
0,25 m^2	0,8 mL (62,5 mg)	0,9 mL (75 mg)	1,1 mL (87,5 mg)	1,25 mL (100 mg)
0,50 m^2	1,6 mL (125 mg)	1,9 mL (150 mg)	2,2 mL (175 mg)	2,5 mL (200 mg)
0,75 m^2	2,3 mL (187,5 mg)	2,8 mL (225 mg)	3,3 mL (262,5 mg)	3,75 mL (300 mg)

Área de superficie corporal	Dosis bid 250 mg/m^2	Dosis bid 300 mg/m^2	Dosis bid 350 mg/m^2	Dosis bid 400 mg/m^2
1,00 m^2	3,1 mL (250 mg)	3,75 mL (300 mg)	4,4 mL (350 mg)	5 mL (400 mg)
1,25 m^2	3,9 mL (312,5 mg)	4,7 mL (375 mg)	5,5 mL (437,5 mg)	6,25 mL (500 mg)
1,50 m^2	4,7 mL (375 mg)	5,6 mL (450 mg)	6,6 mL (525 mg)	7,5 mL (600 mg)

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Como el ritonavir se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener especial cuidado cuando se administre como potenciador farmacocinético a pacientes con insuficiencia renal dependiendo del inhibidor de proteasa específico que se le coadministre. Sin embargo, como el aclaramiento renal de ritonavir es inapreciable, no se espera un descenso en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

Ajuste de dosis en daño hepático

- **En infantes y niños**
  - **Daño de leve a moderado (Child-Pugh Clase A o B):** no se requiere un ajuste de la dosis. Usar con precaución, monitorear de cerca.
  - **Daño severo (Child-Pugh Clase C):** no se recomienda su uso.

> **Alerta**
>
> La coadministración de ritonavir con hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides de la ergota podrían resultar en eventos adversos potencialmente serios y/o que amenacen la vida, debido a los posibles efectos del ritonavir sobre el metabolismo hepático de ciertas drogas.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales):** 600 mg dos veces al día con comidas. El uso de un esquema de titulación de la dosis podría ayudar en la reducción de eventos adversos emergentes del tratamiento, mientras se mantengan niveles plasmáticos apropiados de ritonavir. El ritonavir debe iniciarse a no menos de 300 mg dos veces al día e ir titulando la dosis a intervalos de dos a tres días en incrementos de 100 mg dos veces al día. La dosis máxima de 600 mg dos veces al día no debe excederse al completarse la titulación. Se recomienda valorar si la titulación se hace completa en un período de 14 días.

- **Modificación de la dosis:** es necesario reducir la dosis de ritonavir cuando se utiliza junto con otros inhibidores de proteasa, como atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir y tipranavir.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

- **Daño hepático leve a moderado (Child-Pugh clase A o clase B):** no se reporta un ajuste en la dosis. Debido al metabolismo extensivo del efavirenz mediado por el citocromo P450, y de una limitada experiencia clínica en pacientes con daño hepático, tener precaución en la administración de efavirenz en estos pacientes.

- **Daño hepático severo (Child-Pugh clase C):** contraindicado su uso. No hay datos farmacocinéticos que avalen su seguridad en estos pacientes, por lo que no se recomienda su administración.

Alerta

- La coadministración de ritonavir con hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides de la ergota está contraindicada, ya que podría resultar en eventos adversos potencialmente serios y/o que amenacen la vida, debido a los posibles efectos del ritonavir sobre el metabolismo hepático de ciertas drogas.

- Reacciones hepáticas: se han reportado casos fatales. Monitorear la función hepática antes y durante la terapia, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis B y C, o con elevación marcada de transaminasas.

- Pancreatitis: se han reportado casos fatales; valorar si se suspende el ritonavir.

- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad: se han reportado reacciones alérgicas, que incluyen anafilaxis; necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Stevens-Johnson; broncoespasmo y angioedema. Suspender el tratamiento en caso de reacciones severas.

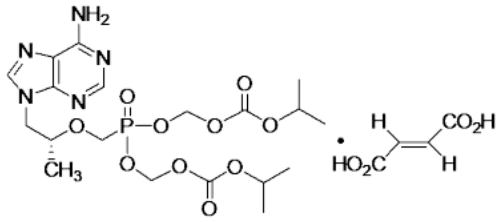
- Prolongación del intervalo PR: se podría presentar en algunos pacientes. Se han reportado casos de bloqueo cardíaco de segundo o de tercer grado. Usar con precaución en los pacientes con enfermedad preexistente del sistema de conducción, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cardíaca estructural de fondo o cardiomiopatía, o bien, cuando se administra con otras drogas que podrían prolongar el intervalo PR.

- Hemofilia: podría presentarse sangrado espontáneo, y se podría requerir del factor VIII.

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg). Tableta recubierta.

Entre los excipientes contiene lactosa (en forma de monohidrato).



Mecanismo de acción

El tenofovir disoproxilo fumarato es la sal fumarato de la prodroga tenofovir disoproxilo. El tenofovir disoproxilo se absorbe y se transforma en el principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, el tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, que induce la terminación de la cadena mediante enzimas celulares constitutivas. Este metabolito inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con los desoxirribonucleótidos por el sitio de unión, incorporándose al ADN y provocando la terminación de la cadena.

Por otro lado, el difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α, β, y γ.

A concentraciones de hasta 300 μmoL/L se ha observado que el tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

En general, el difosfato de tenofovir tiene una vida media intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo.

Embarazo: categoría B.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

En mujeres, datos de más de 1.000 embarazos indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxilo.

En caso necesario, podría considerarse el uso de tenofovir disoproxilo durante el embarazo.

Lactancia materna

Se ha observado que el tenofovir se excreta en la leche materna; sin embargo, no hay datos suficientes sobre sus efectos en recién nacidos/niños. Por tanto, no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH y VHB no amamanten a sus niños con leche materna, para evitar la transmisión vertical.

Farmacocinética

Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo a pacientes infectados por el VIH, este se absorbe rápidamente y se convierte por hidrólisis enzimática en tenofovir, su principio activo. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero se alcanzan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida.

La biodisponibilidad oral del tenofovir a partir del tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas fue de 25 %, aproximadamente.

La administración de tenofovir disoproxilo con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral, con un incremento del AUC de tenofovir de alrededor de 40 % y de la $C_{máx}$ de alrededor de 14 %.

Tras la primera dosis de tenofovir disoproxilo en pacientes que habían tomado alimento, la media de la $C_{máx}$ en suero osciló entre 213 y 375 ng/mL. La administración de tenofovir disoproxilo con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

Posterior a la administración intravenosa, el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 mL/kg.

Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (estudios preclínicos).

A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/mL, la unión *in vitro* del tenofovir a proteínas plasmáticas y séricas es inferior a 0,7 y 7,2 %.

Tras la administración oral de tenofovir, la vida media final aproximada es de 12 a 18 horas.

El tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose un 70-80 % de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. La depuración total se estima en 230 mL/h/kg (aproximadamente 300 mL/min) y la depuración renal en aproximadamente 160 mL/h/kg (alrededor de 210 mL/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir.

Administración

La tableta se toma con o sin comidas, aunque preferiblemente se debe tomar con comidas.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales) en niños de 2 a <12 años, pesando <35 kg, vía oral:** 8 mg/kg una vez al día. Dosis diaria máxima: 300 mg.

- **Infección crónica por hepatitis B en niños hasta 12 años, pesando ≥35 kg, vía oral:** 300 mg una vez al día. Los pacientes que no han alcanzado una disminución <2 log en el ADN VHB sérico después de al menos seis meses de terapia deben recibir un tratamiento adicional o bien, optar por una terapia alternativa.

- **Dosis omitida:** si un paciente omite una dosis de tenofovir en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar tenofovir lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de tenofovir más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

  Si el paciente vomita en el plazo de una hora después de tomar tenofovir, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de una hora después de tomar tenofovir, no es necesario que tome otra dosis.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **En niños ≥2 años:** no se reporta un ajuste de la dosis en pacientes con función renal normal; sin embargo, en pacientes con una depuración de creatinina <50 mL/minuto, la dosis debe disminuirse

Dosis en daño hepático

- **En niños ≥2 años:** no se reporta un ajuste de la dosis.

Alertas

Exacerbación postratamiento de hepatitis. Se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis en pacientes infectados con el VHB que han descontinuado la terapia anti-hepatitis B, incluyendo al tenofovir. Monitorear de cerca la función hepática después de suspender el tratamiento. Reiniciar la terapia si se considera clínicamente apropiado.

Evitar su coadministración concurrente o reciente con drogas nefrotóxicas.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis. Suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen síntomas de acidosis láctica o hepatoxicidad pronunciada.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales), vía oral:** 300 mg una vez al día.

- **Infección por hepatitis B:** 300 mg una vez al día. Los pacientes que no han alcanzado una reducción <2 log en el ADN VHB sérico después de al menos seis meses de terapia, deben recibir un tratamiento adicional o bien, optar por una terapia alternativa.

  La indicación en adultos se basa en el tratamiento de infección del VHB, en datos de seguridad y eficacia del tratamiento en sujetos que fueron nuevos en el tratamiento del tenofovir y en pacientes que estuvieron en tratamiento con resistencia documentada a la lamivudina.

  - **Hepatitis crónica con antígeno de hepatitis B (HBeAg) positivo:** tratar por un año o más hasta seroconversión del HBeAg y el ADN del VHB sérico no detectable. Continuar la terapia por seis meses o más después de la seroconversión del HBeAg.

  - **Hepatitis crónica con HBeAg negativo:** tratar por más de un año hasta depuración del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg).

  - **Enfermedad hepática descompensada:** se recomienda tratamiento a largo plazo.

- **Dosis omitida:** si un paciente omite una dosis de tenofovir en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar el medicamento lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de tenofovir más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

  Si el paciente vomita en el lapso de una hora después de tomar tenofovir, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de una hora después de habérselo tomado, no es necesario que tome otra dosis.

Ajuste de la dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥50 mL/minuto:** 300 mg cada 24 horas.
- **Depuración de creatinina de 30 a 49 mL/minuto:** 300 mg cada 48 horas.
- **Depuración de creatinina de 10 a 29 mL/minuto:** 300 mg cada 72 a 96 horas.
- **Hemodiálisis:** 300 mg cada siete días o después de aproximadamente un total de 12 horas de diálisis (usualmente una vez a la semana, asumiendo tres sesiones de diálisis con una duración de cerca de cuatro horas cada una).

Dosis en daño hepático

No es necesario un ajuste en la dosis.

Alertas

Exacerbación postratamiento de hepatitis. Se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis en pacientes infectados con el VHB que han descontinuado la terapia anti-hepatitis B, incluyendo al tenofovir. Monitorear de cerca la función hepática después de suspender el tratamiento. Reiniciar la terapia si se considera clínicamente apropiado.

Evitar su coadministración concurrente o reciente con drogas nefrotóxicas.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis. Suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen síntomas de acidosis láctica o hepatoxicidad pronunciada.

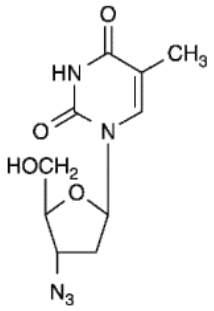
Zidovudina

Zidovudina 50 mg/5 mL. Solución oral. Envase con 240 mL. Sabor agradable.

Zidovudina 300 mg. Tableta recubierta.

Zidovudina 10 mg/mL. Solución inyectable. Concentrado para infusión IV. Frasco ampolla con 20 mL.

La zidovudina es un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósido.



Mecanismo de acción

La zidovudina es un agente antiviral muy activo *in vitro* frente a los retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La fosforilación de zidovudina al derivado monofosfato (MP) es catalizada por la timidina quinasa celular tanto en células infectadas como en células sanas. El paso de monofosfato a difosfato de zidovudina está catalizado por la timidilato quinasa celular y la formación del trifosfato (TP) por quinasas no específicas. El derivado (TP) actúa como substrato e inhibidor de la transcriptasa inversa del virus, quedando bloqueada la formación del ADN proviral por incorporación de la zidovudina-MP a la cadena y la posterior terminación de esta.

El efecto competitivo que ejerce la zidovudina-TP sobre la transcriptasa inversa del VIH es alrededor de 100 veces mayor que para la alfa ADN polimerasa celular.

Embarazo: categoría C.

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tomar en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en humanos. En el presente caso, se ha demostrado que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con tratamiento subsiguiente a los recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Por otra parte, en ensayos con animales la zidovudina se ha asociado con toxicidad reproductiva, atribuida a la inhibición de la replicación del ADN celular. Además, ha demostrado ser un cancerígeno transplacentario. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En humanos, los estudios se han centrado principalmente en seguridad general y en resultados obstétricos, sin demostrar toxicidad reproductiva clara.

Más de 3.000 casos de exposición durante el primer trimestre y más de 3.000 casos de exposición durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay toxicidad malformativa feto/neonatal, a pesar de haber transferencia de zidovudina a través de la placenta. Con base en lo anterior, el riesgo de malformaciones en los seres humanos pareciera ser poco probable.

Sin embargo, debe tenerse presente que análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósidos en el útero y/o después del nacimiento.

Por tanto, la zidovudina se puede utilizar durante el embarazo si se considera clínicamente necesario, valorando el riesgo-beneficio.

Lactancia materna

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas por el VIH, la concentración media de zidovudina en la leche humana y en el suero fue similar.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Farmacocinética

La zidovudina presenta una buena absorción intestinal, con una biodisponibilidad del 60 al 70 % para todas las dosis evaluadas.

En estudios realizados con zidovudina administrada por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal fue de 1,1 horas, mientras que la depuración media corporal total fue de 27,1 mL/min/kg y el volumen de distribución aparente de 1,6 litros/kg.

En adultos, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre el líquido cefalorraquídeo/ plasma fue de 0,5 aproximadamente, una vez transcurridas entre dos y cuatro horas después de la administración de la dosis. Hay datos que indican que la zidovudina atraviesa la placenta y que aparece en el líquido amniótico y sangre fetal. También se ha detectado zidovudina en el semen y en la leche.

La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38 %) y no se han previsto interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

La zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. El principal metabolito de zidovudina en plasma y en orina es el derivado 5-glucurónido, siendo el

50 a 80 % de la dosis eliminada por excreción renal. Tras la administración intravenosa se ha identificado al 3-amino-3-desoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina.

La depuración renal de zidovudina excede ampliamente la depuración de creatinina, por lo cual se deduce que hay secreción tubular significativa.

Administración

La zidovudina puede administrarse por vía oral, por infusión IV intermitente o por infusión IV continua.

La zidovudina no debe administrarse por inyección IV rápida o bolo IV ni por vía IM.

Aun cuando los alimentos podrían disminuir las concentraciones pico plasmáticas de zidovudina, el área bajo la curva no se ve afectado, por lo que la droga podría administrarse vía oral con comidas.

El concentrado para infusión IV debe ser diluido previo a su administración. Debe retirarse la dosis apropiada del frasco ampolla y diluirla en suero glucosado al 5 %, resultando en una solución que no contiene más de 4 mg de zidovudina por mililitro.

Las infusiones IV intermitentes de zidovudina deber ser pasadas en infusión, a una velocidad constante sobre los 60 minutos. En los neonatos podría administrarse en 30 minutos.

Indicaciones y dosis en pediatría (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

La dosis apropiada de zidovudina calculada para cada niño no debe exceder la dosis recomendada en adultos (600 mg/día).

Antes de prescribir la zidovudina en tabletas a un niño, debe evaluarse su habilidad para poder tomarse las tabletas; aunque, en todo caso, se tiene la presentación en solución oral.

Las dosis estándar en el neonato podrían ser excesivas en los neonatos prematuros. Es importante realizar una evaluación clínica, una evaluación de la función renal y hepática y una revisión de los medicamentos concomitantes previo a un aumento en la dosis final.

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1:**
  - **Esquema en neonatos:**
    - **Siguiente esquema, vía IV:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	1,5 mg/kg/dosis**	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	1,5 mg/kg/dosis**	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	3 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	3 mg/kg/dosis	12 horas

**Iniciando dosis si edad gestacional es <35 + 0 semanas y edad postnatal ≤14 días.

- **Siguiente esquema, vía oral:**

Edad cronológica ≤28 días	Peso	Dosis	Intervalo
0 a 7 días	≤2 kg	2 mg/kg/dosis**	12 horas
8 a 28 días	≤2 kg	2 mg/kg/dosis**	12 horas
0 a 7 días	>2 kg	4 mg/kg/dosis	12 horas
8 a 28 días	>2 kg	4 mg/kg/dosis	12 horas

**Iniciando dosis si edad gestacional es <35 + 0 semanas y edad postnatal ≤14 días.

- **Siguiente esquema, vía oral:**

  - **Edad gestacional <30 semanas:** 2 mg/kg cada 12 horas. A las cuatro semanas de edad, aumentar la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas; a edades >8 a 10 semanas aumentar a 12 mg/kg cada 12 horas.

  - **Edad gestacional ≥30 semanas y <35 semanas:** 2 mg/kg cada 12 horas. A edad gestacional de 15 días, aumentar la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas; a edades >6 a 8 semanas aumentar a 12 mg/kg cada 12 horas.

  - **Edad gestacional ≥35 semanas:** 4 mg/kg cada 12 horas. A edades >4 semanas aumentar a 12 mg/kg cada 12 horas.

- **Siguiente esquema, vía IV (la dosis IV debe equivaler al 75 % de la dosis oral administrada en el mismo intervalo):** usar la vía IV hasta que la vía oral sea utilizada.

  - **Edad gestacional <30 semanas:** 1,5 mg/kg cada 12 horas. A las cuatro semanas de edad, aumentar la dosis a 2,3 mg/kg cada 12 horas; a edades >8 a 10 semanas aumentar a 9 mg/kg cada 12 horas.

  - **Edad gestacional ≥30 semanas y <35 semanas:** 1,5 mg/kg cada 12 horas. A edad gestacional de 15 días, aumentar la dosis a 2,3 mg/kg cada 12 horas; a edades >6 a 8 semanas aumentar a 9 mg/kg cada 12 horas.

  - **Edad gestacional ≥35 semanas:** 3 mg/kg cada 12 horas. A edades >4 semanas aumentar a 9 mg/kg cada 12 horas.

- **Prevención de la transmisión materno-fetal (perinatal o transmisión vertical) del VIH-1:** ver protocolo establecido.

  Se recomienda un curso de seis semanas de zidovudina para todos los neonatos expuestos al VIH, con el fin de prevenir la transmisión perinatal. En neonatos ≥35 semanas de gestación al nacimiento se podría considerar un curso más corto de cuatro semanas si la madre recibió una combinación estándar ARV durante el embarazo y la supresión viral fue consistente. El régimen recomendado para prevenir la transmisión perinatal del VIH también incluye la zidovudina oral en la madre antes del parto y la zidovudina IV intraparto.

Iniciar la dosis de zidovudina tan pronto como sea posible dentro de las seis a 12 horas después del nacimiento y continuar por las primeras seis semanas de vida. Si el neonato es diagnosticado como positivo al VIH, suspender la prevención (profilaxis) y empezar el régimen de tratamiento.

- **Siguiente esquema, vía oral:**
  - **Edad gestacional <30 semanas:** 2 mg/kg cada 12 horas. A las cuatro semanas de edad, aumentar la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas.
  - **Edad gestacional ≥30 semanas y <35 semanas:** 2 mg/kg cada 12 horas. A edad gestacional de 15 días, aumentar la dosis a 3 mg/kg cada 12 horas.
  - **Edad gestacional ≥35 semanas:** 4 mg/kg cada 12 horas.
- **Siguiente esquema, vía IV (la dosis IV debe equivaler al 75 % de la dosis oral administrada en el mismo intervalo):** usar la vía IV hasta que la vía oral sea utilizada.
  - **Edad gestacional <30 semanas:** 1,5 mg/kg cada 12 horas. A las cuatro semanas de edad, aumentar la dosis a 2,3 mg/kg cada 12 horas.
  - **Edad gestacional ≥30 semanas y <35 semanas:** 1,5 mg/kg cada 12 horas. A edad gestacional de 15 días, aumentar la dosis a 2,3 mg/kg cada 12 horas.
  - **Edad gestacional ≥35 semanas:** 3 mg/kg cada 12 horas.
- **Siguiente esquema en pacientes a término completo:**
  - **Vía oral:**
    - **El fabricante recomienda:** 2 mg/kg cada seis horas. Alternativamente, se recomienda a la dosis de 4 mg/kg cada 12 horas.
  - **Vía IV:**
    - **El fabricante recomienda:** 1,5 mg/kg cada seis horas. Alternativamente, se recomienda a la dosis de 3 mg/kg cada 12 horas.

- **Dosificación en la madre:** 100 mg vía oral cinco veces al día o 200 mg tres veces al día o 300 mg dos veces al día. Empezar a las 14 a 34 semanas de gestación y continuar hasta el inicio de la labor. Durante la labor y el nacimiento, administrar la zidovudina IV a la dosis de 2 mg/kg (peso corporal total) sobre 60 minutos, seguida por una infusión intravenosa continua de 1 mg/kg/h (peso corporal total), hasta que el cordón umbilical sea sujetado.

Ajuste de dosis en neonatos

- **Anemia:** una anemia significativa (hemoglobina <7 g/dL o reducción >25 % del dato basal) y/o una neutropenia significativa (conteo de granulocitos <600 células/mm^3 o reducción >50 % del dato basal) podrían requerir una interrupción de la dosis hasta que exista evidencia de recuperación de la médula. En pacientes con anemia significativa, esta interrupción no necesariamente elimina la necesidad de una transfusión.

Tratamiento de la infección por el VIH-1:

- **Esquema vía oral:**

- **Infantes nacidos prematuramente (edad posconcepción <35 semanas):** valorar el uso de la dosis neonatal. Las dosis estándar neonatales podrían ser excesivas en infantes que nacieron en forma prematura.

- **Infantes (nacidos a término o cerca de término con edad posconcepción ≥35 semanas y al menos cuatro semanas de edad), niños:**

  - **Infantes ≥4 semanas a <12 años:**

    - **Dosis calculada con base al peso corporal total:**

Peso corporal (kg)	Dosis total diaria vía oral	Régimen de dosificación y dosis	
		bid	tid
4 a <9	24 mg/kg/día	12 mg/kg	8 mg/kg
≥9 a <30	18 mg/kg/día	9 mg/kg	6 mg/kg
≥30	600 mg/día	300 mg	200 mg

    - **Dosis vía oral calculada con base en el área de superficie corporal:** 480 mg/m^2/día, en dosis divididas (240 mg/m^2 (máximo: 300 mg) cada 12 horas o 160 mg/m^2 (máximo: 200 mg) cada ocho horas).

    - **Dosis vía IV:** usar la vía IV hasta que la vía oral sea utilizada.

  - **Infantes ≥3 meses a 12 meses de edad y niños con peso <30 kg:** 120 mg/m^2 (máximo 160 mg por dosis) cada seis horas.

  Fórmula de área de superficie corporal (ASC):

$$\text{ASC (m}^2\text{) Mosteller} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg)}}{3.600}}$$

$$\text{(ASC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm) x Peso (kg))}}{3.600}}$$

- **Prevención de la transmisión materno-fetal (perinatal) del VIH-1:** ver protocolo establecido.

  Se recomienda un curso de seis semanas de zidovudina para todos los neonatos expuestos al VIH, con el fin de prevenir la transmisión perinatal. En neonatos ≥35 semanas de gestación al nacimiento se podría considerar un curso más corto de cuatro semanas si la madre recibió una combinación estándar ARV durante el embarazo y la supresión viral fue consistente. El régimen recomendado para prevenir la transmisión perinatal del VIH también incluye la zidovudina oral en la madre antes del parto y la zidovudina IV intraparto.

  Iniciar la dosis de zidovudina tan pronto como sea posible dentro de las seis a 12 horas después del nacimiento y continuar por las primeras seis semanas de vida. Si el neonato es diagnosticado como positivo al VIH, suspender la prevención (profilaxis) y empezar el régimen de tratamiento.

- **Siguiente esquema en infantes de 4 a <6 semanas de edad y a término completo al nacer:**
    - **Vía oral:**
        - **El fabricante recomienda:** 2 mg/kg cada seis horas. Alternativamente, se recomienda a la dosis de 4 mg/kg cada 12 horas.
    - **Vía IV:** usar la vía IV hasta que la vía oral sea utilizada.
        - **El fabricante recomienda:** 1,5 mg/kg cada seis horas. Alternativamente, se recomienda a la dosis de 3 mg/kg cada 12 horas.

Ajuste de dosis

- **Anemia:** una anemia significativa (hemoglobina <7 g/dL o reducción >25 % del dato basal) y/o una neutropenia significativa (conteo de granulocitos <600 células/mm^3 o reducción >50 % del dato basal) podrían requerir una interrupción de la dosis hasta que exista evidencia de recuperación de la médula. En pacientes con anemia significativa, esta interrupción no necesariamente elimina la necesidad de una transfusión.

Ajuste de dosis en daño renal

- **En infantes >6 semanas a 12 meses de edad y niños:** las dosis ajustadas recomendadas se hacen con base a la dosis oral de 160 mg/m^2 cada ocho horas y la dosis IV de 120 mg/m^2 cada seis horas:
    - **VFG ≥10 mL/minuto/1,73 m^2:** no se requiere un ajuste de la dosis.
    - **VFG <10 mL/minuto/1,73 m^2:** dar el 50 % de la dosis cada ocho horas.
    - **Hemodiálisis intermitente:** dar el 50 % de la dosis cada ocho horas.
    - **Diálisis peritoneal:** dar el 50 % de la dosis cada ocho horas.

Daño hepático

No existen datos para recomendar un ajuste en la dosis de zidovudina en pacientes con daño en la función hepática de leve a moderada o cirrosis hepática. Sin embargo, debido a que la zidovudina se elimina en forma primaria por metabolismo hepático, podría requerirse una reducción en la dosis diaria de estos pacientes. Monitorear la toxicidad hematológica con frecuencia.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales)

- El uso de la zidovudina inyectable está indicado en la prevención de la transmisión feto-materna del VIH, como parte del régimen que incluye a la zidovudina oral.

- **Tratamiento de la infección por el VIH-1 (uso en combinación con otros agentes antirretrovirales):** 600 mg por día, en dosis divididas dos veces al día.

Ajuste de dosis

- **Anemia:** una anemia significativa (hemoglobina <7,5 g/dL o reducción >25 % del dato basal) y/o una neutropenia significativa (conteo de granulocitos <750 células/mm^3 o reducción >50 % del dato basal) podrían requerir una interrupción de la dosis hasta que exista evidencia de recuperación de la médula. En pacientes con anemia significativa, esta interrupción no necesariamente elimina la necesidad de una transfusión.

- **Enfermedad renal:** la zidovudina es eliminada principalmente por excreción renal, posterior a su metabolismo hepático (glucuronidación). Por tanto, en pacientes con daño severo de la función renal (depuración de creatinina <15 mL/min) se recomienda una reducción de la dosis. En pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal se recomienda readministrar una dosis después de la diálisis y en los días de diálisis utilizar alguno de los siguientes esquemas: una dosis oral de 100 mg cada seis a cada ocho horas o de 100 mg tres veces al día o de 300 mg una vez al día, o una dosis vía IV de 1 mg/kg cada seis o cada ocho horas.

