

SERVICIO DE FARMACIA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL

ATENCIÓN FARMACÉUTICA:

“DOCUMENTO DE APOYO A LA
VALIDACIÓN DE TRATAMIENTOS
FARMACOTERAPÉUTICOS”

AÑO 2013



**Grupo de Trabajo de
Atención
Farmacéutica:**

Moreno Perulero M.L.
Áreas del Águila V.L.
Blázquez Romero C.
Muñoz Cejudo B.M.

ISBN: 978-84-695-7619-9.

RELACIÓN DE AUTORES.

1ª EDICIÓN

Coordinadora: M.L. Moreno Perulero.

Facultativo Especialista de Área de Farmacia.
Atención Farmacéutica a Pacientes Ingresados.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

V.L. Áreas del Águila.

Facultativo Especialista de Área de Farmacia.
Atención Farmacéutica a Pacientes Externos.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

C. Blázquez Romero.

Residente de Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

B.M. Muñoz Cejudo.

Residente de Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Autores colaboradores:

R. Pérez Serrano.
R. Lozano Toledo.
Facultativos Especialistas de Área de Farmacia.
Atención Farmacéutica a Pacientes Ingresados.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

TABLA DE CONTENIDO

PRÓLOGO	9
PRESCRIPCIÓN MÉDICA. PUNTOS A VALIDAR	11
<i>Datos Generales del paciente:</i>	11
<i>Tratamiento:</i>	12
ALGORITMO DE TRABAJO PARA LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES INGRESADOS.	13
VALIDACIÓN MEDICAMENTOS ESPECIFICOS	14
1. Medicamentos de alto riesgo.....	14
2. Medicamentos de especial control médico.....	17
3. Medicamentos con plan de gestión de riesgos.	18
APLICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ESPECIFICOS	19
1. Medicamentos no incluidos en GFT.	
2. Terapia Secuencial.	
VALIDACIÓN PRESCRIPCIÓN MÉDICA: INTERACCIONES	20
1. Interacciones medicamento-medicamento.....	24
2. Interacciones medicamento-enfermedad.	30
3. Recursos bibliográficos:	30
VALORACIÓN NUTRICIONAL	31
1. Recomendaciones dietéticas y cálculo de necesidades.....	31
2. Nutrición parenteral (NP).	36
3. Nutrición enteral.	38
4. Parámetros analíticos.	47
5. Recursos bibliográficos.....	47

ATENCIÓN FARMACÉUTICA A GRUPOS DE PACIENTES DE ESPECIAL SEGUIMIENTO.49

1. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ANTICOAGULADO.....	50
Características generales.....	50
Fármacos a monitorizar:.....	51
Parámetros analíticos a validar:.....	57
Recursos bibliográficos.....	57
2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO.....	58
Características generales del paciente trasplantado:.....	58
Fármacos a monitorizar:.....	65
Parámetros analíticos a validar:.....	69
Recursos bibliográficos.....	74
3. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE EN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO / ANTIFÚNGICO.....	75
Antibióticos restringidos:.....	78
Algoritmo tratamiento candidiasis / candidemia:.....	133
Parámetros analíticos a validar:.....	78
Recursos bibliográficos.....	78
4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCOLÓGICO.....	79
Características generales del paciente oncológico.....	79
Fármacos a monitorizar.....	79
Parámetros analíticos a validar:.....	87
Recursos bibliográficos.....	88
5. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE GERIÁTRICO.....	89
Características de los pacientes geriátricos.....	89
Fármacos a monitorizar.....	91
Parámetros analíticos a validar.....	95
Recursos bibliográficos.....	95

6. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL.....	96
Características de los pacientes con insuficiencia renal	96
Fármacos a monitorizar.....	100
Parámetros analíticos a validar.....	102
Recursos bibliográficos.....	102
7. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO.....	103
Características de los pacientes quirúrgicos.....	103
Fármacos de uso frecuente.....	103
8. ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA...112	
Eliminación de los fármacos en las enfermedades hepáticas.....	112
Ajuste posológico de fármacos en IH.....	114
Parámetros analíticos a validar.....	116
Recursos bibliográficos.....	116
9. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON DOLOR.....	117
Características generales del paciente con dolor.....	117
Fármacos a monitorizar.....	117
Parámetros analíticos a validar.....	128
Recursos bibliográficos.....	128
ANEXOS.....	130
<i>Anexo 1: Dosis máximas de medicamentos en psiquiatría.....</i>	<i>130</i>
<i>Anexo 2; Protocolo de utilización y dispensación de darbepoetina-alfa en el manejo del paciente adulto con anemia sintomática en tratamiento con quimioterapia.....</i>	<i>133</i>
<i>Anexo 3; Vía clínica tratamiento neutropenia febril.....</i>	<i>135</i>
<i>Anexo 4; Criterios STOPP-START.....</i>	<i>137</i>
<i>Anexo 5; Criterios de Beers.....</i>	<i>141</i>
<i>Anexo 6; Medicación crónica en el perioperatorio; características intrínsecas de los fármacos.....</i>	<i>147</i>
<i>Anexo 7; Algoritmo para el tratamiento del dolor crónico.....</i>	<i>154</i>
<i>Anexo 8; Fármacos a monitorizar.....</i>	<i>155</i>

PRÓLOGO.

Es un hecho que cada vez más el farmacéutico de Hospital se orienta hacia actividades de importante valor añadido que englobamos conceptualmente como de “atención farmacéutica”; éstas requieren no solo de gran formación sino de una estructura de conocimiento adecuada.

Es deseable que el proceso de atención farmacéutica cuente con una metodología conocida y explícita que cumpla con el fin de identificar, prevenir y resolver aquellos problemas que puedan interferir en la obtención de resultados terapéuticos óptimos para el paciente

Así es como nace el presente documento, fruto de la reflexión que un grupo de profesionales hacemos sobre cómo sistematizar y estandarizar los procesos de validación terapéutica en la práctica diaria.

Decidimos así seleccionar un conjunto de normas basadas en la evidencia científica que hemos considerado básicas como cuerpo de conocimientos a adquirir y aplicar a los pacientes en el proceso de apoyo a la prescripción y validación de ésta.

Creemos que contar con el documento que presentamos pretende disminuir la variabilidad, estandarizar nuestras decisiones y cuantificar y medir resultados lo cual no solo es sinónimo de calidad sino un instrumento docente.

El esfuerzo ha sido importante pero ha merecido la pena desde el convencimiento de que éste es el camino a seguir.

Carmen Encinas Barrios
Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital General de Ciudad Real

PRESCRIPCIÓN MÉDICA. PUNTOS A VALIDAR

Datos Generales del paciente:

- **Identificación;** Nombre y apellidos.
- **Edad;** Según la edad clasificaremos al paciente en paciente pediátrico, adulto o geriátrico.
- **Diagnóstico;** El programa tiene codificados los diagnósticos según el CIE9. El diagnóstico lo podemos encontrar tanto en el campo habilitado para ello como en el campo “observaciones”.
- **Alergias;** En la pantalla de datos generales existe un apartado denominado “Alergias”. En el programa de prescripción tenemos implementado un sistema de alertas en el cual se incluyen las alergias a medicamentos. De esta manera, en el momento de la validación del tratamiento y siempre que se rellene correctamente este campo, en caso de que un paciente tenga prescrito un medicamento al que sea alérgico o pueda dar alergia cruzada saltará una ventana de alerta. El campo es visible, de manera que si la alerta no salta es fácil la identificación de posibles PRM.
- **Observaciones;** El campo “Observaciones” es un campo con texto libre. En él podemos encontrar:
 - Alergias no codificadas en el campo “Alergias”.
 - Intolerancias a Medicamentos.
 - Diagnóstico.
 - Otras observaciones.