- **Daño hepático:** no existen datos para recomendar un ajuste en la dosis de zidovudina en pacientes con daño en la función hepática de leve a moderada o cirrosis hepática. Sin embargo, debido a que la zidovudina se elimina en forma primaria por metabolismo hepático, podría requerirse una reducción en la dosis diaria de estos pacientes. Al parecer, las concentraciones de zidovudina están aumentadas en pacientes con daño severo de la función hepática, lo cual podría incrementar el riesgo de toxicidad hematológica.

Alertas

La zidovudina se ha asociado con toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia y anemia severa, en particular en pacientes con VIH.

El uso prolongado de la zidovudina se ha asociado con miopatía sintomática.

Con el uso de los análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo a la zidovudina y otros antirretrovirales, se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, en algunos casos fatales.

En pacientes coinfectados con el VIH-1/VHC que están recibiendo ribavirina y zidovudina se ha reportado exacerbación de anemia. Por tanto, no se aconseja la coadministración de la ribavirina y la zidovudina.

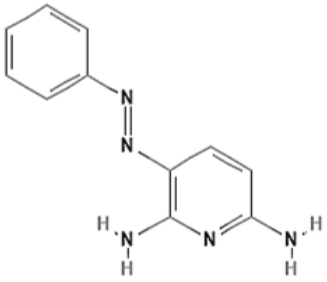
Se debe evitar la combinación de la zidovudina con la estavudina, al igual con la doxorrubicina.

ANTISÉPTICOS Y AGENTES URINARIOS

Fenazopiridina

Hidrocloruro de fenazopiridina 100 mg. Tableta recubierta.

El hidrocloruro de fenazopiridina es un colorante azo, que ejerce una acción analgésica o anestésica local sobre la mucosa del tracto urinario.



Mecanismo de acción

La fenazopiridina es un colorante azoico y analgésico del tracto urinario. Este agente suele utilizarse como un adyuvante a la terapia antibacteriana, contribuyendo a aliviar el dolor y el malestar antes de que el agente antibacteriano controle la infección.

Específicamente, la fenazopiridina ejerce un efecto analgésico tópico en la mucosa del tracto urinario inferior, generando un alivio sintomático del dolor, el ardor, la urgencia y la frecuencia miccional, así como de otras molestias derivadas de la irritación; sin embargo, el mecanismo de acción exacto de este fármaco se desconoce hasta la fecha.

En general, el uso del clorhidrato de la fenazopiridina para el alivio de los síntomas no debe retrasar el diagnóstico definitivo y el tratamiento de las condiciones causantes, ya que solo ofrece un alivio sintomático.

Embarazo: categoría B.

A pesar de que estudios controlados en animales de experimentación no han demostrado riesgo fetal, no se debe administrar la fenazopiridina durante los primeros dos trimestres de la gestación.

El producto ha sido utilizado durante el tercer trimestre del embarazo sin producir daños aparentes ni en el producto ni en la madre. Aun así, el médico deberá evaluar el beneficio de su uso contra los posibles riesgos.

Lactancia materna

Se desconoce si la fenazopiridina se excreta en la leche materna; en consecuencia, su uso durante esta etapa deberá evaluarse cuidadosamente. La evidencia disponible y/o el consenso de expertos no es concluyente o es insuficiente para determinar el riesgo en el lactante, por lo que no puede descartarse la posibilidad de efectos adversos.

Farmacocinética

La fenazopiridina se absorbe por vía oral y se metaboliza rápidamente en el hígado mediante ruptura reductora del enlace azo, produciendo anilina, 2,3,6-triaminopiridina, p-aminofenol y acetaminofén.

La unión a proteínas plasmáticas es mínima y su vida media se ha estimado entre 8 y 12 horas.

Se elimina principalmente por vía renal. Alrededor del 90 % de una dosis terapéutica se excreta en la orina dentro de las 24 horas posteriores a su administración (aproximadamente, 41 % como fenazopiridina, 24 % como p-aminofenol, 18 % como paracetamol y 6,9 % como anilina). De ese total, entre un 41 y 65 % corresponde a la fenazopiridina inalterada.

Administración

El hidrocloruro de fenazopiridina se administra vía oral después de las comidas.

La orina toma un color anaranjado rojizo, hecho que debe ser informado a los pacientes.

Indicaciones y dosis en pediatría

Vía oral:

- **Alivio sintomático del dolor, quemazón, picazón, urgencia, frecuencia y otros malestares producidos por la irritación de la mucosa del tracto urinario bajo, causado por infección, trauma, procedimientos endoscópicos o el pasaje de sondas o catéteres:**

- **Dosis en niños de 6 a <12 años:** 12 mg/kg por día, divididos en tres dosis (cada ocho horas). Dosis máxima: 200 mg por dosis (600 mg por día). La droga se debe descontinuar cuando el dolor y el malestar se alivian, usualmente después de tres a 15 días de tratamiento con fenazopiridina; sin embargo, si se combina con un agente antibacteriano para tratar la ITU, se debe usar por dos días.

- **Alivio sintomático del dolor, quemazón, picazón, urgencia, frecuencia y otros malestares producidos por la irritación de la mucosa del tracto urinario bajo, causado por infección, trauma, procedimientos endoscópicos o el pasaje de sondas o catéteres:**

  - **Dosis en niños ≥12 años:** 200 mg tres veces por día (cada ocho horas). Dosis máxima: 200 mg por dosis (600 mg por día). La droga se debe descontinuar cuando el dolor y el malestar se alivian, usualmente después de tres a 15 días de tratamiento con fenazopiridina; sin embargo, si se combina con un agente antibacteriano para tratar la ITU, se debe usar por dos días.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina de 50 a 80 mL/min:** administrar cada ocho a cada 16 horas.
- **Depuración de creatinina <50 mL/min:** no usar.

Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Se debe tener precaución en pacientes con hepatitis y en aquellos con deficiencia en la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (puede conducir a anemia hemolítica).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fenazopiridina.

Pacientes con enfermedad hepática o renal y pacientes con depuración de creatinina <50 mL/minuto.

Alertas

- La fenazopiridina no es para tratar infecciones urinarias. Solamente actúa como un analgésico.
- Se debe suspender su uso si la piel o la esclera desarrolla un color amarillo.
- Usar con precaución en pacientes con daño renal.
- Su uso está limitado en el adulto mayor, ya que en pacientes con insuficiencia renal podría acumularse.
- Contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <50 mL/minuto.
- Reacciones adversas:
  - Efectos dermatológicos: se han reportado brotes, prurito y decoloración de tejidos o fluidos en pacientes que toman fenazopiridina. La decoloración amarilla de la piel puede indicar una acumulación de la fenazopiridina, ante lo cual debe suspenderse la terapia. La pigmentación amarilla de la piel, por otra parte, puede ser el resultado de grandes dosis o del uso prolongado del fármaco.

- Efectos hematológicos:
  a) Anemia hemolítica: se reportó anemia hemolítica en una mujer que abusó de la fenazopiridina, tras obtenerla sin receta médica. Por otro lado, dos pacientes de 62 y 83 años quienes recibieron fenazopiridina 200 mg tres veces al día por alrededor de un mes para el dolor de la vejiga también desarrollaron anemia hemolítica.
  b) Sulfametahemoglobinemia: rara vez, se ha presentado un aumento de la sulfohemoglobina en pacientes tratados con fenazopiridina (47).
  c) Metahemoglobinemia: se ha observado metahemoglobinemia en pacientes tratados con fenazopiridina. La mayoría de los casos son secundarios a sobredosis o en pacientes con falla renal. Sin embargo, también se ha observado en pacientes con función renal normal que reciben fenazopiridina a dosis terapéuticas. Por lo general, suele ocurrir dos a tres horas después de la ingestión de la fenazopiridina, aunque en ocasiones puede retardarse.
  d) Trombocitopenia.
  e) Trastornos gastrointestinales.
- Efectos hepáticos:
  a) Hepatitis: se ha reportado hepatitis tras la administración de fenazopiridina en la dosis habitual, como una reacción de hipersensibilidad. Esta parece ser reversible tras la interrupción del medicamento y se caracteriza por pruebas de función hepática elevada, en ocasiones acompañada de ictericia con hepatomegalia.
  b) Hepatotoxicidad: se ha observado hepatotoxicidad en pacientes que toman fenazopiridina, generalmente en situaciones de sobredosis.
- Efectos inmunológicos:
  a) Reacción anafilactoide: se han presentado reacciones anafilactoides en pacientes que toman fenazopiridina a dosis habituales.
- Efectos neurológicos: se ha reportado meningitis aséptica y dolor de cabeza a dosis habituales.
- Efectos oftálmicos:
  a) Decoloración de la esclera: una decoloración amarillenta que envuelve a la esclera puede indicar una acumulación de fenazopiridina y deterioro de la función normal, obligando a descontinuar la terapia.
- Efectos renales:
  a) Orina decolorada: en general, la fenazopiridina produce una decoloración roja a naranja de la orina.
  b) Nefrolitiasis: se reportó el desarrollo de nefrolitiasis en un varón de 67 años, quien recibió fenazopiridina 200 mg tres veces al día durante dos años. En la cistoscopia para la obstrucción prostática se eliminaron muchos cálculos no radiopacos. Fueron observados cálculos de color rojo ladrillo con un diámetro promedio de 5 a 8 mm, con superficies lisas y mamilar.
  c) Nefrotoxicidad: se ha reportado insuficiencia renal en pacientes que toman fenazopiridina, generalmente en situaciones de sobredosis.

La fenazopiridina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo y/o sus metabolitos ni a pacientes con insuficiencia renal, oliguria, glomerulonefritis, pielonefritis asociada al embarazo, insuficiencia hepática, hepatitis y trastornos gastrointestinales, así como con antecedentes de metahemoglobinemia por deficiencia enzimática.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Alivio sintomático del dolor, quemazón, picazón, urgencia, frecuencia y otros malestares producidos por la irritación de la mucosa del tracto urinario bajo, causado por infección, trauma, procedimientos endoscópicos o el pasaje de sondas o catéteres:**

    - **Analgésico urinario, dosis vía oral:** 100 a 200 mg tres veces al día después de las comidas. La droga se debe descontinuar cuando el dolor y el malestar se alivian, usualmente después de tres a 15 días de tratamiento con fenazopiridina; sin embargo, si se combina con un agente antibacteriano para tratar la ITU, se debe usar por dos días.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina de 50-80 mL/min:** administrar cada ocho a cada 16 horas.
- **Depuración de creatinina <50 mL/min:** no usar.

Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Se debe tener precaución en pacientes con hepatitis y en aquellos con deficiencia en la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (puede conducir a anemia hemolítica).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fenazopiridina.

Pacientes con enfermedad hepática o renal y pacientes con depuración de creatinina <50 mL/minuto.

Alertas

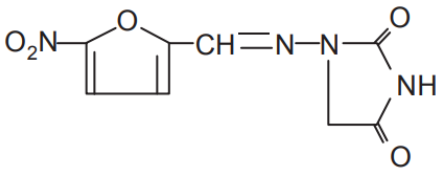
- La fenazopiridina no es para tratar infecciones urinarias. Solamente actúa como un analgésico.
- Se debe suspender su uso si la piel o la esclera desarrolla un color amarillo.
- Usar con precaución en pacientes con daño renal.
- Su uso está limitado en el adulto mayor, ya que en pacientes con insuficiencia renal podría acumularse.
- Contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <50 mL/minuto.
- Con su uso puede presentarse cefalea, mareos, sarpullido y malestar estomacal. Rara vez podría presentarse confusión, fiebre, disnea, coloración amarillenta de la piel u ojos, coloración de la piel azul a azulado-púrpura, oliguria súbita e inflamación de la cara, dedos de las manos, pies o piernas.

Nitrofurantoína

Nitrofurantoína 25 mg/5 mL. Suspensión oral con sabor agradable. Envase con 120 mL.

Nitrofurantoína (forma macrocristalina) 50 mg. Cápsula.

Nitrofurantoína (forma macrocristalina) 100 mg. Cápsula.



La nitrofurantoína es un agente antibacteriano urinario derivado de nitrofurano.

Peso molecular: 238,16 g

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción antimicrobiano de la nitrofurantoína es inusual entre los antibacterianos. La nitrofurantoína es reducida por flavoproteínas bacterianas a intermediarios reactivos que inactivan o alteran las proteínas ribosomales bacterianas y otras macromoléculas. Como un resultado de tales inactivaciones, se inhiben los procesos bioquímicos vitales de la síntesis de proteínas, el metabolismo de energía aerobia, la síntesis de ADN y ARN y la síntesis de la pared celular.

La nitrofurantoína es bactericida en orina a dosis terapéuticas. Su amplio mecanismo de acción podría explicar la escasa resistencia bacteriana adquirida, debido a que esta requeriría mutaciones múltiples y simultáneas en varias macromoléculas blanco, lo cual probablemente resultaría letal para la bacteria.

Mientras la nitrofurantoína tiene una excelente actividad contra el *Enterococcus faecalis*, la mayoría de aislados de *Enterococcus faecium* no son susceptibles a esta.

Embarazo: categoría B.

El empleo de nitrofurantoína en mujeres embarazadas debe valorarse cuidadosamente y reservarse solo para los casos en que resulte indispensable.

La nitrofurantoína atraviesa la barrera feto-placentaria, por lo que su uso debe evitarse en las dos últimas semanas del embarazo, por el riesgo de anemia hemolítica fetal.

Lactancia materna

La nitrofurantoína se excreta en la leche materna. Debido a su potencial de efectos adversos, sobre todo en infantes menores de un mes de edad, se debe valorar el suspender la lactancia materna durante el tratamiento con nitrofurantoína o bien, valorar la suspensión de la droga y buscar otra opción terapéutica.

El uso de este antibiótico debe ser evitado por la madre en caso de lactantes menores de un mes, por el riesgo de hemólisis asociado a la inmadurez del sistema enzimático eritrocitario, así como en aquellos lactantes mayores de tres meses con sospecha o diagnóstico de deficiencias enzimáticas eritrocitarias como el déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Farmacocinética

La absorción de la nitrofurantoína en forma de macrocristales es más lenta y su excreción es menor cuando se compara con otras presentaciones. Los alimentos o agentes que retrasan el vaciamiento gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad de la nitrofurantoína en forma macrocristalina, presumiblemente al favorecer su disolución en los jugos gástricos.

La nitrofurantoína es altamente soluble en la orina, la cual puede adquirir un color café.

La nitrofurantoína se une en un 20 a 60 % a las proteínas plasmáticas.

Las concentraciones plasmáticas y tisulares a las dosis terapéuticas son generalmente bajas, con una vida media de eliminación de 20 a 30 minutos.

Alrededor de la mitad de la nitrofurantoína absorbida es metabolizada. La fracción metabolizada se excreta principalmente por vía intestinal. Alrededor del 40 % de la dosis absorbida se recupera en la orina en forma de compuesto inalterado y activo.

Siguiente a un régimen de dosis de 100 mg cada seis horas por siete días, la recuperación promedio de la droga en orina (0 a 24 h) en el día uno y en el día siete fue de 37,9 % y 35,0 % respectivamente.

A dosis terapéuticas, las concentraciones urinarias máximas son de 50 a 150 microgramos/mL durante las tres primeras horas.

Administración

La nitrofurantoína se administra vía oral, junto con alimentos (por ejemplo, con el desayuno o la cena), para intensificar la tolerancia. La suspensión oral es fácilmente miscible con agua, leche, jugo de frutas o fórmula infantil.

No administrar la nitrofurantoína con antiácidos que contengan trisilicato de magnesio.

Agitar muy bien la suspensión antes de usar.

Indicaciones y dosis en pediatría

La nitrofurantoína en forma macrocristalina está indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, cuando estas son debidas a cepas susceptibles de *Escherichia coli,* enterococos, *Staphylococcus aureus* y ciertas cepas susceptibles *Klebsiella* y *Enterobacter spp*.

La nitrofurantoína no está indicada para el tratamiento de pielonefritis o de abscesos perinéfricos.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la nitrofurantoína, y mantener la efectividad de esta y otras drogas antibacterianas, la nitrofurantoína debe utilizarse únicamente para tratar o prevenir infecciones que son probadas o con fuerte sospecha de ser causadas por bacterias susceptibles.

Cuando la información de susceptibilidad y cultivos esté disponible, esta debe considerarse en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad podrían contribuir a la selección empírica de la terapia.

La nitrofurantoína no tiene una amplia distribución tisular como otros agentes antibacterianos aprobados para infecciones del tracto urinario. Consecuentemente, muchos pacientes tratados con nitrofurantoína en forma de macrocristales están predispuestos a la persistencia o reaparición de bacteriurias. Por tanto, los especímenes urinarios para cultivo deben ser obtenidos antes y después de completar la terapia.

Si la persistencia o reaparición de bacteriuria se presenta después del tratamiento con nitrofurantoína en forma de macrocristales, deben seleccionarse otros agentes terapéuticos con amplia distribución tisular.

Dosis en edad 28 días:

- En cistitis: 5 a 7 mg/kg por día, divididos cada seis horas.
- Profilaxis en ITU: 1 a 2 mg/kg por día, una vez al día.

No usar en menores de un mes de edad.

- **Infecciones del tracto urinario (ITU):**
  - **Infantes >1 mes de edad y niños:** 5 a 7 mg/kg por día, divididos cada seis horas. Dosis máxima: 400 mg por día. El tratamiento con nitrofurantoína debe continuarse por al menos una semana y por al menos tres días después de que la esterilidad de la orina es obtenida.
  - **Niños >12 años:** 100 mg cada 12 horas, por siete días.
- **Profilaxis de ITU en infantes >1 mes de edad y niños:** se recomienda la terapia supresora a largo plazo, a la dosis de 1 a 2 mg/kg, como una dosis única por la noche. Dosis máxima: 100 mg por día. La profilaxis debe considerarse además en pacientes con reflujo III-V o con ITU febril recurrente.

Ajuste de dosis en daño renal

- **En infantes ≥1 mes a 12 meses de edad y niños, vía oral:**
  - **Depuración de creatinina ≥60 mL/minuto:** no se reporta un ajuste en la dosis.
  - **Depuración de creatinina <60 mL/minuto:** su uso está contraindicado.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis. Sin embargo, está contraindicada en pacientes con una historia previa de ictericia colestática o disfunción hepática asociada con la nitrofurantoína.

Precauciones

La nitrofurantoína está contraindicada en infantes menores de un mes de edad, debido a la posibilidad de anemia secundaria a inmadurez del sistema enzimático.

La nitrofurantoína podría cambiar el color de la orina a un amarillo oscuro o color café.

Evitar la ingesta de alcohol.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se debe conocer el comportamiento de sensibilidad de las bacterias a la nitrofurantoína en cada centro hospitalario.

La nitrofurantoína es bactericida en la orina en dosis terapéuticas.

La nitrofurantoína ha mostrado su actividad contra la mayoría de las cepas de las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

- Bacterias aerobias grampositivas:
  - *Staphylococcus aureus*.
  - *Enterococci* (por ejemplo, *Enterococcus faecalis*).
- Bacterias aerobias gramnegativas:
  - *Escherichia coli*.

Algunas cepas de especies de *Enterobacter* y de *Klebsiella* también son resistentes a la nitrofurantoína.

Además, la nitrofurantoína demuestra actividad *in vitro* contra las siguientes bacterias, aun cuando la significancia clínica de estos datos con respecto al tratamiento con nitrofurantoína es desconocida:

- Bacterias aerobias grampositivas:
  - Estafilococo coagulasa-negativo (incluyendo al *Staphylococcus epidermidis* y al *Staphylococcus saprophyticus*).
  - *Streptococcus agalactiae.*
  - *Enterococcus spp.*
  - *Estreptococo grupo Viridans.*
- Bacterias aerobias gramnegativas:
  - *Citrobacter amalonaticus.*
  - *Citrobacter koseri.*
  - *Citrobacter freundii.*
  - *Klebsiella oxytoca.*
  - *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae.*

La nitrofurantoína carece de actividad contra la mayoría de las cepas de *Proteus spp.* y de *Serratia spp*. Tampoco tiene actividad contra *Pseudomonas spp*.

El antagonismo entre la nitrofurantoína y las quinolonas ha sido demostrado *in vitro*. Hasta el momento, no se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Dosis en indicaciones específicas

- **Infecciones del tracto urinario (ITU):** en caso de cepas susceptibles de *Escherichia coli*, enterococo, *Staphylococcus aureus* y ciertas cepas susceptibles de *Klebsiella* y *Enterobacter spp*.

  La nitrofurantoína no está indicada en el tratamiento de la pielonefritis o de abscesos perinéfricos.

  - **Dosis:** 50 a 100 mg cada seis horas. En infecciones no complicadas del tracto urinario se recomienda el uso de 50 mg cada seis horas. La terapia debe continuarse por una semana o por al menos tres días después de la esterilidad de la orina. Una infección no resuelta indica la necesidad de una reevaluación.

  - **Profilaxis de ITU:** en terapia supresora a largo plazo en adultos, una reducción de la dosis de 50 a 100 mg al acostarse podría ser adecuada.

Ajuste de dosis en daño renal

- **Depuración de creatinina ≥60 mL/minuto:** no se requiere un ajuste de la dosis.
- **Depuración de creatinina <60 mL/minuto:** contraindicada. Contraindicada en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Sin embargo, el médico podría valorar su uso en pacientes con una depuración de creatinina ≥40 mL/minuto cuando el tratamiento es a corto plazo (menos de siete días) por una ITU no complicada.

	Vida media	Dosis convencional
Función renal normal	1 hora	100 mg vía oral cada 12 horas
Enfermedad renal terminal	---	---

	Vida media	Dosis convencional
Depuración de creatinina (Dep cr) >50 a 90	---	100 mg cada 12 horas
Dep cr 10 a 50	---	Evitar su uso
Dep cr <10	---	Evitar su uso
Hemodiálisis	---	Evitar su uso
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	---	Evitar su uso

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Está contraindicada en pacientes con historia previa de disfunción hepática o ictericia colestática asociada con la nitrofurantoína.

Precauciones

La nitrofurantoína podría cambiar el color de la orina a un amarillo oscuro o color café.

Evitar la ingesta de alcohol.

Alertas

En pacientes tratados con nitrofurantoína se ha observado reacción pulmonar crónica o aguda y subaguda. Si estas reacciones se presentan, debe suspenderse la nitrofurantoína y tomar las medidas necesarias.

La reacción pulmonar crónica (neumonitis intersticial difusa y/o fibrosis pulmonar) puede desarrollarse en forma insidiosa; esta reacción ocurre raramente y por lo general en pacientes en tratamiento con nitrofurantoína por seis meses o más. Por lo tanto, se justifica un monitoreo cercano de la condición pulmonar en pacientes que están recibiendo terapia a largo plazo, en quienes los beneficios de la terapia deben sopesarse contra el riesgo potencial.

Raramente se presentan reacciones hepáticas, incluyendo hepatitis, hepatitis activa crónica, ictericia colestásica y necrosis hepática, aunque se han reportado casos fatales. El inicio de la hepatitis activa crónica podría ser insidioso, y los pacientes deben ser monitoreados en forma periódica por cambios en las pruebas bioquímicas que pudieran indicar daño hepático. Si se presenta hepatitis, la droga debe ser suspendida en forma inmediata y deben tomarse las medidas apropiadas.

Se ha presentado neuropatía periférica, la cual podría ser severa o irreversible. Se han reportado casos fatales. Condiciones como daño renal (depuración de creatinina <60 mL por minuto o creatinina sérica elevada en forma significativa clínicamente), anemia, diabetes mellitus, desbalance electrolítico, deficiencia de la vitamina B y enfermedad debilitante podrían intensificar la ocurrencia de la neuropatía periférica.

Los pacientes que reciben terapia a largo plazo deben ser monitoreados en forma periódica por cambios en la función renal.

Raramente se ha reportado neuritis óptica en la postcomercialización.

Casos de anemia hemolítica del tipo de sensibilidad a la primaquina han sido inducidos por la nitrofurantoína. La hemólisis parece estar ligada a deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en los glóbulos rojos de los pacientes afectados. Esta deficiencia se encontró en negros y un pequeño porcentaje de grupos étnicos del Mediterráneo y del cercano este. La hemólisis es una indicación para suspender la nitrofurantoína; la hemólisis cesa cuando la droga es retirada.

Se ha reportado diarrea asociada al *Clostridium difficile* con el uso de diversos agentes antibacterianos, incluida la nitrofurantoína, cuya severidad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. Según reportes, esta complicación suele presentarse dos meses después de la administración de la nitrofurantoína.

Además, se ha reportado un síndrome parecido al lupus, asociado con reacciones pulmonares a la nitrofurantoína.

Evitar el uso concomitante con BCG, trisilicato de magnesio y norfloxacino.

Evitar el uso del alcohol, ya que podría aumentar la depresión del SNC.

BIOLÓGICOS, VACUNAS, TOXOIDES Y ANTITOXINAS

Inmunoglobulina de hepatitis B (humana)

Inmunoglobulina de hepatitis B (humana) 200 UI/mL. Solución estéril inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o con 5 mL.

Solución estéril, no pirogénica de inmunoglobulina de hepatitis B preparada del plasma de individuos con títulos altos de anticuerpos al antígeno de superficie de hepatitis B y cuyo plasma no muestra evidencia serológica del HBsAg. Contiene entre 15 y 18 % de proteínas, de las cuales no menos del 80 % es gammaglobulina (IgG) monomérica y no menos de 200 u/mL de inmunoglobulina de hepatitis B por mililitro. Puede contener preservantes como el timerosal entre 0,008 y 0,012 %, así como agentes estabilizantes como la glicina 0,21 a 0,32 molar. El pH se ajusta con carbonato de sodio o con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. El pH está entre 6,4 y 7,2 al 1 % de proteína. La inmunoglobulina de hepatitis B contiene trazas de IgA.

Administración

La inmunoglobulina de hepatitis B (humana) (HBIG) se administra vía IM. Esta no debe ser administrada vía IV.

Preferiblemente, en niños la inyección IM con HBIG debe ser administrada dentro del músculo deltoide o dentro de la parte anterolateral del muslo. El émbolo de la jeringa debe ser retirado hacia atrás antes de que la inyección sea aplicada, para asegurar que la aguja no se encuentra en un vaso sanguíneo. Si se presenta sangre o una coloración inusual en la jeringa, no debe inyectarse la HBIG. En este caso, debe

retirarse la aguja y descartarse la jeringa. Una dosis nueva de HBIG debe ser administrada en un sitio distinto, utilizando una jeringa y una aguja nueva.

Para prevenir la transmisión de la infección de la hepatitis B y/o otros agentes infecciosos de un individuo a otro, debe utilizarse una jeringa y una aguja estéril diferente para cada individuo al que se le administra la HBIG.

Para evitar la neutralización, la HBIG y la vacuna de hepatitis B no deben aplicarse en la misma jeringa ni inyectarse en el mismo lugar. Sin embargo, la vacuna de hepatitis podría administrarse al mismo tiempo, pero en un sitio separado o hasta un mes precediendo la vacunación de la hepatitis B, sin un daño en la respuesta inmune activa.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en neonatos

Vía IM

- **Profilaxis en exposición perinatal:**
  - **Neonatos nacidos de madres positivas al HB_sAg:** 0,5 mL tan pronto como sea posible después del nacimiento (dentro de las 12 horas; la eficacia disminuye en forma significativa si el tratamiento es retardado por >48 horas). Empezar la serie de vacuna de hepatitis B al mismo tiempo; si la serie de vacuna se retrasa por tres meses, la dosis de HBIG podría repetirse.
  - **Neonatos de madres positivas sin conocer el estado del HB_sAg al nacimiento:**
    - **Peso <2 kg:** 0,5 mL dentro de las 12 horas del nacimiento (junto con la vacuna de hepatitis B), si no es posible determinar el estado del HB_sAg dentro de ese tiempo.
    - **Peso ≥2 kg:** 0,5 mL dentro de los siete días del nacimiento, mientras se esperan los resultados del HB_sAg. Si la madre resulta positiva al HB_sAg, administrar la dosis tan pronto como sea posible.

Dosis en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes

Vía IM

- **Profilaxis en exposición perinatal en infantes nacidos de madres positivas al HB_sAg:** 0,5 mL como una dosis repetida al nacimiento si la serie de vacunación de la hepatitis B es retrasada por al menos tres meses (la vacuna de hepatitis B debe además ser administrada al mismo tiempo en un sitio diferente).
- **Profilaxis en posexposición:**
  - **Infantes (>1 mes a un año):** 0,5 mL tan pronto como sea posible después de la exposición (por ejemplo, madre o cuidadora con infección aguda del VHB). Además, iniciar la serie de vacunas de hepatitis B.
  - **Niños ≥12 meses de edad y adolescentes:** 0,06 mL/kg tan pronto como sea posible después de la exposición (por ejemplo, dentro de las 24 horas posteriores a la exposición en la mucosa, ojos o aguja o dentro de los 14 días de exposición sexual). Repetir a los 28 a 30 días después de la exposición.

Dosis en daño renal

No se requiere un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se requiere un ajuste de la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Vía IM:

- **Profilaxis posexposición:** 0,06 mL/kg tan pronto como sea posible después de la exposición (por ejemplo, dentro de las 24 horas del pinchazo con una aguja o exposición ocular o en mucosa, o dentro de los 14 días de exposición sexual); repetir a los 28 a 30 días después de la exposición en no respondedores a la vacuna de hepatitis B o en pacientes que rehúsan la vacunación.

- **Manejo de la posexposición en el personal de salud:** 0,06 mL/kg.

  - **Si el paciente tiene documentado ≥3 dosis de la vacuna de hepatitis B y una postvacunación anti-HBs ≥10 mUI/mL:** independientemente del estado del HBsAg en el paciente, no es necesaria la administración de la inmunoglobulina de hepatitis B.

  - **Si el paciente no está vacunado o tiene un esquema incompleto de vacunación:**

    - **Si la fuente del paciente es HBsAg positivo o su estado es desconocido:** debe administrarse una dosis de inmunoglobulina de hepatitis (HBIG).

    - **Si la fuente del paciente es HBsAg negativo:** no es necesaria la administración de la HBIG.

  - **Si el paciente está vacunado con tres dosis de la vacuna de hepatitis B, pero el estado anti-HBs postvacunación es desconocido, hacer la prueba del anti-HBs:**

    - **Si el anti-HBS es ≥10 mUI/mL:** no es necesaria la administración de la HBIG.
    - **Si el anti-HBs es <10 mUI/mL y si la fuente del paciente es HBsAg positiva o su estado es desconocido:** debe administrarse una dosis de HBIG.
    - **Si el anti-HBs es <10 mUI/mL y si la fuente del paciente es HBsAg negativo:** no es necesaria la administración de la HBIG.

  - **Si el paciente está vacunado con seis dosis de la vacuna de hepatitis B, pero documentado como un no respondedor a la vacuna, y si la fuente del paciente es HBsAg es negativa:** no es necesaria la administración de la HBIG.

  - **Si la fuente del paciente es HBsAg positivo o desconocida:** administrar dos dosis de la HBIG, una dosis por mes.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Inmunoglobulina tetánica (humana)

Inmunoglobulina tetánica (humana) 250 unidades/mL. Solución estéril inyectable. Frasco ampolla con 1 mL a 5 mL o jeringas prellenadas con 1 mL.

Solución en agua estéril para inyección, concentrada, no pirogénica de inmunoglobulinas preparadas del plasma de adultos hiperinmunizados con el toxoide tetánico. Contiene de 10 a 18 % de proteínas, de las cuales no menos del 90 % es gammaglobulina (IgG) y no menos de 250 unidades de antitoxina tetánica por frasco ampolla o jeringa. Podría contener preservantes, como el timerosal entre 0,008 y 0,012 % y agentes estabilizantes como la glicina 0,21 a 0,32 molar.

Administración

La TIG (inmunoglobulina tetánica) se administra vía IM profunda. Esta no debe administrarse vía IV o intratecal.

La administración de la inyección IM con TIG debe ser aplicada preferiblemente en la parte anterolateral del muslo o en el músculo deltoide. Debido al riesgo de daño del nervio ciático, no debe utilizarse la región del músculo glúteo para la inyección IM de la TIG. Si se utiliza la región glútea, debe evitarse la región central y administrar solamente en el cuadrante externo superior.

Cuando se usa para el tratamiento del tétano, se recomienda infiltrar parte de la dosis alrededor de la herida.

El émbolo de la jeringa debe ser retirado hacia atrás antes de aplicar la inyección, con el fin de asegurarse que la aguja no se encuentra en un vaso sanguíneo. Si se presenta sangre o cualquier coloración inusual en la jeringa, se debe retirar la aguja y seleccionar una nueva vía. Una dosis nueva de TIG debe ser administrada en un sitio diferente, utilizando una jeringa y una aguja nueva.

Se establece que cuando la inmunoglobulina y el toxoide se dan en forma conjunta, únicamente se recomienda el toxoide tetánico adsorbido. La TIG y el toxoide tetánico adsorbido deben administrarse con jeringas diferentes e inyectarse en distintos sitios, ya que podría ocurrir una neutralización del toxoide.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en neonatos

Vía IM

- **Profilaxis de tétano:** 250 unidades.

- **Tratamiento del tétano:** 3.000 a 6.000 unidades. Infiltrar parte de la dosis alrededor de la herida. Valorar el uso de dosis más baja de 500 unidades.

Dosis en infantes, niños y adolescentes

Vía IM

- **Profilaxis de tétano:**

    - **En infantes (>1 mes a 1 año) y niños <7 años:** 250 unidades.

- **Niños ≥7 años y adolescentes:** 250 unidades como dosis única. Podría incrementarse a 500 unidades si se retrasó el inicio de la profilaxis o cuando la herida sea considerada propensa a un tétano.

- **Profilaxis tetánica en el manejo de heridas en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes:** la profilaxis del tétano en pacientes con heridas debe basarse en el contexto de si la herida está limpia o contaminada, así como en el estado de inmunización. El manejo de heridas incluye el uso apropiado del toxoide tetánico y/o la inmunoglobulina tetánica, la limpieza de la herida y, en caso necesario, la debridación quirúrgica y el uso apropiado de antibióticos. Aquellos pacientes con un esquema de inmunización incierto o incompleto requieren un seguimiento adicional, para garantizar que este sea completado.

  Los pacientes con historia de reacción de Arthus (hipersensibilidad local tipo III caracterizada por dolor severo, inflamación, endurecimiento, edema, hemorragia y, ocasionalmente, necrosis, entre cuatro y 12 horas después de la vacunación) tras una dosis previa de una vacuna que contiene toxoide tetánico no deben recibir una nueva dosis hasta que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última aplicación; de igual forma si el paciente tiene una herida que no se ve limpia ni es pequeña.

Inmunoglobulina tetánica (TIG) y/o toxoide tetánico adsorbido (Td) en el manejo de heridas

Número de dosis previas de toxoide tetánico	Heridas menores limpias		Otro tipo de heridas	
	DT o Td[1]	TIG	DT o Td[1]	TIG
Desconocido o <3	Sí	No	Sí	Sí
≥3[2]	No[3]	No	No[4]	No

DT: Toxoide diftérico tetánico; TIG: inmunoglobulina tetánica.
1: Se prefiere el uso de inmunización combinada por antígenos (DT, Td o DTaP).
2: Si únicamente se han recibido tres dosis del toxoide tetánico, debe darse una cuarta dosis, preferiblemente un toxoide adsorbido.
3: Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.
4: Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

- **Tratamiento del tétano en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes, vía IM:** 3.000 a 6.000 unidades. Infiltrar parte de la dosis alrededor de la herida. Valorar el uso de dosis más baja de 500 unidades.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Precauciones

Administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o cualquier desorden de la coagulación que pudiera estar comprometido por la inyección IM, así como en pacientes con deficiencia de la IgA o con una historia previa de reacciones alérgicas sistémicas siguiente a la administración.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Vía IM:**

  - **Profilaxis tetánica:** 250 unidades.

  - **Profilaxis del tétano en el manejo de heridas:** la profilaxis del tétano en pacientes con heridas debe basarse en el contexto de si la herida está limpia o contaminada, así como en el estado de inmunización. El manejo incluye el uso apropiado del toxoide tetánico y/o la inmunoglobulina tetánica, la limpieza de la herida y, en caso necesario, la debridación quirúrgica y el uso apropiado de antibióticos. Aquellos pacientes con un esquema de inmunización tetánica incierto o incompleto requieren un seguimiento adicional, para asegurarse que este sea completado.

    Los pacientes con historia de reacción de Arthus tras una dosis previa de una vacuna que contiene toxoide tetánico no deben recibir una nueva dosis hasta que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última aplicación; de igual forma si el paciente tiene una herida que no se ve limpia ni es pequeña.

Profilaxis del tétano en el manejo de heridas

Número de dosis en la inmunización por tétano	Heridas menores limpias		Otro tipo de heridas[1]	
	DT o Td[2]	TIG	DT o Td[2]	TIG
Desconocida o <3	Sí	No	Sí	Sí
≥3	No[3]	No	No[4]	No

DT: Toxoide diftérico tetánico; TIG: inmunoglobulina tetánica.
1: Heridas no limitadas a heridas contaminadas con suciedad, heces, suelo, saliva, heridas por punzadas, por aplastamiento, lágrimas, quemaduras y quemadura por frío.
2: Se prefiere el uso de inmunización combinada por antígenos (DT, Td, o DTaP).
3: Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.
4: Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

  - **Tratamiento del tétano:** 500 a 6.000 unidades. Infiltrar parte de la dosis alrededor de la herida. Las dosis menores (500 unidades) parecen ser tan efectivas como las dosis más altas y podrían causar menos malestar.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o cualquier desorden de la coagulación que pudiera estar comprometido por la inyección IM, así como en pacientes con deficiencia de la IgA o con una historia previa de reacciones alérgicas sistémicas siguiente a la administración.

El adulto mayor está en riesgo debido a:

- Muchos no cuentan con un esquema de inmunización actualizado.
- Los casos de tétanos reportados suelen ser fatales.
- Por lo general, se desconoce el esquema de inmunización recibido en la infancia o bien, este no fue completado durante dicho periodo.

Indicaciones para la vacunación en el adulto mayor:

- Se debe administrar una serie primaria con la vacuna combinada difteria-tétano en el adulto mayor cuyo antecedente de vacunación no sea claro.
- El refuerzo con la vacuna difteria-tétano debe aplicarse cada 10 años (o antes en caso de heridas).
- Es más probable que las personas adultas mayores requieran inmunoglobulina tetánica, debido a una baja titulación de anticuerpos.

Inmunoglobulina varicela zóster (humana)

Inmunoglobulina varicela-zóster (humana) 125 UI/mL. Solución estéril inyectable, frasco ampolla. Solución estéril, no pirogénica, concentrada de inmunoglobulina varicela-zóster, preparada del plasma de individuos sanos con títulos altos de anticuerpos a varicela-zóster y cuyo plasma no muestra evidencia serológica del HBsAg.

Contiene de 15 a 18 % de proteínas, de las cuales no menos del 99 % es gammaglobulina (IgG) con trazas de IgA e IgM y no menos de 125 unidades es menor o igual a 2,5 mililitros de la inmunoglobulina de varicela-zóster. Puede contener preservantes como el timerosal al 0,01 % y agentes estabilizantes como la glicina 0,3 molar. El pH es aproximadamente de 7,0.

Administración

La inmunoglobulina varicela-zóster (humana) (VZIG) se administra vía IM profunda.

La inyección IM con VZIG debe aplicarse preferiblemente dentro del músculo deltoide o en la parte anterolateral del muslo. El émbolo de la jeringa debe retirarse hacia atrás antes de aplicar la inyección, para asegurar que la aguja no se encuentra dentro de un vaso sanguíneo. Si hay sangre presente en la jeringa no debe inyectarse la VZIG; en este caso debe retirarse la aguja y descartarse la jeringa. Una dosis nueva de VZIG debe administrarse en un sitio diferente, utilizando jeringa y aguja nueva.

Para prevenir la transmisión de la infección por hepatitis B y otros agentes infecciosos de un individuo a otro, debe utilizarse una jeringa y aguja estéril diferente para cada individuo al que se le administra VZIG.

No deben administrarse IM más de 2,5 mL de VZIG en el sitio de inyección. Las dosis que excedan de 2,5 mL deben dividirse y administrarse en sitios diferentes.

En el caso de la presentación de VZIG que no contiene preservantes, debe administrarse el contenido total de cada frasco ampolla.

Indicaciones y dosis en pediatría

Dosis en neonatos

La administración IM debe empezar tan pronto como sea posible; la VZIG es más efectiva si se administra dentro de las 48 a 96 horas y dentro de los 10 días después de la exposición.

Los pacientes susceptibles de alto riesgo y reexpuestos en un período mayor a los tres meses después de una dosis previa de la VZIG deben recibir otra dosis total.

- **Dosis mínima, vía IM:** 62,5 unidades.
    - **≤2 kg:** 62,5 unidades.
    - **2 a 10 kg:** 125 unidades

Dosis en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes

La administración IM debe empezar tan pronto como sea posible; la VZIG es más efectiva si se administra dentro de las 48 a 96 horas y dentro de los 10 días después de la exposición.

En receptores de trasplante de célula madre hematopoyética que están expuestos a la varicela o a herpes zóster, o vacunados con la vacuna contra la varicela zóster que presentan un brote similar a la varicela, la administración debe realizarse dentro de las 48 a 96 horas.

Los pacientes susceptibles de alto riesgo y reexpuestos en un período mayor a los tres meses después de una dosis previa de la VZIG deben recibir otra dosis total.

- **Dosis mínima, vía IM:** 62,5 unidades.
- **Dosis máxima, vía IM:** 625 unidades.

Dosis de VZIG con base en el peso en infantes, niños y adolescentes:

Peso en kg	Dosis en unidades	Número de frasco ampollas
2,1 a 10 kg	125	1 (125 unidades)
10,1 a 20	250	2 (125 unidades)
20,1 a 30	375	3 (125 unidades)
30,1 a 40	500	4 (125 unidades)
>40	625	1 (625 unidades) o 5 (125 unidades)

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Alerta

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas en forma inmediata después del tratamiento. También pueden ocurrir reacciones en pacientes con deficiencia de la IgA o reacciones de hipersensibilidad a la inmunoglobulina humana. Raramente, puede presentarse disfunción renal aguda (aumento de la creatinina sérica, oliguria, insuficiencia renal aguda), por lo general dentro de los siete días de uso (más probable con productos estabilizados con azúcar). Usar con precaución en ancianos, pacientes con enfermedad renal, diabetes mellitus, depleción del volumen, sepsis, paraproteinemia y medicamentos nefrotóxicos, por riesgo de disfunción renal.

Precauciones

Debe evitarse el uso de la VZIG en pacientes con diátesis hemorrágica.

No es para uso profiláctico en pacientes inmunodeficientes con historia de varicela, a menos que en estas personas la inmunosupresión se asocie con trasplante de médula ósea.

No recomendada para pacientes no inmunodeficientes, debido a que la severidad de la varicela es mucho menor que en pacientes inmunosuprimidos.

Los pacientes que reciben tratamientos mensuales de dosis altas de inmunoglobulina IV (100 a 400 mg/kg) pueden estar protegidos y posiblemente no requieran de la VZIG si la última dosis de la IVIG fue dada tres semanas antes de la exposición.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Profilaxis posexposición de varicela en personas con alto riesgo.**

  Los grupos de alto riesgo incluyen:

  - Adultos inmunocomprometidos.
  - Adultos sin evidencia de inmunidad.

  Se recomienda la inmunoglobulina de varicela zóster en pacientes que se encuentran en alto riesgo por infección severa por varicela y sus complicaciones; en quienes fueron expuestos a la varicela o al herpes zóster; y en quienes la vacuna de la varicela está contraindicada. La decisión de uso de la inmunoglobulina de varicela zóster debe tomar en cuenta si al paciente le falta evidencia de inmunidad, si la exposición es probable de conllevar a una infección y si el paciente está en gran riesgo por complicaciones por la varicela.

  - **Dosis vía IM:** administrar una dosis única con base al peso corporal. La dosis podría repetirse en aquellos pacientes en alto riesgo con exposición adicional mayor a las tres semanas posterior a la administración inicial.

    La administración debe empezar tan pronto como sea posible (idealmente dentro de las 96 horas) y dentro de los 10 días posteriores a la exposición.

    En receptores de trasplante hematopoyético que están expuestos a varicela o a herpes zóster, o vacunados con la vacuna contra la varicela zóster que desarrollan un brote similar a la varicela, la administración debe empezar dentro de las 96 horas (idealmente dentro de las 48 horas).

    - **Dosis de VZIG con base al peso del paciente:**

Peso en kg	Dosis en UI	Número de frasco ampollas
40	500	4 (125 UI)
>40	625	1 (625 UI) o 5 (125 UI)

Notas:

Pacientes susceptibles en alto riesgo reexpuestos por más de tres semanas después de una dosis previa de la VZIG deben recibir otra dosis total.

No hay evidencia de que la VZIG modifique la infección establecida de varicela zóster.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Precauciones

Debe evitarse el uso de la VZIG en pacientes con diátesis hemorrágica.

No es para uso profiláctico en pacientes inmunodeficientes con historia de varicela, a menos que en estas personas la inmunosupresión se asocie con trasplante de médula ósea.

No recomendada para pacientes no inmunodeficientes, debido a que la severidad de la varicela es mucho menor que en pacientes inmunosuprimidos.

Los pacientes que reciben tratamientos mensuales de dosis altas de inmunoglobulina IV (100 a 400 mg/kg) pueden estar protegidos y posiblemente no requieran de la VZIG si la última dosis de la IVIG fue dada tres semanas antes de la exposición.

Alerta

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas en forma inmediata después del tratamiento. También pueden ocurrir reacciones en pacientes con deficiencia de la IgA o reacciones de hipersensibilidad a la inmunoglobulina humana. Raramente, puede presentarse disfunción renal aguda (aumento de la creatinina sérica, oliguria, insuficiencia renal aguda), por lo general dentro de los siete días de uso (más probable con productos estabilizados con azúcar). Usar con precaución en ancianos, pacientes con enfermedad renal, diabetes mellitus, depleción del volumen, sepsis, paraproteinemia y medicamentos nefrotóxicos, por riesgo de disfunción renal.

Inmunoglobulina de la rabia (humana)

Inmunoglobulina humana antirrábica 300 UI/UI. Solución para inyección. Jeringa prellenada con 2 mL.

Cada 1 mL contiene 100 a 170 mg de proteína humana (al menos el 95 % Ig) con al menos 150 UI de anticuerpos de la rabia. Además, contiene glicina, cloruro de sodio, HCl o NaOH (para ajustar el pH) y agua para inyección.

Administración

Hacer una infiltración en la herida tras la exposición. Siempre que sea anatómicamente posible, administrar la dosis de la inmunoglobulina de la rabia alrededor y dentro de las heridas; el volumen restante debe administrarse vía IM en el músculo deltoide del brazo superior o del músculo del muslo lateral. El área glútea debe evitarse para reducir el riesgo de lesión del nervio ciático.

No administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de administración de la IgR.

Si la herida es pequeña, o sobre un dedo, podría inyectarse una dosis reducida (por ejemplo, 0,5 mL o más) alrededor de la herida. En heridas extensivas, no exceder de la dosis calculada.

Si la dosis calculada es inadecuada para infiltrar todas las heridas, diluir la IgR con suero fisiológico.

No administrar vía intravenosa.

Indicaciones y uso en pediatría

Dosis en neonatos

Vía IM

- **Profilaxis posexposición:**
  - **Infiltración local en la herida:** 20 unidades/kg en una dosis única, tan pronto como sea posible después de la exposición, si anatómicamente es viable. La inmunoglobulina de la rabia (IgR) debe administrarse siempre como parte de un régimen de la vacuna de la rabia. Si anatómicamente es viable, la dosis total de la IgR debe infiltrarse alrededor y dentro de las heridas; el volumen remanente debe administrarse IM en un sitio distante al de la administración de la vacuna. Si la vacuna de la rabia se inició sin la IgR, esta podría aplicarse el sétimo día después de la administración de la primera dosis de la vacuna (día cero). La administración de la IgR no se recomienda después del sétimo día posvacuna, ya que la respuesta de anticuerpos a la vacuna se espera durante este período de tiempo.

Dosis en infantes (>1 mes a un año), niños y adolescentes

Vía IM

No se recomienda el uso de la IgR en personas con historia de vacunación por rabia (profilaxis preexposición o posexposición) y con documentación de respuesta de anticuerpos.

- **Profilaxis posexposición:**
  - **Infiltración local en la herida:** 20 unidades/kg en una dosis única, tan pronto como sea posible después de la exposición, si anatómicamente es viable. La inmunoglobulina de la rabia (IgR) debe administrarse siempre como parte de un régimen de la vacuna de la rabia. Si anatómicamente es viable, la dosis total de la IgR debe infiltrarse alrededor y dentro de las heridas; el volumen remanente debe administrarse IM en un sitio distante al de la administración de la vacuna. Si la vacuna de la rabia se inició sin la IgR, esta podría aplicarse el sétimo día después de la administración de la primera dosis de la vacuna (día cero). La administración de la IgR no se recomienda después del sétimo día posvacuna, ya que la respuesta de anticuerpos a la vacuna se espera durante este período de tiempo.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y uso en el adulto y en el adulto mayor

Vía IM

No se recomienda el uso de la IgR en personas con historia de vacunación por rabia (profilaxis preexposición o posexposición) y con documentación de respuesta de anticuerpos.

- **Profilaxis posexposición:**

  - **Infiltración local en la herida:** 20 unidades/kg en una dosis única, tan pronto como sea posible después de la exposición, si anatómicamente es viable. La inmunoglobulina de la rabia (IgR) debe administrarse siempre como parte de un régimen de la vacuna de la rabia. Si anatómicamente es viable, la dosis total de la IgR debe infiltrarse alrededor y dentro de las heridas; el volumen remanente debe administrarse IM en un sitio distante al de la administración de la vacuna. Si la vacuna de la rabia se inició sin la IgR, esta podría aplicarse el sétimo día después de la administración de la primera dosis de la vacuna (día cero). La administración de la IgR no se recomienda después del sétimo día posvacuna, ya que la respuesta de anticuerpos a la vacuna se espera durante este período de tiempo.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Vacuna antirrábica

Vacuna antirrábica inyectable.

La vacuna está disponible como:

1. Vacuna antirrábica liofilizada (cepa WISTAR RABIES PM/WI 38-1503-3M), producida en una línea celular VERO, inactivada y purificada. Polvo liofilizado para inyección. Dosis única. Podría contener como excipientes maltosa y albúmina humana plasmática. Frasco ampolla. El solvente es una solución de cloruro de sodio al 4 %. Ampolla o frasco ampolla con 0,5 mL. Siguiente a la reconstitución con el diluente, cada dosis de 0,5 mL de la vacuna contiene una cantidad nominal por dosis igual o superior a 2,5 UI de antígeno de la rabia por mililitro. Frasco ampolla con el polvo liofilizado y frasco ampolla o ampolla con el solvente para dar una dosis de 0,5 mL. Sin preservantes.

2. Vacuna antirrábica liofilizada obtenida por el crecimiento de cepa del virus Fluir LEP en cultivos primarios de fibroblastos de pollo. El virus es inactivado con beta-propiolactona. La vacuna es liofilizada después de la adición de una solución estabilizadora, la cual contiene una poligelina tamponada y glutamato de potasio. Una dosis de la vacuna reconstituida contiene menos de 12 mg de poligelina, 1 mg de glutamato de potasio y 0,3 mg de EDTA sódico. Los componentes de origen bovino se originan de fuentes de países que están exentos de la encefalopatía espongiforme bovina.

   Pequeñas cantidades de proteína de pollo podrían estar presentes en el producto final; el contenido de ovoalbúmina es menor a 3 ng/dosis (1,0 mL). Antibióticos (neomicina, clortetraciclina y amfotericina B) agregados durante la propagación celular y del virus son removidos en mayor medida durante los pasos subsiguientes en el proceso de manufactura. En el producto final de la vacuna, la neomicina está presente en <1 µg, la clortetraciclina en <20 ng y la amfotericina B en <2 ng por dosis. La vacuna no contiene preservantes. El diluente es agua para inyección calidad F.E.U. La potencia de una dosis (1,0 mL) de la vacuna es ≥2,5 UI del antígeno de la rabia. Dosis única. Frasco ampolla que contiene la vacuna liofilizada, un frasco ampolla o ampolla con 1 mL de agua estéril para inyección. Además, podría adjuntarse una aguja calibre 25 x 1 y una aguja calibre 21x1, 5'' para usar en la reconstitución.

Estabilidad

Mantener en refrigeración (2 a 8 °C). No congelar.

Administración

La vacuna antirrábica se administra vía IM. Reconstituir con el diluente adjunto. Administrar la inyección en el músculo deltoide. No aplicar en la región glútea.

La profilaxis de la posexposición debe empezar con la limpieza inmediata de la herida con agua y jabón. Valorar, además, el uso de un agente tópico viricida como la solución de povidona-yodo.

Tener precaución en pacientes hemofílicos o en riesgo de hemorragia por la administración IM.

No administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de administración de la IgR.

Indicaciones y dosis en pediatría

Revisar el esquema de dosificación recomendado por la marca de cada laboratorio fabricante.