No enlaza con alertas, pero es fácilmente visible por tanto es importante estar atento a la información que nos ofrece para la validación manual del tratamiento.

Tratamiento:

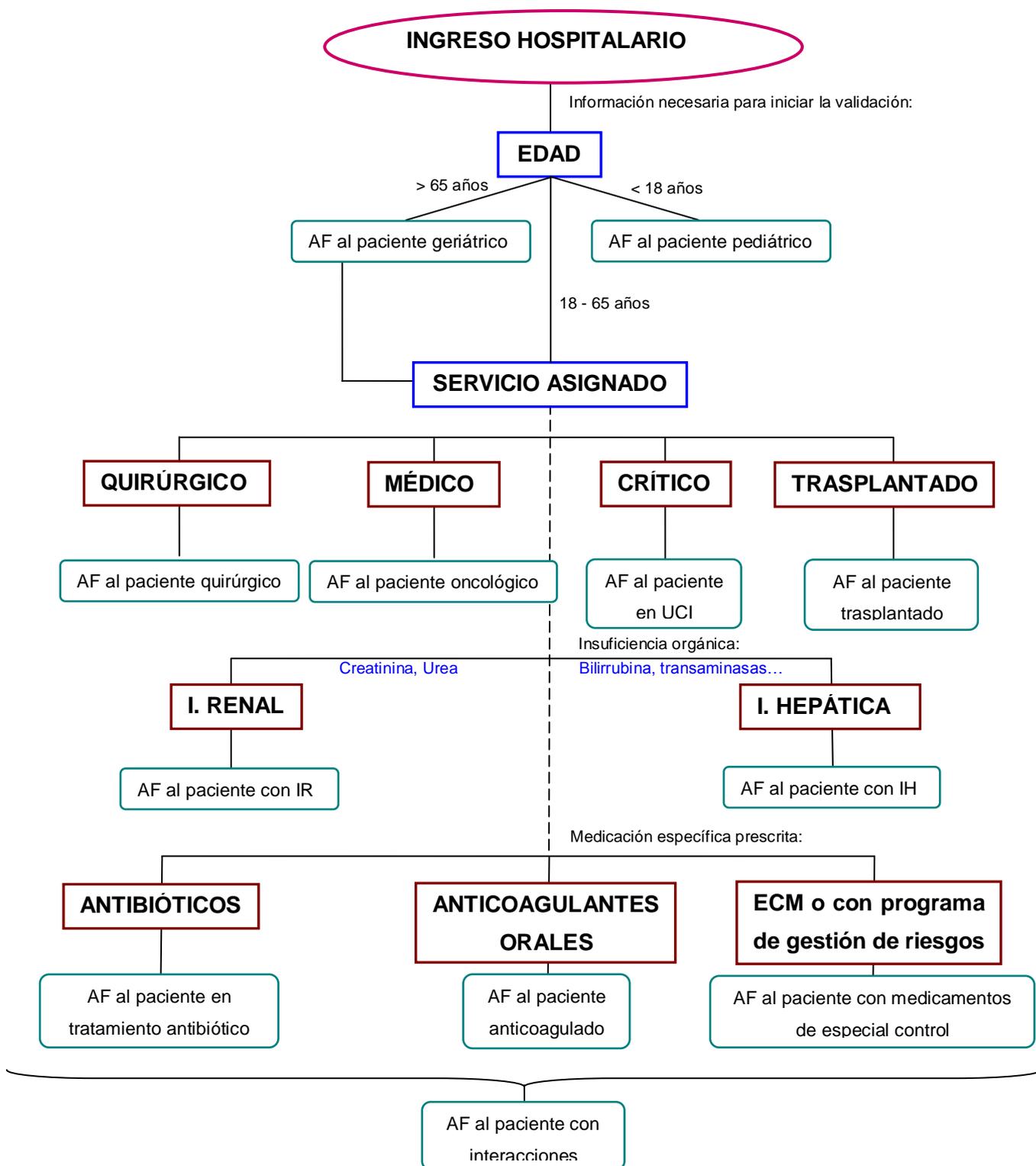
- **Validación individualizada de cada línea del tratamiento:** La validación de cada fármaco prescrito incluirá;
 1. **Indicación:** En la mayoría de los pacientes no se indica el diagnóstico, por tanto no es fácil actuar en este campo. En determinadas ocasiones, analizando el tratamiento completo del paciente, sí se pueden deducir las necesidades de éste (p.ej necesidad de protección gástrica en pacientes antiagregados mayores de 65 años), en tales casos se realizará la intervención farmacéutica oportuna.

Este punto resulta de especial importancia en la validación de tratamientos prescritos a *pacientes externos*, en este caso es imprescindible la entrega, por parte del paciente, de un informe médico en el que se mencione el diagnóstico para el que se prescribe el medicamento a dispensar. Si se trata de una indicación no aprobada por la AEMPS se solicitará autorización a la Dirección en el impreso formalizado salvo que para esa indicación exista un protocolo aprobado en el Hospital por la CFT.
 2. **Dosis y pauta posológica:** Se confirmará que la dosis prescrita es adecuada para el paciente con especial atención en medicamentos cuya dosis deba ser ajustada de acuerdo a la función renal y/o hepática. Para la validación de las dosis máximas diarias recomendadas nos apoyaremos tanto en las fichas técnicas de los medicamentos como en el programa “Dosis máxima” (<http://www.dosismaxima.es/login.php>) y en revisiones bibliográficas determinados grupos de medicamentos (ver [anexo 1](#)).
 3. **Duración de tratamiento:** En este punto se prestará especial atención a somatostatina (5 días en hemorragia digestiva y 14 días en fístulas pancreáticas¹), ketorolaco (2 días intravenoso y 5 días oral¹) y colchicina (4 días²)

¹ Ficha técnica del medicamento.

² Nota informativa AEMPS. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-11_colchicina.htm

ALGORITMO DE TRABAJO PARA LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES INGRESADOS.



VALIDACIÓN DE MEDICAMENTOS ESPECIFICOS

1. MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO.

Con respecto a los medicamentos, existen descritos en bibliografía los denominados “medicamentos de alto riesgo”. Estos medicamentos presentan una probabilidad elevada de causar daños graves o incluso mortales en caso de que se produzcan errores en su utilización. Constituyen un grupo sobre el que, independientemente de otros posibles errores que se detecten en el hospital, interesa tomar medidas de control y prevención de errores de medicación³ (ver Boletín Farmacoterapéutico 1_2012: “Medicamentos de alto riesgo”).

Tabla 1: Listado de medicamentos de alto riesgo.