Dosis en neonatos

Vía IM

<u>El esquema dado a continuación corresponde a la presentación de 1 mL</u>:

- **Profilaxis posexposición:** todos los tratamientos posexposición deben empezar con una limpieza inmediata de la herida con agua y jabón en forma exhaustiva. La inmunización debe empezar tan pronto como sea posible después de la exposición. Administrar con la inmunoglobulina de la rabia **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**
    - **Dosis:** 1 mL por dosis, por cinco dosis:

Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 28
1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL

Dosis en infantes (>1 mes a 1 año), niños y adolescentes

Vía IM

<u>El esquema dado a continuación corresponde a la presentación de 1 mL</u>:

- **Vacunación preexposición:** 1 mL por dosis, por tres dosis:

Día 0	Día 7	Día 21 o día 28
1 mL	1 mL	1 mL

- **Vacunación posexposición:** todos los tratamientos posexposición deben empezar con una limpieza inmediata de la herida con agua y jabón en forma exhaustiva. La inmunización debe empezar tan pronto como sea posible después de la exposición. Administrar con la inmunoglobulina de la rabia **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**

    - **Personas no inmunizadas previamente:** 1 mL por dosis, por cinco dosis, junto con la inmunoglobulina de la rabia (**no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR):**

Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 28
1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL

    En adición, si está disponible, administrar la inmunoglobulina de la rabia humana (RIG) 20 u/kg (si es posible, infiltrar la mitad en el sitio de la mordedura y administrar el resto vía IM junto con la vacuna de la rabia) **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**

    - **Personas que de previo han recibido profilaxis posexposición con vacuna de la rabia, que recibieron una serie preexposición IM recomendada de vacuna de la rabia o que han documentado previamente títulos de anticuerpos de rabia considerados como adecuados:** 1 mL/dosis, por dos dosis. **No administrar la RIG**.

Día 0	Día 3
1 mL	1 mL

<u>El esquema dado a continuación corresponde a la presentación de 0,5 mL</u>:

- **Profilaxis preexposición:** 0,5 mL por dosis, por tres dosis:

Día 0	Día 7	Día 21 o día 28
0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL

- **Vacunación posexposición:** todos los tratamientos posexposición deben empezar con una limpieza inmediata de la herida con agua y jabón en forma exhaustiva. La inmunización debe empezar tan pronto como sea posible después de la exposición. Administrar con la inmunoglobulina de la rabia **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**

    - **Personas no inmunizadas previamente:** 0,5 mL por dosis, por cinco dosis, junto con la inmunoglobulina de la rabia (**no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR):**

Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 28
0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL

En adición, si está disponible, administrar la inmunoglobulina de la rabia humana (RIG) 20 u/kg (si es posible, infiltrar la mitad en el sitio de la mordedura y administrar el resto vía IM junto con la vacuna de la rabia) **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**

Nota: siempre que sea viable, la vacuna se inyectará en la región contralateral a la zona de administración de las inmunoglobulinas.

- **Personas que de previo han recibido profilaxis posexposición con vacuna de la rabia, que recibieron una serie preexposición IM recomendada de vacuna de la rabia o que han documentado previamente títulos de anticuerpos de rabia considerados como adecuados:**
  - **Última dosis de vacuna administrada en un período menor a cinco años:** 0,5 mL por dosis, por dos dosis. **No administrar la RIG**.

Día 0	Día 3
0,5 mL	0,5 mL

  - **Última dosis de vacuna administrada en un período mayor a cinco años o con vacunación incompleta:** 0,5 mL por dosis, por cinco dosis, junto con la inmunoglobulina de la rabia **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR):**

Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 28
0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL

En adición, si está disponible, administrar la inmunoglobulina de la rabia humana (RIG) 20 u/kg (si es posible, infiltrar la mitad en el sitio de la mordedura y administrar el resto vía IM junto con la vacuna de la rabia) **(no administrar la vacuna de la rabia en la misma jeringa o en el mismo sitio de la IgR).**

Si la última dosis de refuerzo se administró en un período mayor de cinco años o si la vacunación está incompleta, se aconseja considerar como dudoso el estado de vacunación del paciente.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o con cualquier desorden que pudiera ser comprometido por inyección IM.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Dosis vía IM

Revisar el esquema de dosificación recomendado por la marca de cada laboratorio fabricante.

El esquema dado a continuación corresponde a la presentación de 1 mL:

- **Profilaxis preexposición:** 1 mL por dosis, por tres dosis, en los días cero, siete y 21 o 28. La prolongación en el intervalo entre dosis no interfiere con la inmunidad alcanzada después de concluir la dosis de la serie básica.

- **Profilaxis posexposición:** todos los tratamientos posexposición deben comenzar con una limpieza inmediata de la herida con agua y jabón; la inmunización debe empezar tan pronto como sea posible, después de la exposición.

  - **Personas no inmunizadas previamente:** 1 mL por dosis, por cinco dosis, en los días cero, tres, siete, 14 y 28. En adición, si está disponible, administrar la inmunoglobulina de la rabia humana (RIG) con la primera dosis (día cero) (si es posible, infiltrar la mitad en el sitio de la mordedura y administrar el resto vía IM junto con la vacuna de la rabia). Un régimen de 1 mL por dosis, por cuatro dosis, en los días cero, tres, siete y 14 podría ser usado en personas que no están inmunocomprometidas.

  - **Personas que de previo han recibido profilaxis posexposición con vacuna de la rabia, que recibieron una serie preexposición IM recomendada de vacuna de la rabia o que han documentado previamente títulos de anticuerpos de rabia considerados como adecuados:** 1 mL/dosis, por dos dosis, en los días cero y tres. No administrar la RIG.

  - **Refuerzo (por riesgo ocupacional u otro riesgo continuo), vía IM:** 1 mL por dosis cada dos a cada cinco años o como está indicado por las mediciones de los títulos de anticuerpos.

El esquema dado a continuación corresponde a la presentación de 0,5 mL:

- **Profilaxis preexposición:** 0,5 mL por dosis, por tres dosis, en los días cero, siete y 28 o 21.

- **Profilaxis posexposición:** todos los tratamientos posexposición deben comenzar con una limpieza inmediata de la herida con agua y jabón; la inmunización debe empezar tan pronto como sea posible, después de la exposición.

  - **Personas no previamente inmunizadas:** 0,5 mL por dosis, por cinco dosis, en los días cero, tres, siete, 14 y 28. En adición, en el día tres, si está disponible la inmunoglobulina de la rabia humana (RIG), administrarla a la dosis de 20 u/kg, vía IM junto con la vacuna de la rabia.

    Nota: siempre que sea posible, la vacuna se inyectará en la región contralateral a la zona de administración de las inmunoglobulinas.

  - **Personas que de previo han recibido profilaxis posexposición con vacuna de la rabia, que recibieron una serie preexposición IM recomendada de vacuna de la rabia o que han documentado previamente títulos de anticuerpos de rabia considerados como adecuados:**

    - **Última dosis de vacuna administrada en un período menor a cinco años:** 0,5 mL por dosis en los días cero y tres. Sin administración de inmunoglobulinas.

    - **Última dosis de vacuna administrada en un período mayor a cinco años o con vacunación incompleta:** 0,5 mL por dosis en los días cero, tres, siete, 14 y 28, con administración de inmunoglobulinas, si fuera posible. Si la última dosis de refuerzo se administró en un período mayor a cinco años o si la vacunación está incompleta, se aconseja considerar como dudoso el estado de vacunación del paciente.

- **Refuerzo (por riesgo ocupacional u otro riesgo continuo):**
  - **Primer refuerzo:** 0,5 mL por dosis después de un año.
  - **Refuerzos posteriores:** 0,5 mL por dosis cada cinco años o como se indica en las mediciones de los títulos de anticuerpos. Si la última dosis de refuerzo se administró en un período mayor a cinco años o si la vacunación fue incompleta, se aconseja considerar como dudoso el estado de vacunación del paciente.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o con cualquier desorden que pudiera ser comprometido por inyección IM.

Alerta

Durante la administración de esta vacuna debe estar disponible un tratamiento inmediato por reacción anafiláctica/anafilactoide.

Dos a 21 días después de la dosis de refuerzo de la vacuna se ha reportado una reacción compleja inmune, caracterizada por urticaria generalizada, artralgia, artritis, angioedema, náusea, vómito, fiebre y malestar general.

La respuesta inmune podría estar disminuida en pacientes inmunocomprometidos.

La inmunización preexposición no elimina la necesidad de una pronta profilaxis luego de una exposición, pero reduce el régimen de tratamiento posexposición.

Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus tipo 1, 2, 3 inactivados

Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus tipo 1, 2, 3 inactivados. Suspensión inyectable. Jeringa prellenada con 0,5 mL de suspensión para dosis única.

Una dosis adsorbida en hidróxido de aluminio (0,3 mg) de 0,5 mL contiene:

Componente	Potencia
Toxoide diftérico	≥30 UI
Toxoide tetánico	≥40 UI

Componente	Potencia
Antígenos de *Bordetella pertussis*: • Toxoide • Hemaglutinina filamentosa	 25 microgramos 25 microgramos
Poliovirus tipo 1 (inactivado)	40 UD*
Poliovirus tipo 2 (inactivado)	8 UD*
Poliovirus tipo 3 (inactivado)	32 UD*

* UD: unidad antígeno D o cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado.

Las toxinas diftérica y tetánica se detoxifican con formaldehído y después se purifican.

La vacuna contra la poliomielitis se obtiene mediante el cultivo de poliovirus tipo 1, 2 y 3 en células Vero, que luego se purifican y se inactivan con formaldehído.

Los componentes de pertussis acelulares (PT y FHA) se extraen de cultivos de *Bordetella pertussis* y después se purifican.

La toxina de pertussis (PT) se detoxifica con el glutaraldehído y corresponde al toxoide de pertussis (PTxd). La FHA es natural.

No contiene preservantes.

Como excipientes inactivos contiene: hidróxido de aluminio, medio de Hanks sin rojo de fenol, ácido acético y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH, formaldehído, fenoxietanol y agua para inyección.

Administración

Vía intramuscular.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus de tipo 1, 2, 3 inactivados y vacuna *Haemophilus* tipo b

Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus de tipo 1, 2, 3 inactivados. Suspensión inyectable. Jeringas prellenadas con 0,5 mL de suspensión para dosis única. Y vacuna *Haemophilus* tipo b. Polvo liofilizado para suspensión estéril, Frasco ampolla con dosis única.

A- Vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus de tipo 1, 2, 3 inactivados. Suspensión inyectable. Jeringa prellenada con 0,5 mL de suspensión para dosis única.

Una dosis adsorbida en hidróxido de aluminio (0,3 mg) de 0,5 mL contiene:

Componente	Potencia
Toxoide diftérico	≥30 UI
Toxoide tetánico	≥40 UI
Antígenos de *Bordetella pertussis*: • Toxoide • Hemaglutinina filamentosa	 25 microgramos 25 microgramos
Poliovirus tipo 1 (inactivado)	40 UD*
Poliovirus tipo 2 (inactivado)	8 UD*
Poliovirus tipo 3 (inactivado)	32 UD*

* UD: unidad antígeno D o cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado.

Las toxinas diftérica y tetánica se detoxifican con formaldehído y después se purifican.

La vacuna contra la poliomielitis se obtiene mediante el cultivo de poliovirus tipo 1, 2 y 3 en células Vero, que luego se purifican y se inactivan con formaldehído.

Los componentes de pertussis acelulares (PT y FHA) se extraen de cultivos de *Bordetella pertussis* y después se purifican.

La toxina de pertussis (PT) se detoxifica con el glutaraldehído y corresponde al toxoide de pertussis (PTxd). La FHA es natural.

No contiene preservantes.

Como excipientes inactivos contiene: hidróxido de aluminio, medio de Hanks sin rojo de fenol, ácido acético y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH, formaldehído, fenoxietanol y agua para inyección.

La suspensión además sirve como vehículo diluente para reconstituir el polvo que contiene la vacuna de *Haemophilus* tipo b conjugada (Hib).

B- Vacuna *Haemophilus* tipo b conjugada (Hib). Frasco ampolla con dosis única. Es una vacuna no infecciosa, derivada de bacterias que contienen polisacáridos capsulares antigénicos extraídos de *Haemophilus influenzae* tipo B. Estos son derivados del fosfato de polirribosilribitol (PRP), un factor de virulencia principal para el organismo, y son conjugados con antígenos proteicos dependientes de la célula T.

La vacuna está disponible como vacuna del polisacárido Hib conjugado (conjugado del toxoide tetánico) (PRP-T). Es una preparación liofilizada que contiene el polisacárido capsular Hib covalentemente unido al toxoide del tétano. El polisacárido capsular que contiene el PRP-T es preparado de cepas de Hib.

Siguiendo a la reconstitución con el diluente, cada dosis de 0,5 mL de PRP-T contiene una cantidad nominal por dosis de 10 mg de polisacárido capsular Hib purificado y de 18 a 30 mg del toxoide tetánico.

La vacuna *Haemophilus* tipo b conjugada (Hib), polvo liofilizado para inyección frasco ampolla con dosis única se reconstituye con la suspensión estéril que contiene a la vacuna combinada de toxoide diftérico y tetánico, componentes de pertussis acelulares naturales y toxoide de pertussis, poliovirus de tipo 1, 2, 3 inactivados. Polvo para suspensión estéril. Frasco ampolla.

Además, entre los excipientes inactivos contiene sacarosa y trometamol.

- ***A* + *B* =** producto reconstituido.

  Una dosis adsorbida en hidróxido de aluminio (0,3 mg) de 0,5 mL contiene:

Componente	Potencia
Toxoide diftérico	≥30 UI
Toxoide tetánico	≥40 UI
Antígenos de *Bordetella pertussis*: • Toxoide • Hemaglutinina filamentosa	 25 microgramos 25 microgramos
Poliovirus tipo 1 (inactivado)	40 UD*
Poliovirus tipo 2 (inactivado)	8 UD*
Poliovirus tipo 3 (inactivado)	32 UD*
Polisacárido Hib conjugado (conjugado del toxoide tetánico) (PRP-T)	10 microgramos

* UD: unidad antígeno D o cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado.

Administración

Vía intramuscular.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna contra rotavirus humano

Vacuna contra rotavirus humano. Suspensión oral. Una dosis única (monodosis). Jeringa de vidrio prellenada con 1,5 mL. Uso pediátrico.

El principio activo de la vacuna son virus monovalentes, vivos, atenuados, derivados de la cepa humana 89-12 que pertenece al serotipo G1 y al genotipo [P8]. La cepa madre 89-12 fue clonada por tres diluciones de variables de evaluación (punto final); el clon seleccionado se denomina RIX4414.

La formulación contiene:	
Principio activo	**Cantidad (por dosis nominal de 1,5 mL)**
Cepa RIX4414 de Rotavirus vivos atenuados humanos	No menos de $10^{6,0}$ $CCID_{50}$ ($DICC_{50}$) (la especificación para la liberación se establece en ≥6,2 $\log_{10}$ $CCID_{50}$ por dosis)

Excipientes	Cantidad
Sacarosa	1,073 g
Adipato disódico	132,74 mg
DMEM (Medio de Cultivo Eagle Modificado por Dulbeco)	2,26 mg
Agua para inyección csp.	1,5 mL

Administración

La suspensión se administra vía oral. No es necesario restringir el consumo de alimentos o líquidos al infante, incluyendo la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación.

La administración de la vacuna debe posponerse en los infantes con diarrea o vómitos.

En caso de que el infante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis, puede darse una dosis de reemplazo único en el mismo momento.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna contra el virus de papiloma humano

Vacuna contra el virus de papiloma humano. Suspensión inyectable. Una dosis única (monodosis). Jeringa de vidrio prellenada con 0,5 mL. No contiene preservantes ni antibióticos.

La vacuna es recombinante tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18).

Las proteínas L1 son producidas a partir de cultivos de fermentación separada de una cepa de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* CANADA 3 C-5 (Cepa 1895) recombinante y autoensambladas en VLPs.

Cada 0,5 mL de la suspensión inyectable contiene:	
Principio activo	**Cantidad**
Proteína L1 VPH Tipo 6	20 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11	40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16	40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 18	20 µg
Excipientes	**Cantidad**
Aluminio (en forma de adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg

Cloruro de sodio	9,56 mg
L-Histidina	0,76 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyección csp	q.s.

Administración

La vacuna se administra vía intramuscular en la región deltoide del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

Se debe agitar vigorosamente antes de usarse.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna contra la influenza

Vacuna influenza de virus inactivados de la gripe (influenza). Solución o suspensión para inyección. Jeringa prellenada con 0,25 mL (unidosis) o ampolla con 0,25 mL (unidosis) o frasco ampolla con 0,25 mL (unidosis). Uso en pediatría.

Vacuna influenza de virus inactivados de la gripe (influenza). Solución o suspensión para inyección. Frasco ampolla con 5 mL (multidosis con 20 dosis). Uso en pediatría.

La vacuna antigripal contiene hemaglutinina de cada una de las cepas identificadas y recomendadas por la OMS para la temporada correspondiente. La presentación en multidosis contiene 0,5 mg de timerosal por cada 5 mL (0,01 % P/V) como preservante.

Administración

Dependiendo de la marca de cada laboratorio fabricante, la vía de administración podría ser subcutánea o intramuscular.

Indicaciones y dosis en pediatría

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna influenza de virus inactivados de la gripe (influenza). Solución o suspensión para inyección. Jeringa prellenada con 0,5 mL (unidosis) o ampolla con 0,5 mL (unidosis) o frasco ampolla con 0,5 mL (unidosis). Uso en adultos.

Vacuna influenza de virus inactivados de la gripe (influenza). Solución o suspensión para inyección. Frasco ampolla con 5 mL (multidosis con 10 dosis). Uso en adultos.

La vacuna antigripal contiene hemaglutinina de cada una de las cepas identificadas y recomendadas por la OMS para la temporada correspondiente. La presentación en multidosis posee 0,5 mg de timerosal por cada 5 mL (0,01 % P/V) como preservante.

Administración

Dependiendo de la marca de cada laboratorio fabricante, la vía de administración podría ser subcutánea o intramuscular.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Se da una dosis estacional una vez al año.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Vacuna de hepatitis B

Vacuna de hepatitis B (recombinante). Presentación pediátrica: 10 µg (del antígeno de superficie de hepatitis B)/0,5 mL o 5 µg (del antígeno de superficie de hepatitis B)/0,5 mL. Suspensión estéril. Inyectable. Frasco ampolla con dosis única o jeringa prellenada con dosis única.

La vacuna de hepatitis B (recombinante) es una vacuna viral de subunidad no infecciosa. Esta es una suspensión estéril que contiene el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), producido por la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, usando la tecnología del ADN recombinante. La cepa de *S. cerevisiae* utilizada para producir la vacuna ha sido genéticamente alterada al contener el gen del virus de hepatitis B codificando para el HBsAg. El HBsAg producido por la levadura es cosechado, purificado por una serie de métodos físicos y químicos, y podría ser inactivado con formaldehído.

La vacuna de hepatitis B (recombinante) no contiene ADN de levadura detectable; sin embargo, podría contener hasta un 5 % de proteínas de levadura residuales. El antígeno HBsAg es adsorbido sobre aluminio (como hidróxido de aluminio) conteniendo no más de 1,25 mg de aluminio/mL (aun cuando es preferible que contenga menos de 0,5 mg de aluminio/mL). Podría contener o no timerosal; cuando lo contiene, su concentración es de 0,005 % (50 µg/mL) o de 0,01 % (100 µg/mL) como preservante. La suspensión en agua estéril o cloruro de sodio con tampones de fosfato (fosfato disódico dihidrato y fosfato de sodio dihidrógeno, o fosfato de potasio monobásico y fosfato de sodio dibásico).

Administración

Agitar bien. Administrar vía IM en el lado anterolateral del muslo o del brazo. No administrar en el glúteo.

Indicaciones y dosis en pediatría

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna de hepatitis B (recombinante). Presentación adultos: 10 µg (del antígeno de superficie de hepatitis B)/1 mL o 20 µg (del antígeno de superficie de hepatitis B)/1 mL. Suspensión estéril. Inyectable. Frasco ampolla con dosis única o jeringa prellenada con dosis única.

La vacuna de hepatitis B (recombinante) es una vacuna viral de subunidad no infecciosa. Esta es una suspensión estéril que contiene el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), producido por la levadura *Saccharomyces cerevisiae,* usando la tecnología del ADN recombinante. La cepa de *S. cerevisiae* utilizada para producir la vacuna ha sido genéticamente alterada al contener el gen del virus de hepatitis B codificando para el HBsAg. El HBsAg producido por la levadura es cosechado y purificado por una serie de métodos físicos y químicos, y podría ser inactivado con formaldehído.

La vacuna de hepatitis B (recombinante) no contiene ADN de levadura detectable; sin embargo, podría contener hasta un 5 % de proteínas de levadura residuales. El antígeno HBsAg es adsorbido sobre aluminio (como hidróxido de aluminio) conteniendo no más de 1,25 mg de aluminio/mL (aun cuando es preferible que contenga menos de 0,5 mg de aluminio/mL). Podría contener o no timerosal; cuando lo contiene, su concentración es de 0,005 % (50 µg/mL) o de 0,01 % (100 µg/mL) como preservante. La suspensión en agua estéril o cloruro de sodio con tampones de fosfato (fosfato disódico dihidrato y fosfato de sodio dihidrógeno, o fosfato de potasio monobásico y fosfato de sodio dibásico).

Administración

Agitar bien. Administrar vía IM en el lado anterolateral del muslo o del brazo. El músculo deltoide es el sitio preferido de administración. No administrar en el glúteo.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

En la inmunización primaria se dan tres dosis.

Dosis en daño renal

Revisar la dosis en pacientes en prediálisis y en diálisis. Se recomienda una prueba serológica de uno a dos meses después de la dosis final de la serie de vacunas primarias y anualmente, con el fin de determinar la necesidad de un refuerzo de dosis. Personas con concentraciones de anti-HBs de <10 mUI/mL deben ser revacunadas con tres dosis de la vacuna.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola

Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla en unidosis o en multidosis. Con diluente adjunto (agua estéril para inyección) en frasco ampolla o ampolla.

La vacuna está disponible como:

A. Vacuna de virus vivo de sarampión, parotiditis y rubéola liofilizada. La vacuna se prepara de las cepas vivas atenuadas del virus de sarampión Edmonston-Zagreb, del virus de parotiditis Leningrad-Zagreb (L-Z) y del virus de rubéola Wistar RA 27/3. Tanto el virus de sarampión como el virus de rubéola se propagan en las células diploides humanas (CDH), y el virus de parotiditis se cultiva en fibroblastos de embriones de pollo obtenidos de huevos libres de patógenos específicos (SPF, por sus siglas en inglés).

   Cada dosis reconstituida en un volumen de 0,5 mL de agua estéril para inyección (diluente adjunto) contiene no menos de 1.000 $DICC_{50}$ de partículas del virus de sarampión, 5.000 $DICC_{50}$ del virus de

parotiditis y 1.000 $DICC_{50}$ del virus de rubéola. El diluente es agua estéril para inyección específica, para la reconstitución del liofilizado de la vacuna que se encuentra en un volumen contenido en una ampolla o frasco ampolla, el cual viene en una presentación para unidosis o multidosis.

La vacuna viene en frasco ampollas, en las siguientes presentaciones:

Frasco ampolla con una dosis (que corresponde a 0,5 mL del reconstituido) más 0,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con dos dosis (que corresponde a 1 mL del reconstituido) más 1 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con cinco dosis (que corresponde a 2,5 mL del reconstituido) más 2,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con 10 dosis (que corresponde a 5 mL del reconstituido) más 5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

No contiene preservantes.

B. Vacuna de virus vivo de sarampión, parotiditis y rubéola liofilizada. La vacuna se prepara de las cepas vivas atenuadas del virus de sarampión Schwarz cultivado en cultivo primario de células de embrión de pollo; cepas vivas atenuadas del virus de parotiditis Urabe AM-9 cultivado en huevos de gallina con embrión y cepas vivas atenuadas del virus de rubéola Wistar RA 27/3M cultivado en células diploides humanas.

   Cada dosis reconstituida en un volumen de 0,5 mL de agua estéril para inyección (diluente adjunto) contiene no menos de 1.000 $DICC_{50}$ de partículas del virus de sarampión, 5.000 $DICC_{50}$ del virus de parotiditis y 1.000 $DICC_{50}$ del virus de rubéola.

   La vacuna viene en frasco ampollas, en las siguientes presentaciones:

   Frasco ampolla con una dosis (que corresponde a 0,5 mL del reconstituido) más 0,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

   Frasco ampolla con dos dosis (que corresponde a 1 mL del reconstituido) más 1 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

   Frasco ampolla con cinco dosis (que corresponde a 2,5 mL del reconstituido) más 2,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

   Frasco ampolla con 10 dosis (que corresponde a 5 mL del reconstituido) más 5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

   Contiene albúmina.

Administración

La vacuna se administra vía subcutánea o intramuscular.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna de sarampión y rubéola

Vacuna de sarampión y rubéola. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla en unidosis o en multidosis. Con diluente adjunto (agua estéril para inyección) en frasco ampolla o ampolla.

La vacuna está disponible como:

Vacuna de virus vivo de sarampión y rubéola liofilizada. La vacuna se prepara de las cepas vivas atenuadas del virus de sarampión Edmonston-Zagreb y del virus de rubéola Wistar RA 27/3. Ambos virus se propagan en las células diploides humanas (CDH).

Cada dosis reconstituida en un volumen de 0,5 mL de agua estéril para inyección (diluente adjunto) contiene no menos de 1.000 $DICC_{50}$ de partículas del virus de sarampión y 1.000 $DICC_{50}$ del virus de rubéola. El diluente es agua estéril para inyección específica, para la reconstitución del liofilizado de la vacuna que se encuentra en un volumen contenido en una ampolla o frasco ampolla, que viene en una presentación para unidosis o multidosis.

La vacuna de sarampión y rubéola viene en frasco ampollas, en las siguientes presentaciones:

Frasco ampolla con una dosis (que corresponde a 0,5 mL del reconstituido) más 0,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con dos dosis (que corresponde a 1 mL del reconstituido) más 1 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con cinco dosis (que corresponde a 2,5 mL del reconstituido) más 2,5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

Frasco ampolla con 10 dosis (que corresponde a 5 mL del reconstituido) más 5 mL del diluente contenido en una ampolla o frasco ampolla.

No contiene preservantes.

Administración

La vacuna se administra vía subcutánea.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna de varicela

Vacuna varicela de virus vivos atenuados de la varicela zóster cepa Oka. Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla. El diluente adjunto: 0,5 mL de agua estéril para inyección en ampolla o jeringa prellenada.

Una dosis (0,5 mL) de vacuna reconstituida contiene virus atenuados de la varicela zóster, obtenidos por propagación en células diploides humanas MRC5; cepa OKA y no menos de 2.000 UFP ($10^{3,3}$ UFP). A la vez, contiene como preservante no más de 25 µg de sulfato de neomicina, así como albúmina humana, entre otros excipientes.

Administración

La vacuna se administra vía subcutánea.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna neumocócica conjugada 13-valente

Vacuna neumocócica conjugada 13-valente (proteína difteria CRM_{197}). Suspensión estéril. Frasco ampolla con 0,5 mL para dosis única o jeringa prellenada con 0,5 mL para dosis única. Para uso pediátrico.

Es una suspensión estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, individualmente unidos a la proteína de difteria CRM_{197}. Los polisacáridos se activan químicamente para hacer sacáridos, los cuales están conjugados de manera directa por afinación reductora a la proteína transportadora CRM_{197}, para formar el glicoconjugado. La CRM_{197} es una variante no tóxica de la toxina difteria aislada de cultivos de la cepa C7 (β197) de *Corynebacterium diphtheriae.* Los gliconjugados individuales son compuestos para formular la vacuna.

Cada 0,5 mL de una dosis de la vacuna contiene aproximadamente 2,2 µg de sacáridos de cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 µg de sacáridos del serotipo 6B, 32 µg o 34 µg de la proteína transportadora CRM_{197}; y como excipientes 100 µg de polisorbato 80, 295 µg del tampón de ácido succínico (como succinato) y 125 µg de aluminio como adyuvante de fosfato de aluminio, 4,25 mg de cloruro de sodio y agua inyectable csp. 0,5 mL. La vacuna no contiene timerosal ni otro tipo de preservantes.

Administración

Agitar bien antes de administrar. Administrar vía IM en el lado anterolateral del muslo o del brazo.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Precauciones

Aplazar la vacunación en niños con enfermedad febril aguda hasta su recuperación.

Los niños con daño de la respuesta inmune podrían tener una respuesta reducida a la inmunización activa.

Administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o con cualquier desorden en la coagulación, que pudieran estar comprometidos por la inyección IM.

Se han reportado convulsiones febriles.

En infantes prematuros se ha presentado apnea siguiente a la inyección IM de la vacuna, por lo que se deben considerar las implicaciones del estado clínico del paciente.

Vacuna pneumocócica polivalente (antineumocócica polisacárida 23-valente). Solución estéril. Frasco ampolla con 0,5 mL para dosis única o jeringa prellenada con 0,5 mL para dosis única. Presentación adulto.

Es una solución estéril que contiene como principio activo 25 µg de cada tipo de polisacárido que consiste en una mezcla altamente purificada de los 23 tipos más prevalentes o invasivos de neumococos de *Streptococcus pneumoniae*. Estos 23 tipos de cepas de neumococos son:

a- Según nomenclatura danesa: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

b- Según nomenclatura de US: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 17, 19, 20, 22, 23, 26, 34, 43, 51, 54, 56, 57, 68, 70.

Excipientes: fenol como preservante, cloruro de sodio 0,9 %, agua para inyección 0,5 mL.

Viabilidad: inactivada.

Forma antigénica: fragmentos capsulares de polisacáridos.

Tipo antigénico: mezcla polisacárida.

Cada tipo de polisacárido es producido separadamente para asegurarse un alto grado de pureza. Después de que el tipo neumococo individual es cultivado, el polisacárido es separado de la célula y purificado en una serie de pasos, incluyendo fraccionamiento con etanol.

Administración

Agitar bien antes de retirar la dosis del frasco ampolla. Administrar vía IM en el lado anterolateral del muslo o en el músculo deltoide o por vía subcutánea.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Prevención en la enfermedad por neumococo:** inmunización activa de pacientes con edad ≥50 años que están en gran riesgo por la enfermedad por neumococo causada por los 23 serotipos incluidos en la vacuna, así como en todos los adultos con edad ≥65 años
    - **Esquema de inmunización en el adulto y en el adulto mayor, vía IM, vía subcutánea:** 0,5 mL como una dosis única.
- **Revacunación:**
    - **Adultos de 19 a 64 años con una asplenia anatómica o funcional, insuficiencia renal crónica o con síndrome nefrótico o que están inmunocomprometidos:** una dosis de revacunación cinco o más años después de la primera dosis con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

El adulto mayor tiene aproximadamente tres veces la incidencia de neumonía neumocócica que en adultos jóvenes. Además, el 30 % de todas las meningitis neumocócicas se presentan en personas mayores de 50 años, con un 20 % de mortalidad.

Usar con precaución en pacientes con función cardiovascular severamente comprometida o en aquellos con enfermedad pulmonar donde una reacción sistémica podría conllevar a un riesgo significativo.

Alerta

Durante la administración de esta vacuna debe estar disponible un tratamiento inmediato por reacciones de hipersensibilidad aguda o anafilactoide.

Vacuna triple anti-sarampión, rubéola y parotiditis

Vacuna triple anti-sarampión, rubéola y parotiditis. Inyectable. Una dosis única (monodosis). No contiene preservantes.

Opción A:

El principio activo de la vacuna triple en una preparación liofilizada estéril:

Son virus vivos, atenuados, derivados de:

a- Virus de sarampión derivado de la cepa Edmonston atenuada por Enders y cultivada en cultivos celulares de embrión de pollo.
b- Virus de paperas derivado de la cepa Jeryl Lynn (nivel B) cultivada en cultivos celulares de embrión de pollo.
c- Virus de rubéola derivado de la cepa Wistar RA 27/3 cultivada en cultivos de células diploides humanas (WL-38).

La formulación reconstituida con el diluente (agua estéril para inyección) contiene:	
Principio activo	**Cantidad (Por dosis nominal de 0,5 mL)**
Virus de sarampión	No menos de 1.000 $TCID_{50}$ (Dosis infecciosa en cultivo tisular)
Virus de parotiditis	No menos de $10^{3,7}$ $TCID_{50}$ (Dosis infecciosa en cultivo tisular)
Virus de rubéola	No menos de 1.000 $TCID_{50}$ (Dosis infecciosa en cultivo tisular)
Excipientes	Aminoácidos, lactosa, manitol, sorbitol, residuos de sulfato de neomicina
Agua para inyección csp.	0,5 mL

Frasco ampolla: contiene el liofilizado estéril para inyección de la vacuna triple.

Frasco ampolla o ampolla o jeringa prellenada con el diluente (agua estéril para inyección).

<u>Opción B</u>:

El principio activo de la vacuna triple en una preparación liofilizada estéril:

Son virus vivos, atenuados, derivados de:

a- Virus de sarampión derivado de la cepa de Schwarz y cultivada en cultivos celulares de embrión de pollo.
b- Virus de paperas derivado de la cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn, cultivada en cultivos celulares de embrión de pollo.
c- Virus de rubéola derivado de la cepa Wistar RA 27/3 cultivada en cultivos de células diploides humanas (MRC_5).

La formulación reconstituida con el diluente (agua estéril para inyección) contiene:	
Principio activo	**Cantidad (Por dosis nominal de 0,5 mL)**
Virus de sarampión	No menos de 1.000 $CCID_{50}$
Virus de parotiditis	No menos de $10^{3,7}$ $CCID_{50}$ (Dosis infecciosa en cultivo tisular)
Virus de rubéola	No menos de 1.000 $CCID_{50}$ (Dosis infecciosa en cultivo tisular)
Excipientes	**Cantidad**
Sorbitol	14,5 mg
Fosfatos de sodio y sacarosa	1,9 mg
Cloruro de sodio, gelatina hidrolizada	14,5 mg
Albúmina humana recombinante	≤0,3 mg
Suero bovino fetal	<1 ppm
Otros tampones e ingredientes del medio	
Sulfato de neomicina	Aproximadamente 25 mg
Agua para inyección csp.	0,5 mL

Frasco ampolla: contiene el liofilizado estéril para inyección de la vacuna triple.

Frasco ampolla o ampolla o jeringa prellenada con el diluente (agua estéril para inyección).

Administración

La vacuna se administra vía subcutánea.

Indicaciones y dosis

Referirse al esquema oficial de vacunación de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Ministerio de Salud.

Vacuna tuberculosis atenuada BCG

Vacuna tuberculosis atenuada BCG. Liofilizado. Inyectable. Frasco ampolla o ampolla con 10 dosis. Con diluente adjunto (agua estéril para inyección o solución salina).

La vacuna de BCG es una preparación liofilizada de organismos atenuados de la cepa de Calmette-Guérin del *Mycobacterium bovis*.

La inyección está libre de otros microorganismos y no contiene ningún agente antimicrobiano.

Administración

La vacuna se administra vía intradérmica (recomendada por la OMS).

Indicaciones y dosis (según la OMS)

Inmunización activa contra la tuberculosis.

- **Dosis vía intradérmica**
  - **Niños de cero a un año:** 0,05 mL.
  - **Niños mayores de un año:** 0,1 mL.

Contraindicaciones

- Infección por VIH.
- Inmunodeficiencia.
- Pacientes recibiendo terapia inmunosupresora.
- Condiciones sépticas generalizadas en piel.
- Tratamiento con isoniazida.
- Historia de anafilaxis a cualquier componente de la vacuna.
- Embarazo.
- Malignidad en la médula ósea o linfoide.

Precauciones

Los infantes expuestos a tuberculosis pulmonar positiva por frotis poco tiempo después del nacimiento no deben recibir la vacuna de BCG hasta que se haya completado un tratamiento profiláctico de isoniazida de seis meses.

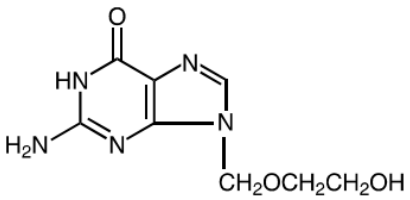
La vacuna de BCG podría administrarse en forma simultánea con otras vacunas vivas, pero si no se aplica al mismo tiempo, estas deben administrarse con una separación de cuatro semanas.

Cuando se da la BCG a infantes, no es necesario retrasar las inmunizaciones primarias de rutina.

AGENTES OFTALMOLÓGICOS

Aciclovir oftálmico

Aciclovir 3 % (30 mg/g). Ungüento oftálmico. Tubo con 3 a 5 g.



Administración

El ungüento se debe aplicar en el lado interno del saco conjuntival inferior; posteriormente, se recomienda mantener el ojo cerrado durante 30 segundos.

Tras la aplicación del ungüento, se deben lavar las manos para evitar la diseminación a otras zonas del cuerpo o el contagio de otras personas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones entre estos deben espaciarse al menos cinco minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento local de queratitis por el virus de herpes simple, como coadyuvante del tratamiento sistémico del herpes zóster con compromiso ocular, vía oftálmica:** aplicar una porción de 1 cm del ungüento en el interior del saco conjuntival inferior del ojo afectado, cinco veces al día, en intervalos de aproximadamente cuatro horas. El tratamiento deberá continuarse por al menos tres días después de haberse obtenido la curación.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera, según su frecuencia: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1.000 a <1/100), raras (1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

La frecuencia de reacciones adversas se ha obtenido a partir de datos de ensayos clínicos. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados, no es posible determinar con certeza qué eventos estaban relacionados con la administración del fármaco y cuáles estaban relacionados con la enfermedad. Por

tanto, la información de las frecuencias de eventos adversos poscomercialización se ha obtenido a partir de informes espontáneos.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo angioedema	Muy raras
Trastornos oculares	Queratopatía punteada superficial[1]	Muy frecuentes
	Escozor leve transitorio del ojo, que ocurre inmediatamente después de la aplicación; conjuntivitis	Frecuentes
	Blefaritis	Raras
[1] Esto no requiere una interrupción temprana del tratamiento y se cura sin secuelas aparentes.		

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento local del herpes simple:** aplicar una porción de 10 mm del ungüento en el interior del saco conjuntival inferior, cinco veces al día, en intervalos de aproximadamente cuatro horas. El tratamiento deberá continuarse por al menos tres días después de haberse obtenido la curación.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera, según su frecuencia: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1.000 a <1/100), raras (1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).

La frecuencia de reacciones adversas se ha obtenido a partir de datos de ensayos clínicos. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados, no es posible determinar con certeza qué eventos estaban relacionados con la administración del fármaco y cuáles estaban relacionados con la enfermedad. Por tanto, la información de las frecuencias de eventos adversos poscomercialización se ha obtenido a partir de informes espontáneos.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo angioedema	Muy raras

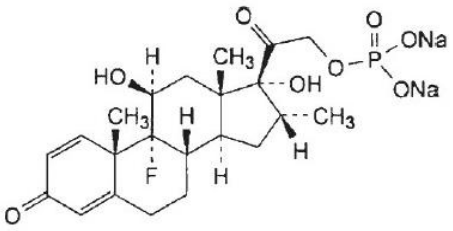
Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos oculares	Queratopatía punteada superficial[1]	Muy frecuentes
	Escozor leve transitorio del ojo, que ocurre inmediatamente después de la aplicación; conjuntivitis	Frecuentes
	Blefaritis	Raras

[1] Esto no requiere una interrupción temprana del tratamiento y se cura sin secuelas aparentes.

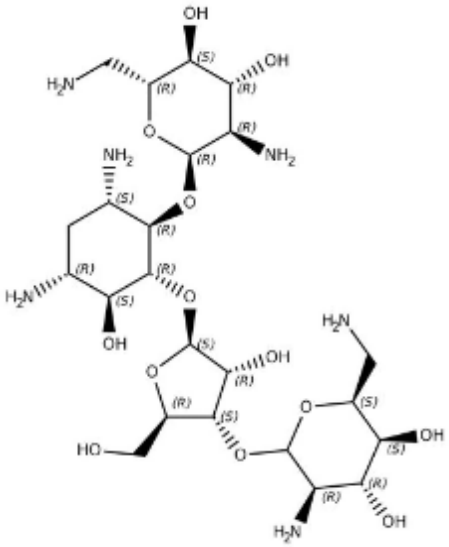
Fosfato de dexametasona con neomicina

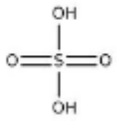
Dexametasona fosfato al 0,1 % (1 mg/mL) (como fosfato sódico de dexametasona) con neomicina base al 0,35 % (3,5 mg/mL) (como sulfato de neomicina). Solución estéril para uso oftálmico.

Fosfato sódico de dexametasona



Sulfato de neomicina





Administración

Instilar la gota dentro del saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Para evitar la absorción sistémica excesiva, presionar con el dedo el saco lacrimal durante la aplicación y por uno a dos minutos después.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Manejo de condiciones oculares inflamatorias que responden a los corticosteroides donde existe infección bacteriana o un riesgo de infección bacteriana:**
  - **Dosis en niños ≥2 años y adolescentes, vía oftálmica:** instilar una a dos gotas en el ojo(s) afectado(s), cuatro a seis veces al día. En enfermedad severa, las gotas podrían usarse cada hora e ir disminuyendo la dosis (aumentando el intervalo) en forma gradual.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la dexametasona, a la neomicina o a cualquier componente de la fórmula.
- Enfermedades virales de la córnea y conjuntiva.
- Infección micobacteriana del ojo.
- Enfermedad fúngica de estructuras oculares.
- Queratitis dendrítica.
- Erosión corneal por cuerpo extraño.

Parámetros de monitoreo

Presión intraocular con el uso por más de 10 días.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Condición ocular inflamatoria en la que está indicado el corticosteroide y donde existe infección bacteriana o riesgo de infección bacteriana:** instilar una a dos gotas en el ojo(s) afectado(s), cada tres o cada cuatro horas a cada seis horas. En enfermedad severa, las gotas podrían usarse cada hora e ir disminuyendo la dosis (aumentando el intervalo) en forma gradual.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la dexametasona, a la neomicina o a cualquier componente de la fórmula.
- Enfermedades virales de la córnea y conjuntiva.

- Infección micobacteriana del ojo.
- Enfermedad fúngica de estructuras oculares.
- Queratitis dendrítica.
- Erosión corneal por cuerpo extraño.

Parámetros de monitoreo

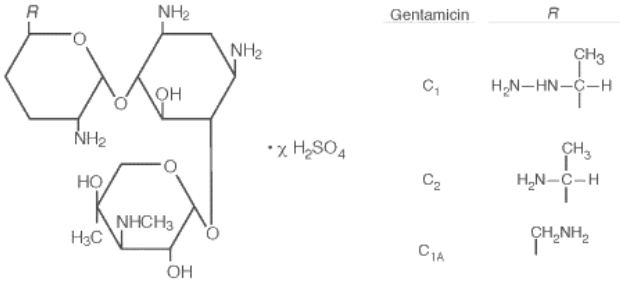
Presión intraocular con el uso por más de 10 días.

> **Alerta**
>
> El uso prolongado podría llevar al desarrollo de glaucoma, defectos en la agudeza visual, formación de catarata subcapsular posterior e infecciones secundarias oculares.

Gentamicina oftálmica

Gentamicina al 0,3 % (3 mg/mL) (como gentamicina sulfato). Solución estéril para uso oftálmico. Frasco gotero con 5 mL.

Es una solución estéril, tamponada, de sulfato de gentamicina con preservantes.



Administración

Instilar la gota dentro del saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Para evitar la absorción sistémica excesiva, presionar con el dedo el saco lacrimal durante la aplicación y por uno a dos minutos después.

Indicaciones y dosis en pediatría

Revisar los reportes de sensibilidad bacteriana.

Dosis en neonatos

- **Infección bacteriana susceptible oftálmica:** instilar una a dos gotas cada cuatro horas, hasta dos gotas cada hora en infecciones severas.

Dosis en infantes, niños y adolescentes

- **Infección bacteriana susceptible oftálmica:** instilar una o dos gotas cada dos a cada cuatro horas, hasta dos gotas cada hora en infecciones severas. Luego, valorar ir reduciendo la frecuencia en la administración de las gotas y continuar por 48 horas más después de ceder la infección.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles:** instilar una o dos gotas cada dos a cada cuatro horas, hasta dos gotas cada hora en infecciones severas. Luego, valorar ir reduciendo la frecuencia de administración de las gotas y continuar por 48 horas más después de ceder la infección.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

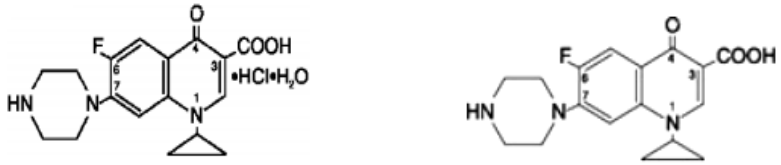
Podría retardar la sanación de la córnea.

El uso tópico se ha asociado con sensibilización focal (enrojecimiento, irritación). Suspender el tratamiento si se observa sensibilización.

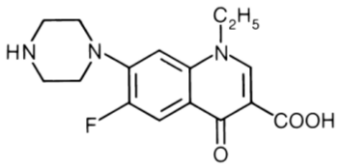
El uso prolongado podría favorecer el desarrollo de superinfección fúngica o bacteriana. Reevaluar el tratamiento si se incrementa la secreción purulenta, la inflamación o el dolor.

Quinolonas

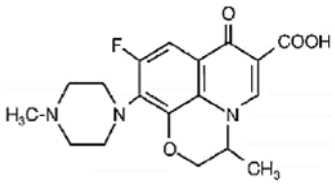
Ciprofloxacino al 0,3 % (3 mg/mL) (como hidrocloruro de ciprofloxacino). Solución estéril para uso oftálmico con preservante. Frasco gotero con 5 mL.



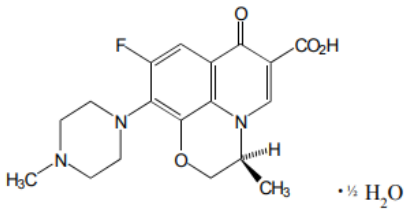
Norfloxacino al 0,3 % (3 mg/mL). Solución estéril para uso oftálmico con preservante. Frasco gotero con 5 mL.



Ofloxacino al 0,3 % (3 mg/mL). Solución estéril para uso oftálmico con preservante. Frasco gotero con 5 mL.



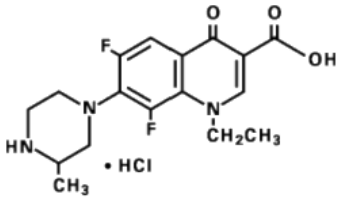
Levofloxacino al 0,3 % (3 mg/mL). Solución estéril para uso oftálmico con preservante. Frasco gotero con 5 mL.



Hemihidrato de levofloxacino

$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot ½\ H_2O$ **PM** 370.38

Lomefloxacino al 0,3 % (3 mg/mL). Solución estéril para uso oftálmico con preservante. Frasco gotero con 5 mL.



Contienen al cloruro de benzalconio como preservante.

Administración

Instilar la gota dentro del saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Para evitar la absorción sistémica excesiva, presionar con el dedo el saco lacrimal durante la aplicación y por uno a dos minutos después.

Los pacientes que usan lentes de contacto se los deben quitar previo a la administración de la solución oftálmica, ya que esta contiene en su formulación al cloruro de benzalconio como preservante, el cual podría ser adsorbido por los lentes, sobre todo si estos son suaves. Si está indicado por el médico, los lentes de contacto podrían colocarse en el ojo(s) afectado(s) 15 minutos después de la administración de las gotas con antibiótico.

Indicaciones y dosis en pediatría

Revisar la sensibilidad a los antibióticos.

- **Conjuntivitis bacteriana:** instilar una o dos gotas en el ojo(s) afectado(s) cada dos horas, mientras el paciente esté despierto, por dos días; luego, una a dos gotas cada cuatro horas, mientras el paciente esté despierto, por cinco días.

- **Tratamiento de las úlceras de la córnea:** instilar dos gotas cada 15 minutos por las primeras seis horas; luego, dos gotas cada 30 minutos por el resto del primer día. En el segundo día, instilar dos gotas cada hora. En los días restantes, dos gotas cada cuatro horas. El tratamiento podría continuar después de 14 días si la reepitelización no se ha presentado.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Infección bacteriana:** instilar una o dos gotas en el ojo(s) afectado(s) cada dos horas, mientras el paciente esté despierto, por dos días; luego, una a dos gotas cada cuatro horas, mientras el paciente esté despierto, por cinco días.

- **Tratamiento de las úlceras de la córnea:** instilar dos gotas cada 15 minutos por las primeras ocho horas; luego, dos gotas cada 30 minutos por el resto del primer día. En el segundo día, instilar dos gotas cada hora. En los días restantes (tres a 14 días, según lo determine el médico -habitualmente entre cuatro y seis días-), dos gotas cada cuatro horas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

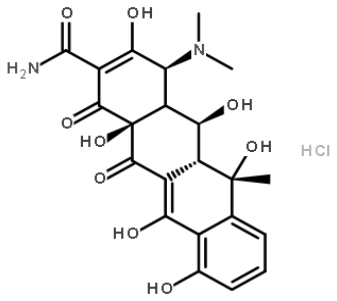
Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Oxitetraciclina y polimixina B

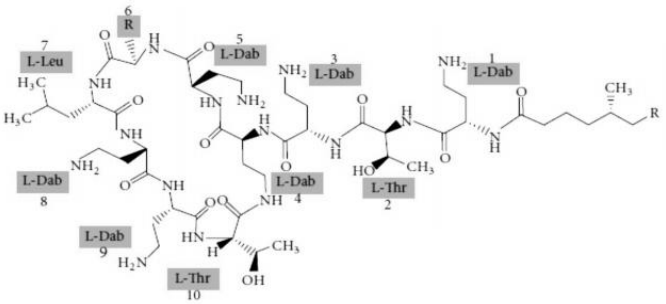
Oxitetraciclina al 0,5 % (5 mg/g) (como hidrocloruro de oxitetraciclina) y polimixina B 10.000 U/g (1 mg/g) (como sulfato de polimixina B). Ungüento oftálmico. Tubo con 5 g.

Hidrocloruro de oxitetraciclina

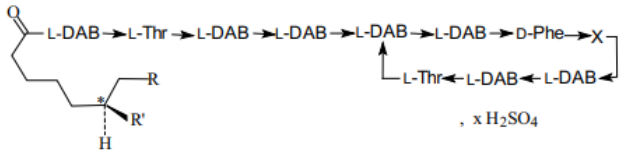


Polimixina B

R6: D-fenilalanina



Sulfato de polimixina



DAB = Ácido 2,4-diaminobutírico

Polimixina	R	R'	X	FM	PM
B_1	CH_3	CH_3	L-Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1.204
B_2	H	CH_3	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1.190
B_3	CH_3	H	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1.190
B_{1-I}	CH_3	CH_3	L-Ile	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1.204

La oxitetraciclina es un antibiótico bacteriostático perteneciente al grupo de las tetraciclinas, que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Es una sustancia producida por el crecimiento de ciertas cepas de *Streptomyces rimosus*. Tiene un amplio espectro, incluyendo especies grampositivas y gramnegativas, aeróbicas y anaeróbicas, espiroquetas, micoplasmas, clamidias y rickettsias. Destaca por tener actividad contra estafilococos, estreptococos, neumococos, *Haemophilus influenzae* y el bacilo Koch-Weeks, así como contra gonococos y *Chlamydia trachomatis*, la cual es observada con frecuencia en las infecciones oculares.

Las tetraciclinas no se absorben por completo en el tubo digestivo. Su biodisponibilidad es del 60 al 80 % y se distribuyen ampliamente. La concentración plasmática máxima de la oxitetraciclina se alcanza una a tres horas después de su administración. Se une en un 20 a 40 % a proteínas plasmáticas, y la vida media es de nueve horas. Su excreción tiene lugar por las heces y por la orina. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a leche materna.

La oxitetraciclina está indicada en casos de acné, rosácea, brucelosis, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, profilaxis oftálmica neonatal, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, psitacosis, infecciones cutáneas, infecciones genitourinarias, tracoma, entre otras. Se usa en forma de cápsulas, tabletas, gotas y jarabes para vía oral; pomadas, ungüentos, cremas y espray para vía tópica; colirios y pomadas para vía oftálmica; y gotas para vía ótica y nasal.

El sulfato de polimixina B, por su parte, pertenece a un grupo de antibióticos relacionados derivados del *Bacillus polymyxa*. Su acción bacteriana es rápida y exclusiva contra microorganismos gramnegativos. Este es especialmente efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus aegyptius*, encontrados con frecuencia en infecciones locales en el ojo.

Administración

Colocar una pequeña cantidad del ungüento dentro del saco conjuntival de cada ojo. El paciente debe ser instruido para evitar la contaminación de la punta del tubo cuando se aplica vía oftálmica el ungüento.

En los casos de blefaritis, las escamas y las costras deben ser retiradas antes de aplicar el ungüento.

Indicaciones y dosis en pediatría

Revisar los reportes de sensibilidad bacteriana.

- **Infección bacteriana superficial:** indicado para el tratamiento de infecciones oculares superficiales que involucran la conjuntiva y/o la córnea debido a microorganismos susceptibles. La aplicación oftálmica debe complementarse con la administración antibiótica sistémica en muchos casos, como cuando la infección está fuertemente arraigada.

  Se debe aplicar una cantidad pequeña (aproximadamente 1 cm) en el saco conjuntival del párpado inferior, cuatro a seis veces al día, hasta que la infección haya desaparecido y la curación se haya completado.

  Nota: al tratar conjuntivitis bacterianas, se recomienda continuar la terapia por dos a tres días más después de la regresión de los síntomas.

  - **Profilaxis de la conjuntivitis neonatal:**

    - **Recién nacido:** al nacer, tan pronto como sea posible, se deben limpiar los ojos con una gasa estéril y aplicar aproximadamente 1,5 cm de ungüento en el saco conjuntival de cada ojo.

  - **Tracoma, tratamiento intermitente en infantes y niños:** una aplicación de 1,5 cm de ungüento en cada ojo dos veces al día, durante cinco días, o una vez al día, durante 10 días, cada mes, durante seis meses consecutivos cada año, repetidos en caso necesario.

  - **Tracoma, tratamiento intensivo continuo en infantes y niños:** una aplicación de 1,5 cm de ungüento en cada ojo dos veces al día, durante al menos seis semanas.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

Revisar los reportes de sensibilidad bacteriana.