Grupos terapéuticos	
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes de contraste IV - Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona) - Agonistas adrenérgicos IV (ej. adrenalina, dopamina, L-noradrenalina) - Anestésicos generales inhalados e IV (ej. ketamina, propofol) - Antagonistas adrenérgicos IV (ej. esmolol, labetalol, propranolol) - Antiagregantes plaquetarios IV (ej. abciximab, eptifibatida, tirofiban) - Antiarrítmicos IV (ej. amiodarona, lidocaína) - Anticoagulantes orales (ej. acenocumarol) - Antidiabéticos orales (ej. glibenclamida) - Bloqueantes neuromusculares (ej. suxametonio, rocuronio, vecuronio) - Citostáticos, parenterales y orales - Heparina y otros antitrombóticos (ej., antitrombina III, enoxaparina, heparina sódica, fondaparinux, lepirudina) 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos para sedación moderada IV (ej. midazolam) - Medicamentos orales para sedación moderada en niños (ej. hidrato de cloral, midazolam) - Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas (ej. anfotericina B) - Medicamentos para vía epidural o intratecal - Opiáceos IV, transdérmicos y orales (todas las presentaciones) - Soluciones cardiopléjicas - Soluciones de glucosa hipertónica ($\geq 20\%$) - Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis) - Soluciones para nutrición parenteral total - Trombolíticos (ej. alteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa)
Medicamentos específicos	
<ul style="list-style-type: none"> - Agua estéril para inyección, inhalación e irrigación en envases de volumen ≥ 100 mL (excluyendo botellas) - Cloruro potásico, IV (solución concentrada) - Cloruro sódico hipertónico ($\geq 0,9\%$) - Epoprostenol IV - Fosfato potásico IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulina IV y subcutánea - Metotrexato oral (uso no oncológico) - Nitroprusiato sódico IV - Oxitocina IV - Prometazina IV - Sulfato de magnesio IV

³ Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. ISMP-España. Septiembre 2012.

- **Sales de potasio**⁴: Se debe revisar la analítica de todos aquellos pacientes en cuya prescripción figuren 80 mEq de potasio diario o más.
 - Indicación; Debe aportarse potasio en situaciones clínicas que desarrollen síntomas de hipopotasemia y/o cuando la concentración plasmática de potasio sea inferior a 3,5 mEq/L.

Tabla 2: Situaciones clínicas que requieren tratamiento con potasio⁵.

1. Aporte disminuido en pacientes con nutrición parenteral total.
2. Estados de inanición, desnutrición, dieta inusual y alcoholismo.
3. Causas digestivas: pérdidas de fluidos gastrointestinales (diarrea), presencia de fístulas biliares o intestinales, vómitos, aspiración nasogástrica o abuso de laxantes sin aporte controlado de potasio.
4. Pérdidas renales de K > 20 mEq/día, no compensadas y/o tratadas, por trastornos tubulares, hipoaldosteronismo primario o secundario, síndrome de Bartter, niveles elevados de glucocorticoides, utilización de diuréticos, corticoides, L-dopa, regaliz y presencia de diuresis osmótica.
5. Pacientes edematosos con diuréticos y/o digoxina (reemplazamiento)
6. Intoxicación digitalica con arritmias cardíacas.
7. Infarto agudo de miocardio con hipopotasemia.
8. Cetoacidosis diabética tratada con insulina.

Tabla 3: Fármacos que puede producir hipokalemia.

FARMACOS	CAUSA HIPOKALEMIA
Agonistas beta adrenérgicos (epinefrina) Descongestionantes Broncodilatadores Agentes tocolíticos Teofilina y cafeína Intoxicación por verapamilo, cloroquina, sobredosis insulina.	Recaptación potasio por la célula
Diuréticos (acetazolamida, tiazidas, clortalidona, furosemida), Mineralocorticoides (fludrocortisona)* Glucocorticoides altas dosis * Antibióticos altas dosis (penicilinas) Fármacos asociados con depleción de magnesio (aminoglicósidos, cisplatino, foscarnet, anfotericina B)	Incremento pérdidas potasio
Poliestireno, fenolftaleína.	Pérdidas en heces

⁴ Recomendaciones para el uso seguro del potasio intravenoso. Madrid: Agencia de Calidad del SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo.2009. http://www.seguridadelpaciente.es/formacion/tutoriales/MSC-CD4/pdf/2_1recomendaciones.pdf.

⁵ Jiménez Torres et al (2001).

- **Dosis;** Los requerimientos normales de potasio oscilan entre 30-80 mEq/día, si bien, la dosis máxima diaria es de 150 mEq. En determinados pacientes el aporte de potasio puede llegar a 300 mEq/día (hipopotasemia severa, administración de diuréticos, anfotericina B o corticoides, pérdidas gastrointestinales severas...). En situaciones de emergencia (potasio < 2,5 mEq/L) no se deben utilizar soluciones de Glucosa 5% como vehículo ya que se originaría una distribución intracelular de potasio y por tanto un empeoramiento de la depleción de potasio ya existente en el paciente.

Tabla 4; Límite superior de velocidad, concentración y dosis diaria de potasio en adultos.

Vía	Infusión iv continua. Fluidos de gran volumen		Infusión iv intermitente. Fluidos de pequeño volumen
	Vía Periférica	Vía central	Vía central
Concentración	40 mEq/L ^a	100 mEq/L	20-40 mEq en 100 ml
Velocidad (mEq/h)	10 ^b	20 ^c	20 ^c
Dosis (mEq/día)	150	300 ^d	60 mEq en 3h ^e

^a Excepcionalmente 60 mEq/L durante periodos cortos de tiempo y/o en unidades especiales.

^b Excepcionalmente 20 mEq/h en unidades especiales.

^c Excepcionalmente hasta 40 mEq/h.

^d Necesaria la monitorización continua del paciente.

^e No es conveniente administrar más de tres dosis consecutivas de 20 mEq.

2. MEDICAMENTOS DE ESPECIAL CONTROL MÉDICO.

Tabla 5; Medicamentos de especial control médico.