- **Infección bacteriana superficial:** indicado para el tratamiento de infecciones oculares superficiales que involucran la conjuntiva y/o la córnea debido a microorganismos susceptibles. La aplicación oftálmica debe complementarse con la administración antibiótica sistémica en muchos casos, como cuando la infección está fuertemente arraigada.

  Se debe aplicar una cantidad pequeña (aproximadamente 1 cm) en el saco conjuntival del párpado inferior, cuatro a seis veces al día, hasta que la infección haya desaparecido y la curación se haya completado.

  Nota: al tratar conjuntivitis bacterianas, se recomienda continuar la terapia por dos a tres días más después de la regresión de los síntomas.

Contraindicaciones

Alergia al fármaco, hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Precauciones

Puede provocar visión borrosa transitoria.

En el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, se recomienda continuar el tratamiento por un período de dos a tres días después de la regresión de los síntomas.

Debe evitarse la exposición más intensa al sol o a los rayos ultravioleta durante el tratamiento, ya que se ha observado fotodermatosis, en casos aislados, en pacientes hipersensibles. Esta se manifiesta por una reacción de quemadura solar exacerbada. Descontinuar el tratamiento en caso de que aparezca el primer indicio de eritema cutáneo.

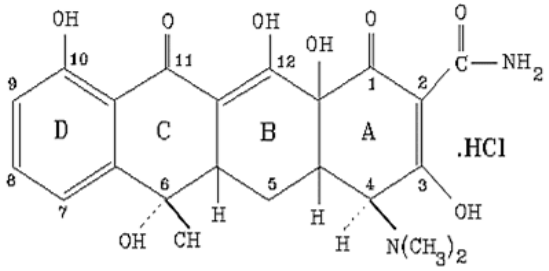
Efectos secundarios

Por vía tópica ocular se pueden producir reacciones alérgicas con aparición de lagrimeo, sensación de quemazón, dolor, prurito, sensación de cuerpo extraño, irritación e hiperemia ocular. En caso de que aparezcan, se debe interrumpir el tratamiento.

Por vía cutánea tópica se puede producir dermatitis y sensación de quemazón cutánea.

Tetraciclina

Tetraciclina hidrocloruro al 1 % (10 mg/g). Ungüento oftálmico. Tubo con 5 g.



Administración

Colocar una pequeña cantidad del ungüento dentro del saco conjuntival de cada ojo. El paciente debe ser instruido para evitar la contaminación de la punta del tubo cuando se aplica vía oftálmica el ungüento.

Indicaciones y dosis en pediatría

Revisar los reportes de sensibilidad bacteriana.

Dosis en neonatos

- **Profilaxis de la conjuntivitis neonatal:**
    - **Neonatos al nacer:** tan pronto como sea posible, después del parto y tras limpiar los ojos con gaza estéril, aplicar el ungüento dentro de cada ojo. Cerrar los párpados y masajear suavemente para ayudar a esparcir el ungüento en el ojo.

Dosis en infantes, niños y adolescentes

- **Infección bacteriana superficial:** una aplicación del ungüento tres o cuatro veces al día en el ojo(s) afectado(s).
- **Tracoma, tratamiento intermitente:** una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día, por cinco días, o una vez al día, por 10 días. Continuar cada mes por seis meses consecutivos cada año. Repetir en caso necesario.
- **Tracoma, tratamiento intensivo continuo:** una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día, por al menos seis semanas.

Nota: al tratar conjuntivitis bacterianas, se recomienda continuar la terapia por dos a tres días más después de la regresión de los síntomas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Infección bacteriana superficial:** indicado para el tratamiento de infecciones oculares superficiales que involucran la conjuntiva y/o la córnea debido a microorganismos susceptibles. La aplicación oftálmica debe complementarse con la administración antibiótica sistémica en muchos casos, como cuando la infección está fuertemente arraigada.

  Se debe aplicar una cantidad pequeña (aproximadamente 1 cm) en el saco conjuntival del párpado inferior, cuatro a seis veces al día, hasta que la infección haya desaparecido y la curación se haya completado.

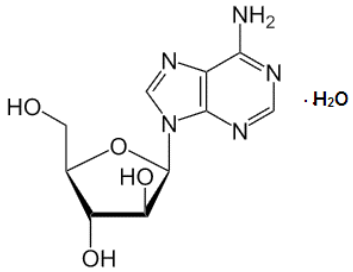
- **Tracoma, tratamiento intermitente (coadyuvante del tratamiento antibacteriano sistémico):** una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día, por cinco días, o una vez al día, por 10 días. Continuar cada mes por seis meses consecutivos cada año. Repetir, en caso necesario.

- **Tracoma, tratamiento intensivo continuo (coadyuvante del tratamiento antibacteriano sistémico):** una aplicación del ungüento en cada ojo dos veces al día, por al menos seis semanas.

Nota: al tratar conjuntivitis bacterianas, se recomienda continuar la terapia por dos a tres días más después de la regresión de los síntomas.

Vidarabina

Vidarabina monohidrato 3 % (30 mg/g) (equivalente a 2,8 % de vidarabina). Ungüento oftálmico. Tubo con 3 a 5 g.



Administración

Colocar una pequeña cantidad del ungüento dentro del saco conjuntival.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento local de la queratitis del herpes simple tipo 1 y 2 y queratoconjuntivitis aguda:** aplicar cinco veces al día, cada tres horas, por hasta siete días. Después de que la reepitelización de la córnea ha ocurrido, aplicar dos veces al día, por siete días más, para prevenir la recurrencia. No debe usarse por más de 21 días; la aplicación frecuente puede dañar la córnea.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Reacciones adversas

Eritema, queratitis, lacrimación, irritación ocular, dolor ocular, fotofobia, prurito.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento local de la queratitis del herpes simple tipo 1 y 2 y queratoconjuntivitis aguda:** aplicar cinco veces al día, cada tres horas, por hasta siete días. Después de que la reepitelización de la córnea ha ocurrido, aplicar dos veces al día, por siete días más, para prevenir la recurrencia. No debe usarse por más de 21 días; la aplicación frecuente puede dañar la córnea.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

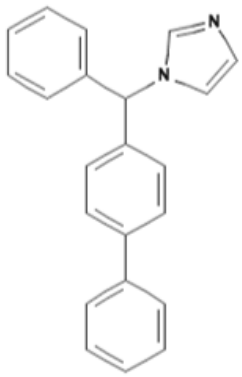
Reacciones adversas

Eritema, queratitis, lacrimación, irritación ocular, dolor ocular, fotofobia, prurito.

PREPARACIONES DERMATOLÓGICAS

Bifonazol

Bifonazol al 1 % (10 mg/g). Crema. Tubo con 15 g.



Administración

Uso externo.

No utilizar vendajes oclusivos o que impidan la transpiración, ya que se podría favorecer el desarrollo de levaduras.

Aplicar una vez al día, preferiblemente por la noche, antes de acostarse. Aplicar una capa fina sobre la región afectada de la piel y luego friccionar. Para obtener una curación duradera, la crema debe aplicarse de forma constante y durante un período óptimo.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Dermatomicosis; candidiasis cutánea superficial; pitiriasis versicolor (tiña versicolor causada por *Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare*)) y eritrasma (causada por *Corynebacterium minutissimum*) en niños y adolescentes.**

Indicación	Dosis	Duración del tratamiento
Tiña del pie, tiña de los pliegues interdigitales del pie	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por tres semanas
Dermatofitosis del cuerpo, de la mano y de pliegues cutáneos	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por dos a tres semanas
Pitiriasis versicolor y eritrasma	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por dos semanas
Candidiasis cutáneas superficiales y micosis corporales	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por dos a cuatro semanas

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- Dolor y edema periférico en el sitio de administración.
- Dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, eritema, prurito, exantema, urticaria y ampollas.
- Exfoliación cutánea, eccema, sequedad de piel, irritación cutánea, maceración de la piel y sensación de ardor en la piel.

Estos efectos secundarios se revierten tras suspender el tratamiento.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Dermatomicosis; candidiasis cutánea superficial; pitiriasis versicolor (tiña versicolor causada por *Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare*)) y eritrasma (causada por *Corynebacterium minutissimum*).**

Indicación	Dosis	Duración del tratamiento
Tiña del pie	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por tres semanas
Dermatofitosis del cuerpo, de la mano y de pliegues cutáneos	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por dos a tres semanas
Pitiriasis versicolor y eritrasma	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar.	Por dos semanas
Candidiasis cutáneas superficiales y micosis corporales	Una aplicación una vez al día, preferiblemente antes de acostarse. Lavar y secar cuidadosamente con una toalla limpia las zonas cutáneas afectadas antes de aplicar	Por dos a cuatro semanas

Precauciones

Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- Dolor y edema periférico en el sitio de administración.
- Dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, eritema, prurito, exantema, urticaria y ampollas.
- Exfoliación cutánea, eccema, sequedad de piel, irritación cutánea, maceración de la piel y sensación de ardor en la piel.

Estos efectos secundarios se revierten tras suspender el tratamiento.

Gluconato de clorhexidina y alcohol isopropílico

Clorhexidina gluconato 4 % p/v con alcohol isopropílico 4 % p/v. Fórmula. Solución tópica. Envase de polietileno con 500 mL.

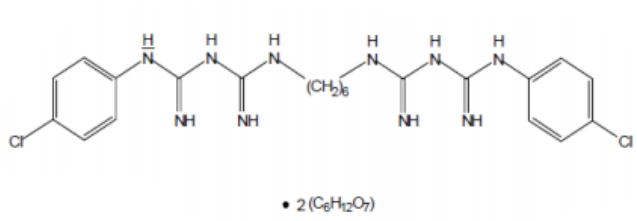
Es una solución antiséptica y germicida para lavado de manos y otros procedimientos quirúrgicos.

La fórmula contiene por cada 100 mL de la solución:

Gluconato de clorhexidina	4 g
Alcohol isopropílico	4 g
Base espumante	
Agua purificada	
Rojo 40	
Otros excipientes c.s.p.	100,00 mL

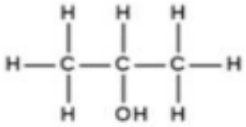
La solución tiene un pH entre 5,0 y 6,5.

Gluconato de clorhexidina



Alcohol isopropílico

$(CH3)_2CHOH$



Administración

Solución antiséptica y germicida de uso externo para lavado de manos y otros procedimientos quirúrgicos.

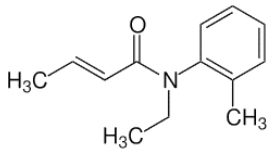
Dosis usual uso externo

- Se debe revisar el protocolo de uso implementado por el Comité de Infecciones Intrahospitalarias en cada unidad.

- **En procedimientos quirúrgicos:** restregar durante tres minutos y enjuagar de forma exhaustiva; adicionalmente, lavar por tres minutos.
- **Lavado de manos:** lavar por 15 segundos y enjuagar.
- **Enjuague de manos:** restregar vigorosamente por 15 segundos.

Crotamitón

Crotamitón al 10 % (100 mg/mL). Loción en una base emoliente, contiene propilenglicol. Uso tópico. Envase con 60 mL.



Administración

Uso externo. Lavar exhaustivamente y restregar; luego, secar muy bien con una toalla limpia y seca. Agitar la loción antes de usar. Aplicar una capa fina de la loción y masajear suavemente la piel, empezando del cuello hacia los pies (con especial atención en los pliegues de la piel, dobleces y espacios interdigitales). Aplicar también la loción debajo de las uñas después de recortarlas. No aplicar en ojos, cara, boca, membranas mucosas o meato uretral.

Tomar un baño previo a la aplicación del crotamitón y un baño de limpieza 48 horas después de la aplicación final.

La ropa contaminada y la ropa de cama deben ser lavadas. Además, toda la ropa y ropa de cama debe ser cambiada el día después de su aplicación.

Los ácaros pueden esconderse bajo las uñas, especialmente en la sarna noruega; por ello, deben recortarse bien y tratarse exhaustivamente.

El ácaro puede vivir hasta 30 horas en la ropa y en el cabello; por lo tanto, la ropa debe desinfectarse, ya sea pasándola por agua hirviendo o bien, exponiéndola al sol durante cuatro horas.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de la escabiosis (sarna) y tratamiento sintomático del prurito (*Sarcoptes scabiei)* en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Uso externo:** agitar la loción antes de usar. Aplicar una capa fina de la loción una vez al día; repetir la aplicación en 24 horas y por dos días más. Podría retratarse si aparecen nuevas lesiones o si el escozor persiste por más de dos a cuatro semanas después del tratamiento inicial. El crotamitón se aplica suavemente y luego se masajea la piel, empezando del cuello hacia los pies (con especial atención en los pliegues de la piel, dobleces y espacios interdigitales). Aplicar la loción también debajo de las uñas después de recortarlas. No aplicar en ojos, cara, boca, membranas mucosas o meato uretral. El tratamiento podría ser repetido después de siete a 10 días si el ácaro aparece de nuevo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al crotamitón o a cualquier componente.

No usar en pacientes que manifiestan una irritación primaria a la aplicación tópica del crotamitón.

Precauciones

Evitar el contacto con la cara, los ojos, las membranas mucosas y el meato uretral.

No aplicar en piel inflamada en forma aguda o en piel abierta o con llagas.

Para evitar la reinfección, se debe lavar toda la ropa, sombreros, ropa de cama, cepillos y peines para el cabello, en agua caliente con un producto de limpieza fuerte, para quitar cualquier ácaro o huevo.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de la escabiosis (sarna) y tratamiento sintomático del prurito (*Sarcoptes scabiei)*:**
  - **Uso externo:** agitar la loción antes de usar. Aplicar una capa fina de la loción una vez al día; repetir la aplicación en 24 horas y por dos días más. Podría retratarse si aparecen nuevas lesiones o si el escozor persiste por más de dos a cuatro semanas después del tratamiento inicial. El crotamitón se aplica suavemente y luego se masajea la piel, empezando del cuello hacia los pies (con especial atención en los pliegues de la piel, dobleces y espacios interdigitales). Aplicar la loción también debajo de las uñas después de recortarlas. No aplicar en ojos, cara, boca, membranas mucosas o meato uretral. El tratamiento podría ser repetido después de siete a 10 días si el ácaro aparece de nuevo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al crotamitón o a cualquier componente.

No usar en pacientes que manifiestan una irritación primaria a la aplicación tópica del crotamitón.

Precauciones

Evitar el contacto con la cara, los ojos, las membranas mucosas y el meato uretral.

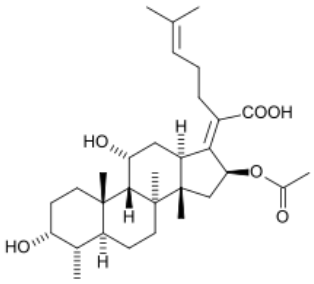
No aplicar en piel inflamada en forma aguda o en piel abierta o con llagas.

Para evitar la reinfección, se debe lavar toda la ropa, sombreros, ropa de cama, cepillos y peines para el cabello, en agua caliente con un producto de limpieza fuerte, para quitar cualquier ácaro o huevo.

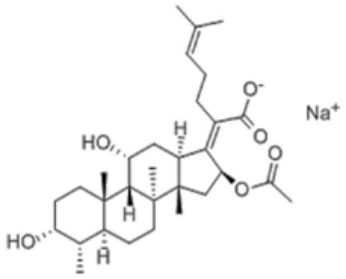
Fusidato sódico

Fusidato sódico 2 % (20 mg/g). Ungüento tópico. Tubo con 15 g.

Ácido fusídico



Fusidato de sodio



Mecanismo de acción

El fusidato de sodio es la sal sódica del ácido fusídico, un potente antibacteriano tópico derivado del hongo *Fusidium coccineum*. El ácido fusídico pertenece al grupo único de los fusidanos, agentes antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana mediante el bloqueo del factor de elongación G (FE-G), evitando su unión a los ribosomas y a la GTP (guanosina trifosfato), interrumpiendo así el aporte energético para el proceso de síntesis.

El ácido fusídico y sus sales tienen propiedades liposolubles e hidrosolubles, con una marcada actividad superficial y una notable capacidad de penetración en la piel intacta.

En general, el ácido fusídico es activo frente a diversas bacterias grampositivas y cocos gramnegativos, y carece de actividad frente a enterobacterias y hongos. Concentraciones de 0,03 a 0,12 microgramos/mL inhiben prácticamente todas las cepas de *Staphylococcus aureus*. La pomada de fusidato de sodio también muestra actividad contra *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria* y ciertos *Clostridium*.

Embarazo

No se dispone de ensayos clínicos sobre fertilidad realizados con el fusidato de sodio administrado por vía tópica. Sin embargo, debido a que la exposición sistémica al fusidato de sodio tras la aplicación tópica es insignificante, no se prevén efectos en mujeres en edad fértil ni durante el embarazo. Con base en lo anterior, el uso de este medicamento se considera seguro durante el embarazo.

Lactancia materna

Debido a que la exposición sistémica al fusidato de sodio tras la aplicación tópica es insignificante, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes. Por tanto, este medicamento puede utilizarse durante la lactancia, aunque se recomienda evitar su aplicación directa sobre las mamas.

Farmacocinética

La actividad antimicrobiana es dependiente de la concentración.

Se han realizado estudios *in vitro* para evaluar las propiedades de penetración del ácido fusídico en la piel, quedando en evidencia que penetra en la piel humana en una proporción similar a la observada para los corticosteroides, lo que probablemente se debe a la similitud en la estructura molecular.

Tras una exposición continuada sobre piel dañada artificialmente (piel erosionada con cinta adhesiva) durante 2,5 horas, el fusidato de sodio alcanzó concentraciones de 269,6 µg/mL en la epidermis y de 52,8 µg/mL en la dermis (48).

En general, la permeabilidad del ácido fusídico *in vitro* a través de piel intacta corresponde al 0,54 % de la dosis aplicada.

Administración

Uso externo, cutáneo. Aplicar una fina capa del ungüento sobre la zona afectada, la cual debe limpiarse cuidadosamente antes de la aplicación.

Evitar la aplicación de una capa gruesa.

No utilizar en lesiones maceradas e infiltrantes, ni en pliegues cutáneos ni en caso de úlceras en las piernas.

Se debe tener presente que es un ungüento.

- El fusidato de sodio no debe aplicarse en los ojos ni sobre la superficie interior de los párpados. Si entra en contacto con los ojos, estos deben lavarse de inmediato con suficiente agua.
- Este medicamento no se debe utilizar en caso de lesiones epidérmicas extensas (lesiones cutáneas extensas) ni en úlceras en las piernas. Tampoco debe usarse en lesiones maceradas e infiltrantes, ni en pliegues cutáneos.
- La duración del tratamiento se debe limitar, por cuanto el uso prolongado del antibiótico por vía local puede seleccionar bacterias gramnegativas resistentes y favorecer la aparición de sobreinfecciones.
- Este medicamento puede provocar reacciones cutáneas locales (como dermatitis de contacto), ya que contiene alcohol cetílico y lanolina (o grasa de lana).

Indicaciones y uso en pediatría

El fusidato de sodio está indicado en el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones cutáneas superficiales:

- Impétigo y dermatosis impetiginizada:
  - Formas localizadas con un número reducido de lesiones.
  - Formas más extensas, en combinación con un tratamiento antibiótico sistémico adecuado.

Adicionalmente, está indicado para la desinfección de zonas microbianas cutáneo-mucosas en portadores de estafilococos y en pacientes con infecciones recurrentes por estafilococos, concretamente forunculosis.

Se ha comunicado la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes al fusidato de sodio con su uso por vía tópica.

Al igual que sucede con todos los antibióticos, el uso generalizado o repetido puede aumentar el riesgo de que se produzca una resistencia.

No se ha observado resistencia cruzada generalizada con otros antibióticos en clínica, tal vez debido al hecho de que la estructura del ácido fusídico es diferente a la de otros antibióticos.

In vitro pueden detectarse variantes resistentes cromosómicas de cepas normalmente sensibles al ácido fusídico. El mecanismo de resistencia se debe a una mutación en el lugar diana (Factor de Elongación-G). No obstante, parecen ser defectuosas, ya que se desarrollan más lentamente que las cepas de origen y su patogenicidad es menor.

En algunas regiones, se ha identificado recientemente un clon resistente portador de un plásmido, principalmente en pacientes con impétigo. Se desconoce la frecuencia de dichas cepas en otros grupos de pacientes. El mecanismo de resistencia es debido a la competición en el lugar de unión diana.

No se han establecido puntos de corte relevantes para antibióticos de uso tópico.

Los puntos de corte epidemiológicos para el ácido fusídico (ECOFF) según EUCAST son los siguientes:

- *Staphylococcus aureus* 0,5 µg/mL
- *Estreptococo ß-hemolítico* 0,5 µg /mL

La prevalencia de resistencia adquirida en especies bacterianas individuales puede variar geográficamente y con el tiempo, siendo conveniente disponer de información local sobre resistencias, en especial a la hora de tratar infecciones graves. Se debe solicitar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencias cuestione la utilidad del ácido fusídico en al menos algunos tipos de infecciones.

Los microrganismos sensibles al ácido fusídico por vía tópica son: *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.* y *Streptococcus pyogenes*.

- **Tratamiento de infecciones cutáneas superficiales a corto plazo producidas por estafilococos, estreptococos u otros organismos sensibles, en infantes, niños y adolescentes:**
  - **Impétigo y dermatosis impetiginizada:**
    - **En el tratamiento local de formas localizadas con un reducido número de lesiones y en el tratamiento local combinado con un tratamiento antibiótico sistémico adecuado para formas más extensas:** aplicar tópicamente en la zona afectada dos o tres veces al día, por siete a 10 días. El ungüento se puede emplear con o sin vendaje protector.
  - **Desinfección de zonas microbianas cutáneo-mucosas, en portadores de estafilococos y en pacientes con infecciones recurrentes por estafilococos, concretamente forunculosis:** aplicar tópicamente en la zona afectada dos o tres veces al día, por siete a 10 días. El ungüento se puede emplear con o sin vendaje protector.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Indicaciones y uso en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento de infecciones cutáneas producidas por estafilococos, estreptococos u otros organismos sensibles al fusidato sódico:** aplicar tópicamente en la zona afectada dos o tres veces al día, por siete a 10 días. El ungüento se puede emplear con o sin vendaje protector.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento no se debe aplicar en los ojos ni en la superficie interior de los párpados.

Se ha comunicado la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes al fusidato de sodio con su utilización por vía tópica. Al igual que sucede con todos los antibióticos, el uso generalizado o repetido puede aumentar el riesgo de que se produzca una resistencia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto), debido a que contiene alcohol cetílico, lanolina y butilhidroxitolueno. Asimismo, el butilhidroxitolueno puede causar irritación ocular y de las membranas mucosas.

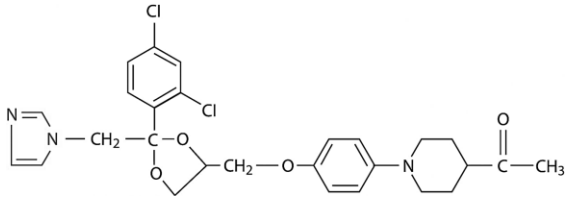
Cuando se utiliza en la cara el fusidato de sodio en ungüento, debe evitarse su contacto con los ojos, puesto que los excipientes del ungüento pueden causar irritación conjuntival.

Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico
• Hipersensibilidad.
• Conjuntivitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
• Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, eccema). • Erupción cutánea (*). • Prurito. • Eritema. • Angioedema. • Urticaria. • Vesículas. * Se han reportado diversos tipos de brotes cutáneos, como eritematosos, pustulares, vesiculares, maculopapulares y papulares. Además, se han descrito casos de brotes generalizados.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
• Dolor en el lugar de la aplicación (incluyendo sensación de quemazón en la piel). • Irritación en el lugar de la aplicación.

Ketoconazol

Ketoconazol 1 %. Champú. Envase con 100 mL a 120 mL.



Administración

Champú con ketoconazol al 1 %. Uso externo. Aplicar sobre el cabello húmedo y masajear durante un minuto el cuero cabelludo; enjuagar exhaustivamente, reaplicar el champú por tres minutos y lavar.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Usado tópicamente para la caspa, dermatitis seborreica:** aplicar el champú al 1 % sobre el cuero cabelludo dos veces por semana (con un intervalo entre cada aplicación de al menos tres días), por hasta ocho semanas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste de la dosis.

Reacciones adversas

Sensación de quemazón, textura anormal del cabello, alopecia, sequedad del cabello, decoloración del cabello, pérdida de cabello, cabello aceitoso, prurito, pústulas en el cuero cabelludo, brote en piel, urticaria y xeroderma.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Usado tópicamente para la caspa, dermatitis seborreica:** aplicar el champú al 1 % sobre el cuero cabelludo dos veces por semana (con un intervalo entre cada aplicación de al menos tres días), por hasta ocho semanas.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste de la dosis.

Dosis en daño hepático

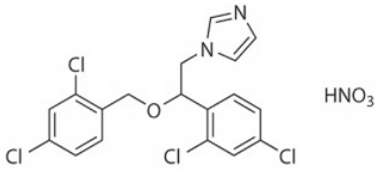
No se reporta un ajuste de la dosis.

Reacciones adversas

Sensación de quemazón, textura anormal del cabello, alopecia, sequedad del cabello, decoloración del cabello, pérdida de cabello, cabello aceitoso, prurito, pústulas en el cuero cabelludo, brote en piel, urticaria y xeroderma.

Miconazol

Miconazol nitrato al 2 % (20 mg/g). Crema. Tubo con 30 g.



Mecanismo de acción

El miconazol es un antifúngico derivado del feniletil imidazol. Su principal mecanismo de acción consiste en bloquear la biosíntesis del ergosterol fúngico, mediante la inhibición de la enzima 14-alfa-lanosterol desmetilasa asociada al citocromo P-450 fúngico. Esta enzima normalmente cataliza la desmetilación del 14 alfa-lanosterol; al bloquearse, se produce una acumulación de 14 alfa-metil esteroles en la membrana fúngica, lo cual altera la composición lipídica de la membrana, causando necrosis celular fúngica.

Embarazo

El miconazol aplicado tópicamente, aun en pequeñas cantidades, puede absorberse sistémicamente a través de la piel.

En estudios en animales, el miconazol ha demostrado no tener efectos teratógenos, pero presenta toxicidad sobre el feto a dosis elevadas. Se desconoce el posible riesgo para los humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia materna

El miconazol aplicado tópicamente, aun en pequeñas cantidades, puede absorberse sistémicamente a través de la piel.

Se desconoce si el miconazol o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Farmacocinética

El miconazol permanece en la piel hasta cuatro días después de la administración tópica. Su absorción sistémica es limitada, con una biodisponibilidad inferior al 1 % tras la aplicación tópica. Las concentraciones plasmáticas de miconazol y/o de sus metabolitos fueron detectables 24 a 48 horas después de su aplicación.

La absorción sistémica también se demostró tras su aplicación repetida en bebés con dermatitis del pañal. Los niveles plasmáticos de miconazol fueron bajos o no detectables en todos los casos.

El miconazol absorbido se une a las proteínas plasmáticas en un 88,2 % y a los eritrocitos en un 10,6 %.