PRINCIPIO ACTIVO	VIGILANCIA	SUSPENDER
Acitretina (Neotigason®)	Vigilar estrechamente la visión. Control de transaminasas, colesterol y triglicéridos cada 1-2 semanas durante los dos primeros meses y posteriormente cada 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> Si la función hepática es anormal.
Isotretinoína (Roacutan®)	Medir los valores séricos de lípidos (en ayunas) y transaminasas antes del tratamiento, un mes después y luego en intervalos trimestrales.	<ul style="list-style-type: none"> Si hipertrigliceridemia no controlable o síntomas de pancreatitis (800 mg/dl o 9 mmol/l). Reacciones alérgicas graves. Diarrea severa (hemorrágica). Elevación de transaminasas con repercusión clínica. Reducir dosis primero y si es necesario suspender. Hipertensión intracraneal benigna.
Cabergolina (Dostinex®, Sogilen®)	Control mediante ECG a los 3-6 meses tras iniciar el tratamiento. Posteriormente al menos cada 6-12 meses (dependiendo de la evaluación clínica individual).	<ul style="list-style-type: none"> Si ECG revela comienzo o empeoramiento de regurgitación valvular, retracción valvular o engrosamiento de la válvula.
Clozapina (Leponex®)	Requisitos para iniciar tratamiento; <ul style="list-style-type: none"> Leucocitos > 3.500 cel/ml Neutrófilos > 2.000 cel/ml. Control semanalmente las primeras 18 semanas y luego cada 4 semanas. Los controles han de continuar 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.	<ul style="list-style-type: none"> Leucocitos < 3.000 cel/ml. Neutrófilos < 1.500 cel/ml Eosinofilia (> 3000 cel/ml) Trombocitopenia (<50000 cel/ml)
Lenalidomida (Revlimid®)	Hemograma completo por posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito; al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas y posteriormente cada mes.	<ul style="list-style-type: none"> Exantema vesicular o exfoliativo, Si se presenta un evento tromboembólico
Vigabatrina (Sabrilex®)		<ul style="list-style-type: none"> Si reducción de campos visuales. Nota: Si se decidiera proseguir el tratamiento, tener en consideración la conveniencia de perimetrías más frecuentes que permitieran detectar la progresión del cuadro o el desarrollo de defectos que pudieran suponer una amenaza para la visión.
Sertindol (Serdolect®)	Monitorización ECG (alarga el intervalo QT) al inicio, a las 3 semanas, cuando se alcanzan los 16mg, y a los 3 meses. Durante el tratamiento de mantenimiento, se requiere un ECG cada 3 meses, antes y después de cualquier incremento de la dosis o después de añadir o aumentar la dosis de medicación concomitante que pueda aumentar la concentración de sertindol. CONTRAINDICACIÓN: Si en el control basal se observa un intervalo QTc >450 mseg en hombres o 470 mseg en mujeres.	<ul style="list-style-type: none"> Si durante el tratamiento se observa un intervalo QTc de más de 500 mseg.

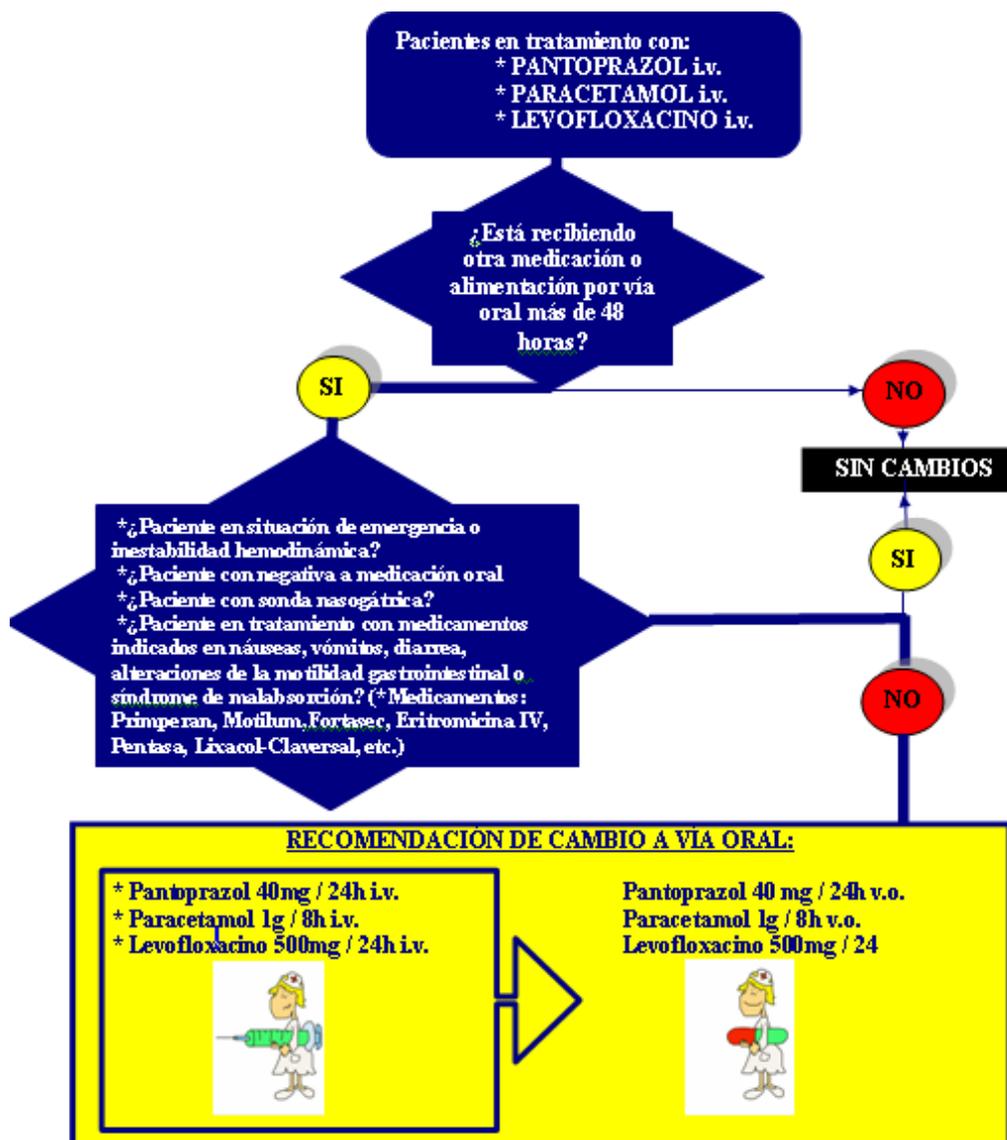
3. MEDICAMENTOS CON PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

PRINCIPIO ACTIVO	OBSERVACIONES	SUSPENDER
Telaprevir (Incivo®)	<p>Valores basales recomendados para iniciar el tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina ≥ 12g/dl (mujeres); ≥ 13g/dl (varones) - Plaquetas $\geq 90.000/mm^3$ - Neutrófilos $\geq 1.500/mm^3$ - Función tiroidea controlada (TSH) - Aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min - Potasio $\geq 3,5$ mmol/l <p>Se recomienda realizar hemogramas (incluida la fórmula leucocitaria) y bioquímica (electrolitos, creatinina, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH) en las semanas 2, 4, 8 y 12.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente tiene una carga viral > 1000 UI/ml en la semana 4 de tratamiento.
Boceprevir (Victrelis®)	<p>Deben realizarse hemogramas (incluida fórmula leucocitaria) antes del tratamiento, en las semanas de tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl ($o < 6,2$ mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente tiene una carga viral > 100 UI/ml en la semana 12 de tratamiento. • Si el paciente tiene una carga viral detectable en la semana 24 de tratamiento.
Abiraterona (Zytiga®)	<p>Se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia y la retención de líquidos antes del tratamiento y, posteriormente, por lo menos una vez al mes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de ALT más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad. Reintroducir el tratamiento con dosis reducida y medir de nuevo cada dos semanas. • Si elevación de ALT más de 20 veces por encima del límite superior suspender definitivamente.
Fingolimod (Gylenia®)	<p>Realizar un ECG y controlar la presión arterial antes y trascurridas 6 horas de la primera administración. Realizar un recuento sanguíneo, niveles de transaminasas y bilirrubina antes y periódicamente después del inicio del tratamiento en los meses 1, 3, 6, 9 y 12.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de linfocitos es < 200 cel/ml. • Si elevación de ALT o/y AST más de 5 veces por encima del límite superior

APLICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ESPECIFICOS

- Medicamentos no incluidos en guía: Siguiendo el PR-GCF-05.
- Terapia Secuencial: Se seguirá el algoritmo señalado en el “Protocolo de Terapia Secuencial del HGCR” aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Figura 1: Algoritmo para Terapia Secuencial.



VALIDACIÓN PRESCRIPCIÓN MÉDICA: INTERACCIONES

Las interacciones farmacológicas pueden ser farmacodinámicas y farmacocinéticas, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos⁶.

1. **Las interacciones farmacodinámicas** son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Podemos destacar:

- **Fármacos que pueden causar Síndrome Neuroléptico maligno:**

Amantadina	Doxepina	Metilfenidato	Pimozina	Tiopropenazina
Amisulprida	Entacapona	Metoclopramida	Pipotiazina	Tioridazina
Amitriptilina	Flufenazina	Nortriptilina	Quetiapina	Tolcapona
Amoxapina	Haloperidol	Olanzapina	Risperidona	Trifluoperazina
Aripiprazol	Imipramina	Paliperidona	Sertindol	Trimipramina
Clorpromazina	Levomepromazina	Paroxetina	Sertralina	Venlafaxina
Clotiapina	Lofepramina	Perfenazina	Sulpirida	Ziprasidona
Clozapina	Loxapina	Pergolida	Tetrabenazina	Zonisamida
Dosulepina	Maprotilina	Periciazina	Tiaprida	Zuclopentixol

- **Fármacos que pueden causar Síndrome Serotoninérgico:**

Almotriptán	Dihidroergotaina	Fluvoxamina	Moclobemida	Sibutramina
Amitriptilina	Dolantina	Frovatriptán	Naratriptán	Sumatriptán
Amoxapina	Dosulepina	Hidromorfona	Nefazodona	Tramadol
Bromocriptina	Doxepina	Hipérico	Nortriptilina	Tranilcipromina
Bupropion	Duloxetina	Imipramina	Oxicodona	Trazodona
Buspirona	Eletriptán	Linezolid	Paroxetina	Trimipramina
Cabergolina	Ergotamina	Litio	Pergolida	Triptófano
Citalopram	Escitalopram	Maprotilina	Rasagilina	Venlafaxina
Clomipramina	Fenelzina	Metilergonovina	Rizatriptán	Zolmitriptán
Desipramina	Fentanilo	Metilsergida	Selegilina	
Dextrometorfano	Fluoxetina	Mirtazapina	Sertralina	

⁶ Curso de Interacciones Farmacológicas. SEFH.

- **Fármacos que pueden prolongar el segmento QT⁷:**

Antiarrítmicos (Clase Ia; disopiramida, procainamida y quinidina).
Antiarrítmicos (Clase III; Amiodarona y sotalol).
ADT.
Antihistamínicos H1 (Astemizol, terfenadina, a concentraciones elevadas y posiblemente, mizolastina).
Antipalúdicos (artemeter, cloroquina, halofantrina, hidroxicloquina, mefloquina y quinina).
Antipsicóticos (especialmente amisulprida, pimozida y sertindol).
Dolasetrón.
Litio (en sobredosis).
Macrólidos (claritromicina, eritromicina [especialmente iv], telitromicina y posiblemente azitromicina).
Pentamidina.
Quinolonas (esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino y posiblemente levofloxacino).
Tacrólimus. Tamoxifeno. Tolterodina. Tropicetrón. Vasopresina.

Además, la hipopotasemia aumenta los riesgos de torsade de pointes, por tanto hay que monitorizar los niveles de potasio en caso de administrar conjuntamente fármacos que prolongan el intervalo QT con fármacos que producen hipopotasemia (Tabla 3).

2. **Las interacciones farmacocinéticas** son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Por su frecuencia destacaremos las interacciones producidas en el metabolismo de los fármacos.

Tabla 6: Isoenzimas de la UDP-glucuroniltransferasa: Inductores, inhibidores y sustratos⁸.

FAMILIA	SUBFAMILIAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
UDPGT	UDPGT1 UDPGT2	AINEs Amitriptilina Atovaquione Benzodiazepinas Beta-bloqueante Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Etinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valpróico Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir Rifampicina Rifabutina Ritonavir y potencialmente otros inductores del citocromo P450.	AINEs Antihistamínicos H2 Benzodiazepinas Clofibrato Codeína Fenitoína Fluconazol Interferón beta Morfina Probenecid Valpróico

⁷ Stockley. Interacciones farmacológicas. 1ª Ed española. 2007.

⁸ http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/5_interacciones.pdf

Tabla 7: Isoenzimas del Citocromo P 450: Inductores, inhibidores y sustratos⁸

FAMILIA	SUBFAMILIAS	ENZIMA	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
CYP1	A	1/2	Antidepresivos (Imipramina, Fluvoxamina) Cafeína Clozapina Ondansetrón Paracetamol Riluzol Tacrina Teofilina Warfarina	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Ritonavir Humo de tabaco Ahumados	Cimetidina Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Nelfinavir Quinolonas Zumo de pomelo
			CYP2	B	6
C	8/9/10	AINEs (Diclofenaco, Ibuprofeno, Meloxicam, Naproxeno, Piroxicam) Celecoxib Cotrimoxazol Fenitoína Fluoxetina Fluvastatina Losartán, Irbesartán Rosiglitazona Tamoxifeno Tolbutamida, Glipizida Warfarina Nelfinavir			
		D		6	ATC (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) Inhibidores de la recaptación de serotonina (Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina) Antiarrítmicos clase I (Flecainida, Mexiletina, Propafenona) Beta-bloqueante (Carvedilol, Metoprolol, Propranolol, Timolol) Neurolépticos (Clorpromazina, Flufenzina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidons, Tioridazina) Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Tramadol) Otros; Éxtasis, Fenformina, Meoxianfetamina, Ondansetrón, Tamoxifeno, Delavirdina Nevirapina, Nelfinavir, Ritonavir, Indinavir
E	1				Anestésicos (Enflurano, Halotano, Isoflurano, Sevoflurano) Dapsona, Etanol, Paracetamol, Teofilina

FAMILIA	SUBFAMILIAS	ENZIMA	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
CYP3	A	3,4,5	<p>Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nefedipina, Verapamilo)</p> <p>Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaína, Quinidina)</p> <p>Anticonceptivos (Etinilestradiol)</p> <p>Antifúngicos imidazólicos (Itraconazol, Ketoconazol)</p> <p>Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina, Terfenadina)</p> <p>Benzodiazepinas (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Trazolam)</p> <p>Carbamazepina</p> <p>Cisaprida</p> <p>Citostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Paclitaxel)</p> <p>Cocaína</p> <p>Hormonas esteroideas (Cortisol, Hidrocortisona, Progesterona, Testosterona)</p> <p>Dapsona</p> <p>Estatinas (excepto Pravastatina)</p> <p>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, Inhibidores de la proteasa</p> <p>Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus)</p> <p>Macrólidos</p> <p>Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona)</p> <p>Sildenafil</p>	<p>Carbamazepina</p> <p>Dexametasona</p> <p>Efavirenz</p> <p>Fenitoína</p> <p>Fenobarbital</p> <p>Hierba de San Juan</p> <p>Nevirapina</p> <p>Rifabutina</p> <p>Rifampicina</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Antifúngicos imidazólicos</p> <p>Cimetidina</p> <p>Ciprofloxacino</p> <p>Delavirdina</p> <p>Diltiazem</p> <p>Efavirenz (in vitro)</p> <p>Fluoxetina</p> <p>Fluvoxamina</p> <p>Inhibidores de la proteasa</p> <p>Isoniazida</p> <p>Macrólidos (excepto azitromicina)</p> <p>Nefazodona</p> <p>Verapamilo</p> <p>Zumo de pomelo</p>

1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO.