La pequeña cantidad absorbida se elimina predominantemente en las heces, tanto en forma inalterada como metabolizada, durante los cuatro días posteriores a su administración. En orina se han detectado cantidades menores de fármaco inalterado y sus metabolitos.

Administración

Uso externo. Aplicar una cantidad moderada en la zona lavada y secada previamente. Si se involucra un área intertriginosa, frotar la crema suavemente dentro de los pliegues.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales en infantes, niños y adolescentes:**
    - **Tiña del pie (pie de atleta) y tiña corporal:** aplicar dos veces al día, por cuatro semanas, y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.
    - **Tiña crural (tiña de la ingle):** aplicar dos veces al día, por dos semanas, y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.

- **Otras micosis cutáneas:** aplicar dos veces al día y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

Evitar el contacto con los ojos.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales:**
  - **Tiña del pie (pie de atleta) y tiña corporal:** aplicar dos veces al día, por cuatro semanas, y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.
  - **Tiña crural (tiña de la ingle):** aplicar dos veces al día, por dos semanas, y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.
  - **Otras micosis cutáneas:** aplicar dos veces al día y continuar al menos por 10 días después de curadas las lesiones.

Precauciones

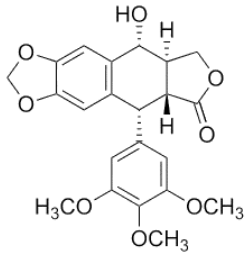
Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

Evitar el contacto con los ojos.

Podofilina resina

Podofilina resina al 25 % en solución tópica USP. Envase con 15 mL. Es una solución tópica en alcohol, que consiste en resina de podofilina y un extracto alcohólico de benjuí. Contenido de alcohol entre 69 y 72 %. Envase de vidrio con aplicador incorporado a la tapa de rosca.

La podofilotoxina es el principal ingrediente activo de la podofilina, motivo por el cual en ocasiones ambos términos se emplean como sinónimos, aunque estrictamente la podofilina corresponde a la resina y la podofilotoxina al compuesto activo.



Mecanismo de acción

La podofilotoxina es un inhibidor metafásico de células en división, que se une a sitios específicos de la tubulina. Esta unión impide la polimerización de la tubulina, proceso indispensable para el ensamblaje de los microtúbulos. En concentraciones más elevadas, la podofilotoxina también inhibe el transporte de nucleósidos a través de la membrana celular. Su acción quimioterapéutica se atribuye principalmente a la inhibición del crecimiento celular y a su capacidad para limitar la proliferación de células infectadas por el virus.

Embarazo

Los datos sobre el uso de podofilotoxina en mujeres embarazadas son limitados. Aunque la absorción sistémica de podofilotoxina aplicada de forma cutánea es muy baja, los productos antimitóticos, como la podofilotoxina, se han descrito como embriotóxicos en estudios experimentales. Por tanto, no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia materna

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de la podofilotoxina en la leche materna cuando el medicamento se aplica de forma cutánea. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos y niños. Por tanto, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia, interrumpir el tratamiento o no iniciarlo, tras valorar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Farmacocinética

Se ha estudiado (extravaginalmente en 10 mujeres y en la cavidad prepucial en 10 hombres, cada uno en dos ocasiones separadas por ocho horas) la absorción sistémica de la podofilotoxina tras la aplicación cutánea de 100 mg de crema al 0,3 % o 100 µl de solución al 0,5 %.

Luego de la administración de todas las dosis, la Cmax fue ≤4,7 ng/ml, mientras que el rango de Tmax fue de 0,5 a 36 horas. En algunos sujetos las concentraciones estuvieron por debajo del límite de detección. La Cmax y el Tmax fueron comparables para la crema a 0,3 % y la solución a 0,5 % tanto en hombres como en mujeres. Se puede concluir que la absorción sistémica a las dosis recomendadas de podofilotoxina crema o solución es por lo general baja.

Administración

Uso externo. Agitar bien antes de usar. Emplear un vendaje oclusivo protector alrededor de las verrugas, con el fin de prevenir el contacto con la piel no afectada. Aplicar el medicamento en una superficie seca del área afectada. El procedimiento debe ser realizado por personal entrenado.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Verrugas externas anogenitales (condiloma acuminata), papilomas y verrugas plantares en niños >2 años y adolescentes:** aplicar con cuidado una gota de la solución tópica o con el aplicador (evitando el contacto con el tejido normal) cada vez, permitiendo el secado al aire entre cada aplicación (evitando el contacto con la ropa), hasta cubrir el área afectada. Con el fin de evitar complicaciones asociadas con la absorción sistémica y toxicidad, en el caso de las verrugas externas anogenitales deben cumplirse las siguientes recomendaciones:

    1. El volumen total debe limitarse a <0,5 mL en un área <10 cm^2 para las verrugas genitales o perianales y a un área <2 cm^2 en las verrugas vaginales por sesión de tratamiento.
    2. El área en el que se administra el tratamiento debe estar libre de lesiones abiertas o de heridas.

Para reducir la irritación local, el área donde se aplicó el medicamento debe ser lavada con agua y jabón exhaustivamente, una a seis horas después de la aplicación.

La terapia podría repetirse una vez a la semana por hasta cuatro aplicaciones.

En las zonas donde hay numerosas verrugas solo deben tratarse unas pocas cada vez, ya que se han producido casos de toxicidad grave debida a la absorción de la podofilina.

- **Verrugas externas no anogenitales:** aplicar la solución al 25 % directamente en la verruga (aplicar con cuidado una gota de la solución tópica o con el aplicador (evitando el contacto con el tejido normal) cada vez, permitiendo el secado al aire entre cada aplicación, hasta cubrir el área afectada.

  Para reducir la irritación local, el área donde se aplicó el medicamento debe ser lavada con agua y jabón exhaustivamente, una a seis horas después de la aplicación.

  La terapia podría repetirse una vez a la semana por hasta cuatro aplicaciones.

  En las zonas donde hay numerosas verrugas solo deben tratarse unas pocas cada vez, ya que se han producido casos de toxicidad grave debida a la absorción de la podofilina.

Alerta
Evitar el contacto con los ojos, ya que puede causar daño severo a la córnea.
La solución al 25 % no debe aplicarse en membranas mucosas o cerca de estas.

Precauciones

Debe evitarse la aplicación tópica en grandes áreas o en cantidades excesivas por períodos prolongados.

Debe permitirse el secado al aire entre aplicaciones, ya que una sobreaplicación o falla al secado al aire puede conllevar a una irritación local causada por la dispersión del compuesto a áreas adyacentes a la lesión.

Evitar el contacto con los ojos.

En verrugas localizadas en la mucosa de la zona genital (incluyendo la uretra, recto y vagina), no utilizar vendajes oclusivos en la zona a tratar.

Riesgo de irritación local asociada al inicio de la necrosis de la verruga.

Si son reacciones locales graves en la piel (sangrado, inflamación, dolor excesivo, sensación de quemazón, picor), lavar la zona tratada, con agua y jabón suave, e interrumpir el tratamiento.

Se recomienda evitar las relaciones sexuales durante el tratamiento y hasta que la piel se haya restablecido, o bien, utilizar preservativo.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Verrugas externas anogenitales (condiloma acuminata), papilomas y verrugas plantares:** aplicar con cuidado una gota de la solución tópica o con el aplicador (evitando el contacto con el tejido normal) cada vez, permitiendo el secado al aire entre cada aplicación (evitando el contacto con la ropa), hasta cubrir el área afectada. Con el fin de evitar complicaciones asociadas con la absorción sistémica y toxicidad, en el caso de las verrugas externas anogenitales deben cumplirse las siguientes recomendaciones:

1. El volumen total debe limitarse a <0,5 mL en un área <10 cm^2 para las verrugas genitales o perianales y a un área <2 cm^2 en las verrugas vaginales por sesión de tratamiento.
2. El área en el que se administra el tratamiento debe estar libre de lesiones abiertas o de heridas.

Para reducir la irritación local, el área donde se aplicó el medicamento debe ser lavada con agua y jabón exhaustivamente, una a seis horas después de la aplicación.

La terapia podría repetirse una vez a la semana por hasta cuatro aplicaciones.

En las zonas donde hay numerosas verrugas solo deben tratarse unas pocas cada vez, ya que se han producido casos de toxicidad grave debida a la absorción de la podofilina.

- **Verrugas externas no anogenitales:** aplicar la solución al 25 % directamente en la verruga (aplicar con cuidado una gota de la solución tópica o con el aplicador (evitando el contacto con el tejido normal) cada vez, permitiendo el secado al aire entre cada aplicación, hasta cubrir el área afectada.

  Para reducir la irritación local, el área donde se aplicó el medicamento debe ser lavada con agua y jabón exhaustivamente, una a seis horas después de la aplicación.

  La terapia podría repetirse una vez a la semana por hasta cuatro aplicaciones.

  En las zonas donde hay numerosas verrugas solo deben tratarse unas pocas cada vez, ya que se han producido casos de toxicidad grave debida a la absorción de la podofilina.

> **Alerta**
>
> Evitar el contacto con los ojos, ya que puede causar daño severo a la córnea.
>
> La solución al 25 % no debe aplicarse en membranas mucosas o cerca de estas.

Precauciones

Debe evitarse la aplicación tópica en grandes áreas o en cantidades excesivas por períodos prolongados.

Debe permitirse el secado al aire entre aplicaciones, ya que una sobreaplicación o falla al secado al aire puede conllevar a una irritación local causada por la dispersión del compuesto a áreas adyacentes a la lesión.

Evitar el contacto con los ojos.

En verrugas localizadas en la mucosa de la zona genital (incluyendo la uretra, recto y vagina), no utilizar vendajes oclusivos en la zona a tratar.

Riesgo de irritación local asociada al inicio de la necrosis de la verruga.

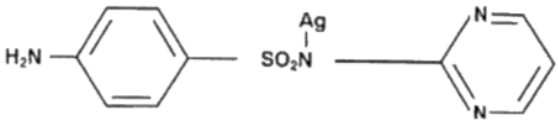
Si son reacciones locales graves en la piel (sangrado, inflamación, dolor excesivo, sensación de quemazón, picor), lavar la zona tratada, con agua y jabón suave, e interrumpir el tratamiento.

Se recomienda evitar las relaciones sexuales durante el tratamiento y hasta que la piel se haya restablecido, o bien, utilizar preservativo.

Sulfadiazina de plata

Sulfadiazina de plata al 1 % (10 mg/g) Crema tópica. Tubo con 40 a 50 g.

Sulfadiazina de plata al 1 % (10 mg/g). Crema tópica. Tubo con 120 a 130 g.



Mecanismo de acción

La sulfadiazina de plata es un antibiótico sulfonamida de uso tópico. Tiene amplia actividad antimicrobiana, con efecto bactericida frente a numerosas bacterias gramnegativas y grampositivas, además de ser eficaz contra levaduras.

En general, la sulfadiazina de plata puede inhibir bacterias resistentes a otros antibióticos, lo que le confiere ventajas frente a ciertos microorganismos difíciles de tratar.

Su mecanismo de acción se divide en dos:

- Acción sobre la membrana celular: los iones de plata liberados se unen a la pared y a la membrana celular de la bacteria, alterando su estructura, aumentando su permeabilidad y desestabilizándola.

- Inhibición enzimática: los iones de plata penetran en el microorganismo y se unen a proteínas, a enzimas esenciales y al ADN bacteriano, bloqueando su metabolismo y evitando la replicación.

Estudios con sulfadiazina de plata micronizada radiactiva, microscopía electrónica y técnicas bioquímicas muestran que su mecanismo de acción en las bacterias difiere del nitrato de plata y de la sulfadiazina sódica.

Embarazo: categoría B.

A pesar de que la sulfadiazina de plata se ubicó en la categoría B de riesgo en el embarazo (FDA), su uso está contraindicado en el último mes de la gestación o cerca del parto, salvo que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si la sulfadiazina de plata se excreta en la leche materna; sin embargo, se sabe que las sulfonamidas sí se excretan en pequeñas cantidades y se han asociado a un mayor riesgo de kernicterus. Por lo tanto, ante la posibilidad de reacciones adversas serias en infantes amamantados por madres en tratamiento con sulfonamidas, se recomienda valorar la suspensión de la lactancia o la suspensión del tratamiento con sulfadiazina de plata, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Farmacocinética

La absorción de la sulfadiazina de plata depende del porcentaje del área de superficie corporal y de la extensión del tejido dañado.

Reacciones adversas

Con el uso de la sulfadiazina de plata podrían presentarse algunas reacciones adversas asociadas con las sulfonamidas, como: discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica; reacciones alérgicas y dermatológicas, incluyendo, reacciones cutáneas que comprometan la vida del paciente (Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa; reacciones gastrointestinales; hepatitis y necrosis hepatocelular; reacciones del SNC y nefrosis tóxica.

Existe un potencial de sensibilidad cruzada entre la sulfadiazina de plata y otras sulfonamidas.

Si las reacciones alérgicas son atribuibles al tratamiento con la sulfadiazina de plata, deberá valorarse la continuación de la terapia contra el potencial daño de la reacción alérgica particular.

Por otro lado, podría presentarse proliferación fúngica en y debajo de la escara. Sin embargo, la incidencia de superinfección fúngica reportada es baja.

El uso de la sulfadiazina de plata en algunos pacientes deficientes de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa podría ser dañina, y podría presentarse una hemólisis.

Administración

Uso externo. Aplicar en áreas limpias y áreas quemadas desbridadas. Evitar el contacto con los ojos.

Indicaciones y dosis en pediatría

La sulfadiazina de plata posee actividad contra bacterias y levaduras; además, no inhibe a la anhidrasa carbónica, por lo que puede usarse en situaciones donde los inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados.

La sulfadiazina de plata tiene un amplio espectro de actividad bactericida contra organismos grampositivos y gramnegativos, como *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, estreptococo betahemolítico, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* (incluyendo *E. cloacae*), *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Serratia* y *Candida albicans*.

La sulfadiazina de plata no se absorbe a través de la piel intacta.

En contacto con los fluidos corporales, mediante la acción de grupos sulfhídrilos y proteínas, la sulfadiazina de plata se convierte a sulfadiazina libre, la cual puede ser absorbida en forma sistémica, en especial cuando se aplica en quemaduras de segundo y tercer grado.

La sulfadiazina de plata de aplicarse de forma continua hasta que la sanación se haya presentado o el sitio de la quemadura esté listo para el proceso de un injerto.

No debe suspenderse la terapia mientras exista riesgo de infección, a menos que se haya presentado una reacción adversa.

- **Adyuvante en la prevención y tratamiento de infección en quemaduras de segundo y tercer grado en infantes >2 meses a 12 meses de edad, niños >1 año y adolescentes:** aplicar después de su limpieza y desbridamiento, una vez o dos veces al día, con un guante estéril, usando técnicas asépticas. Aplicar a un espesor de 1/16” (0,156 cm (1,56 mm)). El área quemada debe ser cubierta varias veces al día (sobre todo cuando el volumen del exudado es grande), mientras exista riesgo de infección o hasta que se complete la curación.

Dosis en daño renal

La sulfadiazina podría acumularse con daño renal. La acumulación podría depender del área de superficie corporal involucrada y la extensión del tejido dañado.

Dosis en daño hepático

Las sulfonamidas podrían causar daño hepático. Usar con precaución en enfermedad hepática.

Si se presenta daño hepático, podría requerirse la suspensión del tratamiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sulfadiazina de plata o a cualquier componente.
- Infantes prematuros o neonatos <2 meses de edad, ya que las sulfas podrían desplazar la bilirrubina de los sitios de unión a las proteínas y causar kernicterus.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes con deficiencia de la G-6-PD y daño renal. La sulfadiazina podría acumularse en pacientes con daño en la función hepática o renal. Además, la sulfadiazina de plata podría inactivar a agentes desbridantes enzimáticos.

Debido a la asociación entre las sulfonamidas y los desórdenes sanguíneos y de piel severos, se debe suspender el tratamiento en forma inmediata si se presentan desórdenes de piel o brotes.

Cuando se desarrolla leucopenia dos a tres días después del inicio del tratamiento en pacientes quemados, el efecto suele ser autolimitante y, por lo general, no se requiere descontinuar la sulfadiazina de plata. Hacer conteo sanguíneo y verificar que se retorne al nivel basal en pocos días.

También podría presentarse argiria cuando se tratan grandes áreas de piel o si la aplicación es prolongada.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

La sulfadiazina de plata posee actividad contra bacterias y levaduras; además, no inhibe a la anhidrasa carbónica, por lo que puede usarse en situaciones donde los inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados.

La sulfadiazina de plata tiene un amplio espectro de actividad bactericida contra organismos grampositivos y gramnegativos, como *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, estreptococo betahemolítico, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* (incluyendo *E. cloacae*), *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Serratia* y *Candida albicans*.

La sulfadiazina de plata no se absorbe a través de la piel intacta.

En contacto con los fluidos corporales, mediante la acción de grupos sulfhídrilos y proteínas, la sulfadiazina de plata se convierte a sulfadiazina libre, la cual puede ser absorbida en forma sistémica, en especial cuando se aplica en quemaduras de segundo y tercer grado.

> **Adyuvante en la prevención y tratamiento de infección en quemaduras de segundo y tercer grado:** aplicar después de su limpieza y desbridamiento, una vez o dos veces al día, con un guante estéril, usando técnicas asépticas. Aplicar a un espesor de 1/16” (0,156 cm (1,56 mm)). El área quemada debe ser cubierta varias veces al día (sobre todo cuando el volumen del exudado es grande), mientras exista riesgo de infección o hasta que se complete la curación.

Dosis en daño renal

La sulfadiazina podría acumularse con daño renal. La acumulación podría depender del área de superficie corporal involucrada y la extensión del tejido dañado.

Dosis en daño hepático

Las sulfonamidas podrían causar daño hepático. Usar con precaución en enfermedad hepática.

Si se presenta daño hepático, podría requerirse la suspensión del tratamiento.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sulfadiazina de plata o a cualquier componente.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes con deficiencia de la G-6-PD y daño renal. La sulfadiazina podría acumularse en pacientes con daño en la función hepática o renal. Además, la sulfadiazina de plata podría inactivar a agentes desbridantes enzimáticos.

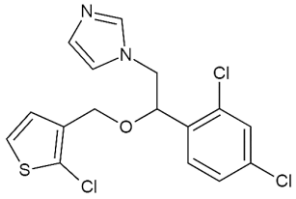
Debido a la asociación entre las sulfonamidas y los desórdenes sanguíneos y de piel severos, se debe suspender el tratamiento en forma inmediata si se presentan desórdenes de piel o brotes.

Cuando se desarrolla leucopenia dos a tres días después del inicio del tratamiento en pacientes quemados, el efecto suele ser autolimitante y, por lo general, no se requiere descontinuar la sulfadiazina de plata. Hacer conteo sanguíneo y verificar que se retorne al nivel basal en pocos días.

También podría presentarse argiria cuando se tratan grandes áreas de piel o si la aplicación es prolongada.

Tioconazol

Tioconazol al 1 % (10 mg/g). Crema. Tubo con 30 g.



Mecanismo de acción

El tioconazol es un antifúngico sintético de amplio espectro, perteneciente al grupo de los imidazoles. Tiene actividad *in vitro* frente a dermatofitos (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) y levaduras (*Candida albicans* y otras especies).

Se han identificado cepas de *Candida albicans, C. glabrata*, *C. krusei, C. tropicalis y C. parasilopsis* que son resistentes al tioconazol o que han disminuido su sensibilidad al tioconazol.

Los hongos resistentes al tioconazol pueden presentar resistencia cruzada a otros antifúngicos azoles.

Embarazo

Se ha demostrado que la absorción sistémica es insignificante tras la aplicación tópica del tioconazol; sin embargo, no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por tanto, el tioconazol solo debe usarse durante el embarazo si el médico considera que el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia materna

Debido a que se desconoce si el tioconazol se excreta en la leche materna, se recomienda interrumpir temporalmente la lactancia mientras se esté utilizando este medicamento.

Farmacocinética

Los niveles plasmáticos de tioconazol encontrados después de su aplicación tópica son insignificantes.

Administración

Uso externo. Aplicar moderadamente en el área lavada y secada. Si se involucran áreas intertriginosas, aplicar una pequeña cantidad de la crema, extendiéndola muy bien para evitar los efectos de maceración, y frotar suavemente dentro de esas áreas de la piel.

No aplicar en los ojos.

Indicaciones y dosis en pediatría

La duración del tratamiento requerida para obtener la curación varía de un paciente a otro en función del agente etiológico y de la localización de la infección. Usualmente, la duración es la siguiente:

- En la pitiriasis versicolor: una semana.
- En la dermatofitosis en general, candidiasis y eritrasma: dos a cuatro semanas.
- En la tinea pedis, especialmente en la forma hiperqueratósica crónica: hasta seis semanas.

Si después de un mes de tratamiento no se aprecia mejoría, se debe reconsiderar la etiología del proceso y valorar un cambio de terapéutica.

- **Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales en infantes, niños y adolescentes:** aplicar en el área afectada dos veces al día, por siete días; aunque podría prolongarse hasta por cuatro o seis semanas en aquellos casos en donde hay piel hiperqueratósica. La duración del tratamiento para infecciones por dermatofitos en otros sitios del cuerpo, candidiasis y eritrasma es hasta por dos o cuatro semanas. En las regiones intertriginosas se debe aplicar una capa muy delgada de la crema, para evitar efectos macerativos. Continuar al menos por 10 días una vez curadas las lesiones.

Precauciones

Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales:** aplicar en el área afectada dos veces al día, por siete días; aunque podría prolongarse hasta por cuatro o seis semanas en aquellos casos en donde hay piel hiperqueratósica. La duración del tratamiento para infecciones por dermatofitos en otros sitios del cuerpo, candidiasis y eritrasma es hasta por dos o cuatro semanas. En las regiones intertriginosas se debe aplicar una capa muy delgada de la crema, para evitar efectos macerativos. Continuar al menos por 10 días una vez curadas las lesiones.

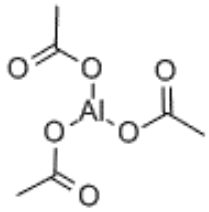
Precauciones

Usar con precaución en pacientes alérgicos a otros antifúngicos derivados de imidazoles.

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Ácido acético en solución de acetato de aluminio

Solución ótica de ácido acético al 2 % en solución de acetato de aluminio (solución de Burow) y excipientes. Frasco gotero para uso ótico con 60 mL.



Mecanismo de acción

La solución de Burow es una solución de acetato de aluminio al 13 %, utilizada en el tratamiento de la otitis externa aguda y crónica, así como en la otitis media crónica supurativa. Tiene propiedad astringente y antiedematosa.

La actividad de la solución de Burow depende en gran medida de la acidez que le da el acetato de aluminio (pH aproximado de 3,06), la cual le brinda una eficacia antimicrobiana frente a diversos microorganismos, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*.

Embarazo

La solución de Burow se considera segura para su uso durante el embarazo, debido a su mínimo riesgo de absorción sistémica. Se recomienda suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Lactancia materna

La solución de Burow se considera segura para su uso durante la lactancia, debido a su mínimo riesgo de absorción sistémica. Se recomienda suspender el tratamiento si se presenta hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Farmacocinética

La farmacocinética de la solución de Burow no ha sido determinada, y no se dispone de datos sobre su absorción sistémica.

Administración

Vía ótica. El paciente se debe recostar de lado e inclinar la cabeza con el oído afectado hacia arriba. En el caso de los niños, sujetar el lóbulo de la oreja hacia arriba y hacia atrás. Verter las gotas, dejándolas deslizar suavemente por la pared del canal auditivo, hasta llegar al fondo del oído externo. Mantener la cabeza ladeada durante cinco minutos. Evitar que la punta del gotero toque la piel de la zona afectada. No lavar el gotero.

Evitar el contacto con los ojos.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Otitis externa no complicada en niños y adolescentes, para el tratamiento de infecciones superficiales del canal auditivo externo y para reducir el edema y postilla asociada con la humedad en el canal auditivo:** instilar en el oído inicialmente de cuatro a seis gotas cada dos a cada tres horas. Luego, cada cuatro a cada seis horas, hasta que la picazón o la sensación de inflamación ceda.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Contraindicaciones

Perforación timpánica o en lesiones ulceradas.

Precauciones

No usar las gotas en los ojos ni por vía oral.

El ácido acético que contiene esta fórmula puede originar picor o irritación.

Interrumpir el tratamiento en caso de producirse una irritación o sensibilización.

El uso prolongado puede ocasionar resequedad en la piel.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

- **Otitis externa no complicada, para el tratamiento de infecciones superficiales del canal auditivo externo y para reducir el edema y postilla asociada con la humedad en el canal auditivo:** instilar inicialmente de cuatro a seis gotas cada dos a cada tres horas. Luego, cada cuatro a cada seis horas, hasta que la picazón o sensación de inflamación ceda.

Contraindicaciones

Perforación timpánica.

Precauciones

No usar las gotas en los ojos ni por vía oral.

El ácido acético que contiene esta fórmula puede originar picor o irritación.

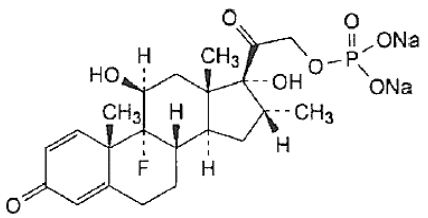
Interrumpir el tratamiento en caso de producirse una irritación o sensibilización.

El uso prolongado puede ocasionar resequedad en la piel.

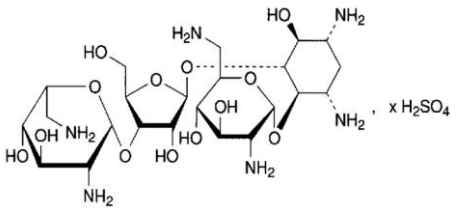
Fosfato de dexametasona con neomicina

Dexametasona fosfato al 0,1 % (1 mg/mL) (como fosfato sódico de dexametasona), con neomicina base al 0,35 % (3,5 mg/mL) (como sulfato de neomicina). Solución estéril para uso oftálmico.

Fosfato sódico de dexametasona



Sulfato de neomicina



Mecanismo de acción

La solución ótico-oftálmica de fosfato sódico de dexametasona con sulfato de neomicina es una solución estéril de corticosteroide para el tratamiento tópico de afecciones inflamatorias no infecciosas del segmento anterior del ojo (córnea y porción anterior de la úvea), así como del conducto auditivo externo que responden a corticosteroides.

El fosfato sódico de dexametasona es un éster inorgánico hidrosoluble de la dexametasona, que ejerce una marcada actividad antiinflamatoria a nivel del tejido y suprime la inflamación en varios padecimientos del segmento anterior del ojo. En su forma de sal disódica es mucho más soluble en agua a 25 °C que otros corticosteroides comúnmente empleados de forma tópica. Por ejemplo, es unas 3.000 veces más soluble que la hidrocortisona. Este aspecto es relevante al momento de seleccionar un corticosteroide para administración tópica, ya que a mayor solubilidad debe haber más corticosteroide disponible en el lugar de la aplicación.

El sulfato de neomicina, por su parte, es un antibiótico aminoglucósido que actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana, lo que le confiere actividad frente a diversas bacterias gramnegativas y algunas gram-positivas.