En la siguiente tabla se resumen las principales interacciones que afectan a los fármacos de estrecho margen terapéutico definidos por la AEMPS^{9,10} y que, además, se encuentran incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital y presentan interacciones relevantes⁷.

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN CON	OBSERVACIONES
Acenocumarol / Warfarina (Metabolismo por CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 y CYP1A2)	AAS	AAS 500 mg/día aumentan de 3 a 5 veces la probabilidad de hemorragia.
	AINE 	Contraindicado con Ketorolaco y fenilbutazona. Con otros AINEs precaución.
	Alopurinol	Puede producirse hipoprotrombinemia con hemorragia. Monitorizar INR.
	Amiodarona	Aumenta los efectos anticoagulantes. El inicio de esta interacción puede ser de hasta 2 semanas. Se recomienda reducir la dosis un 30-50%.
	Antimicóticos azólicos	Aumento del INR. Monitorizar especialmente si se trata de miconazol, fluconazol o voriconazol.
	Aprepitant	Puede reducir el INR. Monitorizar en los días 7 al 10 después de cada ciclo de 3 días.
	Carbamazepina	Puede reducir de forma importante los efectos anticoagulantes
	Cefalosporinas	Cefazolina, Cefixima, Cefonicid, Cefoxitina y Ceftriaxona entre otras, pueden provocar hemorragias por sí solas, más graves si se administran junto con un anticoagulante.
	Simvastatina	Aumento de los efectos anticoagulantes.
	Fenobarbital	Reducción de efectos anticoagulantes a los 2-4 días. Las benzodiazepinas pueden ser una buena alternativa ya que no suelen interaccionar con ACO.
	Fibratos	Aumentan efecto anticoagulante.
	Imatinib 	Inhibe CYP2C9. Contraindicado su uso concomitante.
	Metronidazol	Aumento de los efectos anticoagulantes.
	Tramadol.	Aumento de los efectos anticoagulantes.
	Propafenona	Aumento de los efectos anticoagulantes. Esta interacción parece manifestarse durante la primera semana de uso concomitante.
	Quinolonas	La interacción se produce a las 48h.
Rifampicina	Reducción de los efectos anticoagulantes. La interacción se observa a los 5-7 días y persiste hasta 5 semanas después de interrumpir la administración de rifampicina.	
Cotrimoxazol	Aumento de los efectos anticoagulantes.	
Ticlopidina 	Evitar el uso concomitante debido al aumento del riesgo de hemorragia.	
Carbamazepina (Metabolismo por CYP3A4, además es inductor de este isoenzima e inhibidor de CYP2C19)	Aprepitant 	Puede reducir el AUC de aprepitant en un 91%. Evitar el uso concomitante.
	Antagonistas del calcio 	Se recomienda evitar el uso concomitante de carbamazepina y nimodipino/nisoldipino ya que las Cp de nimodipino disminuyen en un 85%. En el caso de diltiazem y verapamilo, monitorizar Cp carbamazepina ya que pueden aumentar en 4 veces.
	Eplerenona 	Puede disminuir el AUC de eplerenona en más de un 30%. Evitar el uso concomitante.
	IMAO 	
	Eritromicina y otros macrólidos 	Eritromicina ↑ Cp _{carbamazepina} hasta 5 veces (evitar uso concomitante). Se recomienda reducir dosis de carbamazepina (30-50%) en combinación con claritromicina.
	Valpróico	Puede producirse aumento del metabolito epóxido de carbamazepina, causante de toxicidad (nauseas, vómitos, ataxia o somnolencia). La Cp _{valpróico} puede reducirse un 60%.
	Antimicóticos azólicos	Fluconazol ha demostrado toxicidad por carbamazepina y ketoconazol puede aumentar la Cp _{carbamazepina} un 30%. Evitar el uso concomitante con itraconazol o voriconazol por reducción en las Cp de estos antimicóticos.
	Antipsicóticos	Monitorizar si se administra haloperidol, quetiapina, risperidona o clorpromazina. Además por posible reducción en las Cp de risperidona, clozapina y haloperidol se debe confirmar que los antipsicóticos mantienen su eficacia. La combinación clozapina-carbamazepina aumenta el riesgo de agranulocitosis.
Isoniazida	Evitar el uso concomitante (incremento rápido y marcado de las Cp de carbamazepina).	

⁹ <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarNoSustituibles&tipo=2>

¹⁰ Blix HS and col. "Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients" Pharmacy Practice (Internet) 2010 Jan-Mar; 8 (1):50-55.

MEDICAMENTO	INTERACCIONA CON	OBSERVACIONES
Ciclosporina <i>(Vigilar función renal)</i>	Acetazolamida	Puede provocar un aumento rápido y marcado de la Cp de ciclosporina, posiblemente acompañado de toxicidad renal.
	AINE	Monitorizar función renal y hepática. En el caso de diclofenaco se recomienda administrar inicialmente dosis más bajas ya que sus concentraciones séricas pueden llegar a duplicarse con la ciclosporina.
	Amiodarona	Monitorizar niveles de ciclosporina y función renal.
	Aminoglucósidos	Uso concomitante sólo si el beneficio supera los riesgos. Monitorizar función renal.
	Antagonistas del Calcio	Monitorizar ciclosporina. Con diltiazem y verapamilo prever reducciones de dosis de ciclosporina del 25-50% (con nicardipino las reducciones pueden ser mayores). Parece que nifedipino no interacciona significativamente. Lercanidipino está contraindicado.
	Bosentan ⚠	Reducción AUC ciclosporina 50% y aumento de Cp _{bosentan} ≤4 veces. Combinación contraindicada por riesgo de toxicidad hepática.
	Caspofungina	Uso concomitante sólo si el beneficio supera los riesgos. Monitorizar transaminasas.
	Colchicina	Suspender tratamiento si signos de miopatía.
	Digoxina	Puede aumentar entre 3 – 4 veces la Cp de digoxina. Monitorizar
	Eplerenona ⚠	Evitar el uso concomitante, si no es posible, monitorizar Cp ciclosporina, potasio y función renal.
	Estatinas	Utilizar la dosis más baja posible de estatina. Monitorizar miopatía. Simvastatina y Atorvastatina pueden alterar las Cp ciclosporina.
	Fenitoína/Fenobarbital	Puede ser necesario un aumento en la dosis de ciclosporina.
	Fibratos	Monitorizar función renal y Cp de ciclosporina
	Macrólidos	Cp _{ciclosporina} pueden aumentar considerablemente. Azitro, roxitromicina y espiramicina parecen no interaccionar significativamente.
	Metoclopramida	Aumento de la absorción de ciclosporina y de su Cp en un 46%
Rifampicina/Rifabutina	Reducen las Cp de ciclosporina. En el caso de la rifampicina puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina 3 - 5 veces.	
ACO	Reducción de los efectos de la warfarina o del acenocumarol. Éstos pueden provocar un descenso en las Cp de ciclosporina.	
Digoxina <i>(Vigilar función renal ya que es la principal vía de eliminación)</i>	Amfotericina B	Vigilar hipopotasemia por amfotericina B. Se aconseja administrar suplementos de potasio o evitar pérdidas de la forma más apropiada.
	Amiodarona	Reducir la dosis de digoxina entre un tercio y la mitad, controlando las concentraciones séricas.
	Gentamicina	Monitorizar signos de toxicidad (los niveles de digoxina pueden aumentar más del doble), especialmente en diabéticos o IR. Es adecuado controlar inicialmente la frecuencia cardíaca.
	Itraconazol/Posaconazol	Pueden incrementar las concentraciones de digoxina más del doble. Monitorizar.
	Diltiazem	Pueden incrementar las concentraciones de digoxina más del doble. Monitorizar.
	Calcio iv	2 casos en los que el uso concomitante provocó arritmias mortales. Evitar. Si no es posible administrar el calcio lentamente y en pequeñas cantidades para evitar aumentos transitorios de la calcemia.
	Ciclofosfamida	La ciclofosfamida puede lesionar la mucosa intestinal alterando la absorción de digoxina. Se puede solventar la interacción administrando la solución. La digitoxina puede ser una alternativa. Monitorizar.
	Ciclosporina	Puede aumentar entre 3 – 4 veces la Cp de digoxina. Monitorizar.
	Corticoesteroides	Vigilar posible hipopotasemia
	Macrólidos	En un 10% de los pacientes se produce un incremento en la Cp de digoxina. Monitorizar digoxinemia.
	Propafenona	Monitorizar digoxinemia. Puede ser necesario reducir la dosis entre un 15 y un 70%.
	Cotrimoxazol	Pueden incrementarse las Cp de digoxina en un 22%. Monitorizar digoxinemia.
Sulfasalazina	Pueden reducirse las Cp de digoxina en un 50%. Monitorizar.	

MEDICAMENTO	INTERACCIONA CON	OBSERVACIONES
Fenitoína <i>(Metabolismo por CYP2C9 y CYP2C19)</i>	Amiodarona	Se recomienda reducir las dosis de fenitoína en un 25-30% en pacientes que toman 2-4 mg/kg/día.
	Fluconazol	Puede producirse toxicidad que puede tardar en manifestarse 2-7 días.
	Itraconazol ⚠	Reduce las Cp de itraconazol en un 90%. Evitar uso concomitante
	Voriconazol	Evitar uso concomitante. Se puede producir una reducción en la Cp de ambos fármacos por tanto podría necesitarse un aumento en la dosis de éstos.
	Aprepitant ⚠	Evitar el uso concomitante. Las Cp de aprepitant pueden quedar reducidas significativamente.
	Antagonistas del calcio ⚠	Se recomienda evitar el uso concomitante con nimodipino/nisoldipino ya que las Cp de nimodipino disminuyen en un 85%. También se ha observado esta disminución con nifedipino y verapamilo
	Eplerenona ⚠	Puede disminuir el AUC de eplerenona en más de un 30%. Se recomienda evitar el uso concomitante.
	ISRS	Pueden incrementarse las Cp de fenitoína.
	Lamotrigina	Puede darse un descenso en las Cp de lamotrigina en más de un 50%
Teofilina	Puede ser necesario un aumento en la dosis de teofilina en un 50%	
Fenobarbital <i>(Inductor potente de CYP3A4)</i>	Ac.valpróico	Puede producirse sedación excesiva y letardo. Se recomienda reducir la dosis de fenobarbital en un 30-50%.
	ADT	Reducción en las Cp de ADT lo que se asocia con recaída en la depresión. Los ADT reducen el umbral convulsivo.
	Antimicót azólicos ⚠	Evitar uso concomitante con itraconazol, posaconazol y voriconazol (contraindicado) por reducción de las Cp de éstos.
	Antipsicóticos	Reducción en las Cp de haloperidol (a la mitad), aripiprazol y clorpromazina. En ficha técnica de aripiprazol se sugiere la dosis de éste.
	Aprepitant ⚠	Evitar el uso concomitante. Las Cp de aprepitant pueden quedar reducidas en más del 90%.
	Bloq canales calcio ⚠	Reducción en las Cp de nimodipino, nifedipino y verapamilo. Evitar el uso concomitante.
	Ciclosporina	Ver Ciclosporina
	Eplerenona ⚠	Puede disminuir el AUC de eplerenona en más de un 30%. Se recomienda evitar el uso concomitante.
	Imatinib	Puede observarse reducción en el AUC de imatinib. Evitar el uso concomitante. Valorar aumento de dosis de imatinib.
	Lamotrigina	Puede ser necesario un aumento de dosis de lamotrigina (hasta el doble); no si el paciente también toma ac. Valpróico
	Metronidazol	Aumento considerable del metabolismo de metronidazol. Considerar aumento de dosis de metronidazol (2-3 veces)
Doxiciclina	Pueden observarse reducciones de la Cp de doxiciclina. Puede ser necesario duplicar la dosis de la tetraciclina.	
ACO	Ver warfarina/acenocumarol	
Litio	AINEs	Es preferible evitar el uso concomitante ya que pueden aumentar los valores séricos de litio.
	Amiodarona ⚠	Contraindicado su uso contomitante por riesgo de prolongación del intervalo QT.
	Eplerenona	Se recomienda evitar el uso concomitante o controlar estrechamente la litemia por riesgo de aumento de las Cp de litio.
	Diuréticos tiaz y del asa	Aumento de la litemia. El uso de amilorida es seguro.
	IECA	Posible aumento de las Cp _{litio} . Esta interacción puede tardar en manifestarse, por tanto, se recomienda monitorizar litemia semanalmente.
	ISRS/Venlafaxina	Estar alerta por posible Sd Serotoninérgico.
	Metildopa	Evitar el uso concomitante por riesgo de toxicidad por litio no acompañado con incremento en la litemia.
Sibutramina ⚠	Riesgo de Sd serotoninérgico potencialmente mortal	