La combinación de ambos principios activos permite un efecto antiinflamatorio y antibacteriano simultáneo en afecciones del segmento anterior del ojo y del conducto auditivo externo.

Embarazo

La solución ótico-oftálmica de fosfato sódico de dexametasona con sulfato de neomicina no ha sido estudiada en mujeres embarazadas. Sin embargo, es conocido que la dexametasona atraviesa la barrera placentaria. Por ello, durante el embarazo este producto solo debe administrarse cuando el beneficio potencial para la madre justifique el posible riesgo para el feto.

Lactancia materna

La solución ótico-oftálmica de fosfato sódico de dexametasona con sulfato de neomicina no ha sido estudiada en madres lactantes. Sin embargo, se sabe que los corticosteroides se excretan en la leche materna. Por ello, se debe decidir entre suspender la lactancia o suspender el uso de este medicamento, considerando su importancia para la madre.

Farmacocinética

La farmacocinética del fosfato de dexametasona con neomicina no ha sido determinada en detalle. Se considera que su acción es predominantemente local y que la absorción sistémica es mínima tras la administración tópica oftálmica u ótica, lo que limita la aparición de efectos adversos sistémicos.

Administración

Administrar vía ótica en el oído afectado. Limpiar y secar cuidadosamente el conducto auditivo externo. Instilar las gotas con un gotero.

Indicaciones y dosis en pediatría

- **Tratamiento de determinadas enfermedades del conducto auditivo externo: neurodermatitis localizada, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto con infección secundaria producida por microorganismos susceptibles, otitis externa aguda o crónica, eccema y otitis externa difusa (si la membrana del tímpano está intacta).**

    - **Dosis en niños y adolescentes:** aplicar en el oído afectado una a tres gotas, cuatro a seis veces al día, por no más de siete días, y valorar. Una vez obtenida una respuesta terapéutica, reducir en forma gradual la dosis hasta suspender el tratamiento. O instilar tres a cuatro gotas dentro del canal aural, dos a tres veces al día, y reducir la dosis en forma gradual una vez que se haya obtenido una respuesta favorable, previa valoración médica.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

En las afecciones purulentas, los corticosteroides pueden enmascarar los signos de la infección existente o, incluso, pueden incrementarla.

Las preparaciones que contienen corticosteroides deben usarse con extrema precaución en el tratamiento del herpes simple.

Cuando un antibiótico aminoglucósido se utiliza localmente en el oído, se debe considerar la toxicidad potencial del octavo nervio craneano.

El uso prolongado de antibióticos tópicos o de corticosteroides puede causar proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles y de hongos. De ocurrir esto, o si se presenta irritación o hipersensibilidad al medicamento, deberá suspenderse la solución ótica y valorarse otro tratamiento.

Se ha demostrado la alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos y los corticosteroides.

Para evitar la contaminación o infecciones cruzadas, no se debe utilizar el mismo frasco gotero para el tratamiento de infecciones óticas y oculares.

La solución puede contaminarse si el extremo de la punta toca cualquier superficie.

El uso del mismo frasco por más de una persona puede contribuir a la propagación de la infección.

La solución ótica podría contener sulfitos, los cuales pueden causar reacciones de tipo alérgico, incluso síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente fatales, o menos severos, en personas sensibles.

Indicaciones y dosis en el adulto y en el adulto mayor

En el adulto mayor usar con precaución, a la dosis más baja posible dentro del rango indicado para adultos.

- **Uso oftálmico:** instilar una a dos gotas dentro del saco conjuntival cada hora durante el día y a un intervalo de hora de por medio durante la noche. Reducir en forma gradual a una gota cada cuatro horas, y luego a una gota tres a cuatro veces por día.

- **Tratamiento de determinadas enfermedades del conducto auditivo externo: neurodermatitis localizada, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto con infección secundaria producida por microorganismos susceptibles, otitis externa aguda o crónica, eccema y otitis externa difusa (si la membrana del tímpano está intacta).**

    - **Dosis:** aplicar en el oído afectado una a tres gotas, cuatro a seis veces al día, por no más de siete días, y valorar. Una vez obtenida una respuesta terapéutica, reducir en forma gradual la dosis hasta suspender el tratamiento. O instilar tres a cuatro gotas dentro del canal aural, dos a tres veces al día, y reducir la dosis en forma gradual una vez que se haya obtenido una respuesta favorable, previa valoración médica.

Dosis en daño renal

No se reporta un ajuste en la dosis.

Dosis en daño hepático

No se reporta un ajuste en la dosis.

Precauciones

En las afecciones purulentas, los corticosteroides pueden enmascarar los signos de la infección existente o, incluso, pueden incrementarla.

Las preparaciones que contienen corticosteroides deben usarse con extrema precaución en el tratamiento del herpes simple.

Cuando un antibiótico aminoglucósido se utiliza localmente en el oído, se debe considerar la toxicidad potencial del octavo nervio craneano.

El uso prolongado de antibióticos tópicos o de corticosteroides puede causar proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles y de hongos. De ocurrir esto, o si se presenta irritación o hipersensibilidad al medicamento, deberá suspenderse la solución ótica y valorarse otro tratamiento.

Se ha demostrado la alergenicidad cruzada entre los aminoglucósidos y los corticosteroides.

Para evitar la contaminación o infecciones cruzadas, no se debe utilizar el mismo frasco gotero para el tratamiento de infecciones óticas y oculares.

La solución puede contaminarse si el extremo de la punta toca cualquier superficie.

El uso del mismo frasco por más de una persona puede contribuir a la propagación de la infección.

La solución ótica podría contener sulfitos, los cuales pueden causar reacciones de tipo alérgico, incluso síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente fatales, o menos severos, en personas sensibles.

Ácido acético, gotas óticas de

Ácido acético, gotas óticas de. Frasco gotero con 5 o con 15 mL.

Composición:

Ácido acético glacial	0,66 mL
Etanol 70 %	c.s.p. 100,00 mL

Características del producto

Es una solución límpida, trasparente e incolora.

Estabilidad

En condiciones óptimas de conservación, el plazo de validez es de tres meses.

Se debe mantener el envase bien cerrado y a temperatura inferior a 30 ºC.

Indicaciones y dosis

Está indicado para el tratamiento de las otitis externas causadas por *Pseudomonas aeruginosa.*

También se utiliza para prevenir la otitis del nadador.

- **Dosis:** colocar al paciente con la cabeza inclinada hacia un lado e instilar de tres a seis gotas en el oído, manteniendo la posición cinco minutos. Es preciso repetir el tratamiento cada dos o tres horas durante 7 o 10 días.

Reacciones adversas

En algunos pacientes puede producirse una ligera irritación local.

Precauciones, contraindicaciones e interacciones

No se debe utilizar en casos de hipersensibilidad conocida al ácido acético o de perforación timpánica.

No se disponen de datos sobre su uso durante el embarazo y la lactancia, pero no es de esperar que se produzcan problemas por su empleo.

ANEXOS

Definición de grupos etarios

- **Neonato:** neonato a término 0-4 semanas edad postnatal. Este término podría ser aplicado además a neonatos prematuros cuya edad posconcepción sea de 42 a 46 semanas.
- **Neonato prematuro:** neonato nacido a menos de 38 semanas de la edad gestacional (se define como el número de semanas desde el primer día del último período menstrual de la madre hasta el nacimiento del niño).
- **Neonato a término total:** neonato nacido a las 38 a 42 semanas de la edad gestacional.
- **Infante:** un mes (>4 semanas) a un año.
- **Niño:** uno a 12 años.
- **Adolescente:** 13 a 18 años.
- **Adulto:** >18 años.

Medidas

1 gramo (g)	15,43 granos
1 grano (gr)	64,8 miligramos (mg)
1 gramo (g)	1.000 miligramos (mg)
1 gramo	1.000.000 microgramos (µg)
1 microgramo (µg)	1×10^{-6} gramos
1 nanogramo (ng)	1×10^{-12} gramos
1 picogramo	1×10^{-9} gramos
1 kilogramo (kg)	1.000 gramos
1 onza fluida (oz. fl)	29,57 mL (aproxim. 30 mL)
1 pinta (pt)	473,2 mL
1 onza (oz)	28,35 gramos (aproxim. 30 g)
1 libra (lb)	453,6 gramos
1 libra (lb)	0,45359 kg
1 kilogramo (kg)	2,2 libras
1 cucharadita	5 mL
1 cucharada	15 mL

Conversión de temperatura

Celsios a Fahrenheit = (°C x 9/5) + 32 = °F

Fahrenheit a Celsius = (°F – 32) x 5/9 = °

Formula de área de superficie corporal (Fórmula de Mosteller)

$$ASC\ (m^2) = \sqrt{\frac{Altura\ (cm) \times peso\ (kg)}{3.600}}$$

$$O\ sea:\ ASC\ (m^2) = \sqrt{\frac{de\ Altura\ (cm) \times peso\ (kg)}{3.600}}$$

Clasificación del riesgo en el uso de drogas antimicrobianas durante el embarazo y la lactancia materna	
Categoría	**Definición**
A	Estudios controlados no han demostrado riesgos. Estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no existe evidencia de riesgo en el segundo y tercer trimestre). Son remotas las posibilidades de daño fetal. Medicamentos considerados seguros de uso.
B	No hay riesgos descritos para el feto humano. Estudios en animales no han mostrado riesgo teratógeno, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien, los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados en mujeres embarazadas. El uso de estos medicamentos suele aceptarse durante el embarazo.
C	No puede descartarse riesgo fetal. Estudios realizados en animales han evidenciado efectos secundarios fetales (teratógenos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes, o bien, no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estas drogas se utilizarán solo en caso de que los beneficios superen a los potenciales riesgos fetales. Su uso debe ser restringido a los casos en que no se disponga de otra droga más segura (drogas sin información completa o drogas nuevas).
D	Hay indicios de riesgo fetal. A veces los posibles beneficios de la droga pueden ser aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si la droga se requiere para tratar una enfermedad que amenaza la vida, o una enfermedad grave para la que no pueden usarse otras drogas más seguras). Drogas utilizadas solo cuando el riesgo de no usarlas es mayor.
X	Contraindicados en el embarazo. Tanto los estudios en animales como en humanos han evidenciado riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio.

Derivado proteico purificado de tuberculina

Derivado proteico purificado de tuberculina (Mantoux) (PPD) 5 TU/0,1 mL. Solución estéril para inyección. Inyectable. Frasco ampolla con 1 mL (para 10 pruebas de diagnóstico) o frasco ampolla con 1,5 mL (para 15 pruebas de diagnóstico). Es una solución acuosa estéril que contiene:

Derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*	5 TU / 0,1 mL
Polisorbato 80 como estabilizador	0,0005% a 0,0006%
Fenol como preservante	0,22% a 0,35% P/V

En una solución salina tamponada con fosfato isotónico estéril o en fosfato de sodio y potasio. Con un pH entre 7,3 y 7,5.

El PPD es un antígeno diagnóstico en la detección de la infección con *Mycobacterium tuberculosis*; es una fracción proteica purificada libre de células obtenida de una cepa humana de *Mycobacterium tuberculosis* crecida en un medio sintético libre de proteínas e inactivada.

Vía de administración: intradérmica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garro A. Pseudoobstrucción intestinal por Ascaris lumbricoides. *Med Leg Costa Rica.* [Internet]. 2015; 32(2): 173-179. Recuperado de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000200020
2. VivoLabs. *Ascariasis*. [Internet]. España: VivoLabs; 2021. Recuperado de: https://vivolabs.es/ascariasis/?srsltid=AfmBOoru5SM6tP9z27ykTGG44PQRvt_thdLUJhK-IOwAk-MpKF58kfJ7
3. Orta N, Guna M, Pérez JL, Gimeno C. *Diagnóstico de las teniasis intestinales*. Programa Control Calidad SEIMC; 2004. pp. 1-9.
4. Salazar PM, Cabrera M. Capítulo 21: Hidatidosis. En: Becerril MA. *Parasitología médica*. 4 ed. [Internet]. España: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A.; 2014. Recuperado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1483&sectionid=102300641
5. Manual MSD, versión para profesionales. *Ciclo vital de Echinococcus*. [Internet]. EEUU: MSD; 2024. Recuperado de: https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/multimedia/image/ciclo-vital-de-echinococcus
6. Torres M. Capítulo 27: Himenolepiasis. En: Apt W. *Parasitología humana*. España: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A.; 2013. Recuperado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1445&sectionid=96519007
7. Coello-Peralta RD, Martínez-Cepeda GE, Pinela-Castro D, Reyes-Echeverria EO, Rodríguez-Burnham EX, Salazar ML, Pazmiño-Gómez B, Ramírez-Tigrero A, Bernstein M, Cedeño-Reyes P. Presencia de Hymenolepis nana y diminuta en roedores de la ciudadela las Piñas, Milagro-Ecuador y su riesgo en salud pública. *Rev Mex de Cienc Pecuarias*. [Internet]. 2020; 11(4): 961-970. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-11242020000400961&lng=es
8. Barron M. *Infección parasitaria por Diphyllobotrium latum*. [Internet]. Bolivia: Universidad Privada Abierta Lationoamericana; 2020. Recuperado de: https://biblioteca.upal.edu.bo/htdocs/TextosCompletos/EX05834-UPAL.pdf
9. Manual MSD, versión para público general. *Ciclo de vida de Trichinella*. [Internet]. EEUU: MSD; 2024. Recuperado de: https://www.msdmanuals.com/es-cr/hogar/multimedia/image/ciclo-de-vida-de-trichinella
10. Gutiérrez-Espeleta G, Páez R, Arias-Echandi ML. Angiostrongylus costaricensis, un parásito neotropical cuyo diagnóstico y tratamiento siguen siendo controversiales. *Rev Biol Trop*. [Internet]. 2019; 67(2): 159-163. Recuperado de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442019000200159&lng=en. http://dx.doi.org/10.15517/rbt.v67i2supl.37222
11. Mesén P, Calvo N. *Diagnóstico de la angiostrongilosis abdominal en Costa Rica*. Costa Rica: CNRP-INCIENSA; 2010.
12. Abrahams E, Mesén P, Suarez D, Fernández K. An immunofluorescence assay employing whole eggs as the antigen for the diagnosis of abdominal angiostrongyliasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106: 251–25.
13. Mesén P, Calvo N. Diagnóstico serológico de angiostrongilosis abdominal en el Centro Nacional de Referencia de Costa Rica. *Boletín INCIENSA*. 2012; 24(1): 2-8. Recuperado de: https://www.inciensa.sa.cr/servicios/centro_informacion/boletines/boletinespdf/20122401.pdf
14. Abrahams-Sandí E, Mesén-Ramírez P, Suárez D, Fernández-Quesada K. An indirect immunofluorescence antibody test employing whole eggs as the antigen for the diagnosis of abdominal angiostrongyliasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106(4): 390-393.
15. Solórzano-Alava L, Sánchez-Amador F, Valverde T. *Angiostrongylus (Parastrongylus) cantonensis* en huéspedes intermediarios y definitivos en Ecuador, 2014-2017. *Biomédica*. 2019; 39(2): 370-384.
16. El-Dib N, Thomas W. Capítulo 62: Capilariasis tisulares. En: Apt Baruch W. *Parasitología Humana*. [Internet]. España: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A.; 2013. Recuperado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1445&sectionid=96522284#1115640365
17. Orihuela-Chávez OE, Reyna-Figueroa J, Wakida-Kusunoki G, Limón-Rojas AE, Pasquel P, Nava-Jácome R. Capilariasis hepática en niños: reporte del cuarto caso en México. *Enf Inf Microbiol.* 2006; 26(3): 86-88.
18. Núñez FÁ, Espinosa F, Astencio G, Chacón AI, Atencio IV, Medell M. Primer hallazgo de infección humana por Paracapillaria (Crossicapillaria) philippinensis (Chitwood, Velázquez y Salazar, 1968) en Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 2010; 62(2): 125-129.
19. Instituto Valenciano de Microbiología. *Microsporidia spp. – Diagnóstico molecular (PCR)*. [Internet]. Valencia: Ivami.com. Recuperado de: https://www.ivami.com/es/microbiologia-veterinaria-molecular/438-microsporidia-spp

20. Malandrini B. *Estudio epidemiológico de Fasciolosis en el Valle de Fiambalá, Catamarca*. [Internet]. Argentina: Universidad Nacional de Catamarca; 2018. Recuperado de: https://editorial.unca.edu.ar/Publicacione%20on%20line/DIGITESIS/Tesis%20Malandrini/pdf/Introduccion%20y%20objetivos%20.pdf
21. Uribarren T. *Toxoplasmosis*. [Internet]. México: UNAM; 2017. Recuperado de: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/toxoplasmosis.htmL
22. Galván-Ramírez M, Mondragón-Flores R. *Toxoplasmosis humana*. [Internet]. México: ECORFAN; 2017. Recuperado de: https://www.ecorfan.org/libros/BOOK_TOXOPLASMOSIS.pdf
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Leishmaniasis.* [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis
24. Ministerio de Salud de Costa Rica. *Análisis de Situación de Salud Costa Rica*. San José: Dirección de Vigilancia en Salud, Ministerio de Salud; 2014.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Investigational drug available directly from CDC for the treatment of infections with free-living amebae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(33): 666.
26. Grace E, Asbill S, Virga K. Naegleria fowleri: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(11): 6677-6681.
27. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)*. [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)
28. Decreto Ejecutivo Nº 37269-S. Oficialización norma atención integral de la enfermedad de Chagas. [Internet]. San José, Costa Rica: *Diario Oficial La Gaceta* Nº 178 (14 de setiembre de 2012). Recuperado de: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/Protocolos_Vigilancia/37269%20Norma%20Atencion%20Integral%20de%20la%20Enfermedad%20de%20Chagas.pdf
29. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez J, Herrera R, Lafuente C, Luciardi H, Moncayo Á, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Treviño B, Sergio-Salles X. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por Trypanosoma cruzi no es endémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(3): 285-293.
30. Jaimes A, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea y embarazo. *Biomédica*. 2018; 38: 8-12.
31. Chassaigne JA. Malaria y fármacos antimaláricos. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2001; 21(2): 85-88.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Riamet 20 mg/120 mg comprimidos*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2020. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63764/FichaTecnica_63764.html
33. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. [Internet]. *Artemetero-Lumenfantrina*. Caracas. Recuperado de: https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20170104112853_6784.pdf
34. Rodríguez R. Cloroquina: Antiprotozoarios • Antipalúdicos • Antiamebianos. [Internet]. En: Rodríguez R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6 ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2013. Recuperado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90368924
35. Machado Y. Tesis doctoral: *Tamizaje farmacológico en la búsqueda de potenciales fármacos antimaláricos integrando nuevos modelos “in silico” y corroboración experimental*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2014. pp. 23.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Hidroxicloroquina Accord 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85058/FT_85058.html
37. Seas C, Bravo F. *Free-living amebas and Prototheca*. [Internet]. UpToDate; 2024. Recuperado de: https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/free-living-amebas-and-prototheca?search=Miltefosine&source=search_result&selectedTitle=4~5&usage_type=default&display_rank=3
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Capastat 1 g polvo para solución inyectable*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2013. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/45261/FichaTecnica_45261.html
39. Universidad Autónoma de México. *Etambul*. [Internet]. México: UNAM; 2007. Recuperado de: http://www.facmed.unam.mx/bmd/gi_2k8/prods/PRODS/Etambutol.htm
40. Masoumi B, Eslami G, Alizadeh-Navaei R, Mondal P, Rezai MS. Safety profile of using ciprofloxacin in paediatrics: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Rev*. 2019; 7(3): 129–136.
41. Organización Mundial de la Salud. Peste. [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2022. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/plague

42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4/0,5 g polvo para solución inyectable EFG*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2011. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68207/FichaTecnica_68207.html
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Tigeciclina Fresenius Kabi 50 mg polvo para solución para perfusión EFG*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84846/FT_84846.html
44. Brown E, McTaggart L, Zhang S, Low D, Stevens D, Richardson S. *Phylogenetic analysis reveals a cryptic species Blastomyces gilchristii, sp. nov. within the human pathogenic fungus Blastomyces dermatitidis*. California; Plos One; 2013. Recuperado de: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059237
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica ketoconazol cinfa 2% gel EFG*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2022. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66052/FichaTecnica_66052.html
46. Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46(2): 167-173.
47. Gopalachar AS, Bowie VL, Bharadwaj P. Phenazopyridine-induced sulfhemoglobinemia. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(6): 1128-1130.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha técnica Fucidine*. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2012. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/44460/44460_ft.pdf
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Medicamentos de uso humano*. [Internet]. Madrid: AEMPS. Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm
50. *AmBisome®: (amphotericin B) liposome for injection*. [Internet]. 2008. Recuperado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050740s016lbl.pdf
51. American Pharmacists Association. *UpToDate® Lexidrug™ Pediatric & neonatal dosage handbook: an extensive resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients*. 31 ed. Hudson, Ohio (OH): Wolters Kluwer; 2024.
52. Asociación Española de Pediatría. *Griseofulvina*. [Internet]. AEP; 2015. Recuperado de: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/griseofulvina
53. Bartlett J (editor). *Ophthalmic drug facts*. 20 ed. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health; 2009.
54. Bradley J, Nelson J. *2018 Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 24 ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
55. Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). *Lista Oficial de Medicamentos 2020*. San José: CCSS; 2020.
56. Cantey J, Sauberan J. *Nelson's neonatal antimicrobial therapy*. 2 ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2024.
57. Carroll K, Morse S, Mietzner T, Miller S. *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica*. 27 ed. McGraw-Hill Education; 2016.
58. Casares Casares G. *Actualización de drogas inyectables*. 3 ed. San José, Costa Rica: EDNASSS; 2013.
59. Cornelissen C, Metzgar H. *Microbiología*. 4 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2020.
60. European Medicine Agency. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/
61. Facts and Comparisons. *Drug facts and comparisons 2010*. St. Louis, MO: Facts & Comparisons, U.S; 2009.
62. Facts and Comparisons. *Drug facts and comparisons: pocket version 2010*. 14 ed. St. Louis, MO: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
63. Fatola T, Heckman J, Silvestri N. *The Harriet Lane Handbook: The Johns Hopkins Hospital.* 24 ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2026.
64. Fichas de Medicamentos. [Internet]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/
65. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, Saag M, Pavia A, Black D, Boucher H, Freedman D, Kim K, Schwartz B. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2020*. 50 ed. EEUU: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020.
66. Grabenstein J. *ImmunoFacts: vaccines and immunologic drugs 2009*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health; 2008.
67. Hamilton R (editor). *Tarascon Pocket Pharmacopoeia*®. 20 ed. USA: Jones & Bartlett; 2019.
68. Hughes H, Kahl L. *A manual for pediatric house officers: The Harriet Lane Handbook*. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
69. Jacobson M, Heiden D. *Treatment of AIDS-related cytomegalovirus retinitis*. [Internet]. UpToDate: 2019.
70. Joint Formulary Committee. *BNF for Children*. [Internet]. London: BMJ and Pharmaceutical Press. Recuperado de: https://www.pharmaceuticalpress.com/bnf-publications/
71. Joint Formulary Committee. *British National Formulary (BNF) 68*. London: BMJ and Pharmaceutical Press; 2014.

72. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. *The Harriet Lane Handbook: The Johns Hopkins Hospital*. Elsevier. 22 ed. 2021.
73. Laboratorios Laprofar, S.R.L. *Griseofulvina*. [Internet]. Recuperado de: https://vademecum.laprofar.com/wp-content/uploads/2020/01/Griseofulvina-Susp-Prospecto.pdf
74. Lexicomp. *Adult drug information handbook: a clinically relevant resource for all healthcare professionals*. 30 ed. Hudson, Ohio: Wolters Kluwer; 2021.
75. Lexicomp. *Adult drug information handbook: a clinically relevant resource for all healthcare professionals*. 29 ed. Hudson, Ohio: Wolters Kluwer; 2020.
76. Lexicomp. *Drug information handbook: a clinically relevant resource for all healthcare professionals.* 27 ed. Hudson, Ohio: Wolters Kluwer; 2018.
77. McEvoy GK (editor). *AHFS Drug Information 2018*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2018.
78. McMillan JA, Lee CK, Siberry GK, Carroll KC. *The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 2 ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2014.
79. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, Convenio de Cooperación Técnica No. 310/13. *Protocolo de vigilancia entomológica y control vectorial de la enfermedad de Chagas*. 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.34212.37761
80. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. *Voriconazol*. [Internet]. España; 2023. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80750/FT_80750.pdf
81. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Organización Mundial de la Salud, Organización Mundial de Sanidad Animal. *Parasitosis de transmisión alimentaria: equinococosis quística y alveolar.* FAO; 2021. Recuperado de: https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/8c5d8a06-970d-4153-9597-e173575389b2/content
82. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Tuberculosis*. [Internet]. Ginebra: OMS; 2023. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis
83. Palazzi D. *2026 Nelson's pediatric antimicrobial therapy*. 32 ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2026.
84. Parfitt K (editor). *Martindale: The complete drug reference*. 32 ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
85. Struthers K. *Microbiología clínica*. Editorial El Manual Moderno S.A. de CV; 2018.
86. Sweetman S. *Martindale: The complete drug reference*. 37 ed. Chicago: Pharmaceutical Press; 2011.
87. Taketomo C, Hodding J, Kraus DM. *Lexicomp® Pediatric & Neonatal Dosage Handbook: with International Trade Names Index*. 24 ed. Wolters Kluwer; 2017.
88. Taketomo C. *Pediatric & neonatal dosage handbook*. 27 ed. Lexicomp. 2020.
89. Trissel L. *Handbook on injectable drugs*. 14 ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, Inc.; 2007.
90. U.S. Food & Drug Administration. [Internet]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/default.htm
91. Universidad de Costa Rica, Instituto de Investigación Clodomiro Picado. *Medidas de prevención y tratamiento*. [Internet]. San José: Instituto de Investigación Clodomiro Picado. Recuperado de: http://www.icp.ucr.ac.cr/tratamie.htm
92. Universidad de Costa Rica, Instituto de Investigación Clodomiro Picado. *Producción y purificación de sueros antiofídicos*. [Internet]. San José: Instituto de Investigación Clodomiro Picado. Recuperado de: http://ns.icp.ucr.ac.cr/sueros.htm.
93. Universidad de Costa Rica, Instituto de Investigación Clodomiro Picado. *Características de los envenenamientos producidos por serpientes*. [Internet]. San José: Instituto de Investigación Clodomiro Picado. Recuperado de: http://ns.icp.ucr.ac.cr/venenos.htm
94. World Health Organization (WHO). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment*. [Internet]. Washington: WHO; 2022. Recuperado de: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353398/9789240048140-eng.pdf
95. World Health Organization (WHO). *WHO model formulary for children 2010*. [Internet]. Washington: WHO; 2010. Recuperado de: https://www.who.int/publications/i/item/9789241599320
96. World Health Organization (WHO). *WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017)*. [Internet]. Washington: WHO; 2017. Recuperado de: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
97. World Health Organization (WHO). *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. [Internet]. Washington: WHO; 2022. Recuperado de: https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116

SEGURO SOCIAL
COSTA RICA