MEDICAMENTO	INTERACCIONA CON	OBSERVACIONES
Rifampicina <i>(Inductor inespecífico muy potente)</i>	Macrólidos ⚠	Puede reducir de forma importante las Cp de claritromicina y telitromicina.
	Propafenona	Reducción considerable de la Cp _{propafenona} cuando ésta se administra vía oral (algunos datos sugieren que con la administración intravenosa no se afecta). Por la dificultad de ajustar la dosis de propafenona, se recomienda valorar alternativa a la rifampicina.
	Antimicót azólicos ⚠	Ver fenobarbital. También se ha visto un aumento moderado del aclaramiento de fluconazol y una reducción en las Cp de ketoconazol.
	Antipsicóticos	Reducción en las Cp de haloperidol, aripiprazol y quetiapina. En ficha técnica de aripiprazol se sugiere la dosis de éste.
	Aprepitant ⚠	Ver fenobarbital.
	Bloq canales calcio ⚠	Reducción en las Cp. Evitar uso concomitante o monitorizar presión arterial (contraindicado con nifedipino, nimodipino y nisoldipino).
	Ciclosporina	Ver Ciclosporina
	Eplerenona ⚠	Ver fenobarbital.
	Imatinib	Ver fenobarbital.
	Antidiabéticos orales	Reduce las Cp de tolbutamida, glicazida y glibenclamida aunque también se ha visto con repaglinida, glimepirida, glicizida.
	Benzodiazepinas ⚠	Aumento marcado del aclaramiento de diazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, zolpidem y zopiclona. Los efectos de las BZD pueden quedar totalmente abolidos, temazepam puede ser una buena alternativa.
	Caspofungina	La ficha técnica de caspofungina recomienda un incremento de dosis de ésta a 70 mg/día.
	Fenitoína	Monitorizar Cp de fenitoína (pueden verse reducidas considerablemente)
	Inhib de la proteasa ⚠	Reducción en la biodisponibilidad de amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir y saquinavir.
Inhib no análogos de la transcriptas inversa ⚠	Por reducciones en el AUC se contraindica el uso concomitante de rifampicina con delavirdina o nevirapina. Se recomienda aumento de dosis de efavirenz a 800 mg/día.	
Sirólimus ⚠	Aumento del aclaramiento de sirólimus en más de 5 veces. Uso concomitante contraindicado.	
Tacrolimus <i>(Metabolismo por CYP3A4)</i>	AINEs	Nefrotoxicidad aditiva con la del tacrolimus.
	Amiodarona, ADT, Antipsicóticos, quinolonas.	Posibles efectos aditivos de prolongación del intervalo QT.
	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad aditiva.
	Antimicót azólicos	Aumento de Cp _{tacrolimus} en combinación con fluconazol (puede interaccionar de forma similar con itraconazol, ketoconazol y voriconazol. Se recomienda reducir la dosis de tacrolimus (aproximadamente un 60%).
	Bloq canales calcio	Aumento de Cp _{tacrolimus} .
	Caspofungina	Disminuye las Cp mínimas de tacrolimus.
	Diuréticos/eplerenona ⚠	Tacrolimus puede provocar hipotasemia. Evitar el uso concomitante.
	IBP	Pueden aumentar las Cp _{tacrolimus} . El rabeprazol puede ser una alternativa segura.
	Inhibidores proteasa	Inhibición del metabolismo de tacrolimus
	Macrólidos	Incrementos importantes en la Cp _{tacrolimus} con eritromicina y claritromicina. Posibles efectos aditivos de prolongación del intervalo QT.
Rifampicina y rifabutina	Aumento del aclaramiento y disminución de la biodisponibilidad de tacrolimus (menor intensidad con rifabutina).	

MEDICAMENTO	INTERACCIONA CON	OBSERVACIONES
Teofilina <i>(Metabolismo por CYP1A2)</i>	Adenosina 	Evitar la administración de xantinas 24 horas antes de aplicar una infusión de adenosina.
	Alopurinol	Vigilar síntomas indicativos de aumento de $C_{p_{teofilina}}$. Monitorizar si se administran dosis altas de alopurinol
	Fenitoína	Ver fenitoína.
	Fenobarbital	Aumento del aclaramiento de teofilina (aproximadamente en 1/3)
	Ritonavir	Pueden reducirse las $C_{p_{teofilina}}$ (la interacción puede tardar una semana en desarrollarse)
	Fluvoxamina	Aumento rápido e importante de la $C_{p_{teofilina}}$. Fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina parecen no interaccionar.
	Macrólidos	Eritromicina puede aumentar $C_{p_{teofilina}}$. Monitorizar a las 48h. Además la $C_{p_{eritromicina}}$ puede disminuir.
	Pentoxifilina	Puede aumentar la $C_{p_{teofilina}}$ en un 30%. Monitorizar posibles signos de toxicidad.
	Quinolonas	Ciprofloxacino y norfloxacino pueden aumentar $C_{p_{teofilina}}$. Monitorizar $C_{p_{teofilina}}$ el segundo día. Levofloxacino parece no interaccionar.
	Rifampicina	Aumento en el aclaramiento de teofilina un 45%. Monitorizar estrechamente la $C_{p_{teofilina}}$ el primer mes de tratamiento concomitante.
Ticlopidina	Reducción en el aclaramiento de teofilina un 40%. Monitorizar posibles signos de toxicidad.	

Otras interacciones importantes a tener en cuenta son:

- a) En el paciente geriátrico según los criterios STOPP (Ver [anexo 4](#)).
- b) Otras interacciones significativas no incluidas en los criterios STOPP¹¹;

Tabla 8: Otras interacciones a monitorizar.

MEDICAMENTO	INTERACCIONA CON	OBSERVACIONES
Ac. Valpróico	Imipenem Meropenem	Reducción de las Cp _{Valpróico} . Considerar tratamiento de rescate si es necesario continuar con el tratamiento concomitante.
	Paracetamol	Aumento de transaminasas. En menores de 7 años: Evitar la administración de paracetamol en niños de 7 años o más pequeños en tratamiento con Valpróico. La inmadurez metabólica puede contribuir a la toxicidad hepática del paracetamol.
Claritromicina	Colchicina	Aumento de los niveles plasmáticos de colchicina por la inhibición irreversible que la claritromicina tiene sobre el CYP3A4.
	Fentanilo	Mayor riesgo de depresión respiratoria.
Mirtazapina ¹²	Dextrometorfano Linezolid	Síndrome Serotoninérgico.
Duloxetina	Linezolid ATC Ciprofloxacino	Ciprofloxacino es un inhibidor potente de CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de duloxetina y el riesgo de toxicidad.
IECA	Diuréticos ahorradores de potasio	Hiperpotasemia
Bosentan ¹³	Glibenclamida	
Lapatinib	Repaglinida ¹⁴	Efecto inhibidor del CYP2C8. Evitar asociación.

- **Ceftriaxona iv – Calcio iv:** La Agencia Canadiense de Salud y la FDA han alertado del riesgo de la asociación de ceftriaxona IV y soluciones de calcio IV. Se han descrito varios casos de reacciones fatales, con precipitación del complejo ceftriaxona-calcio en los pulmones y riñones, en neonatos y niños, incluso si se administraban por distintas líneas de infusión y en distintos tiempos.

¹¹ <http://www.medinteract.net/>

¹² Ficha técnica Zyvoxid®.

¹³ Ficha técnica Tracleer®.

¹⁴ Ficha técnica Tyverb®.

2. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ENFERMEDAD.

MEDICAMENTO	ENFERMEDAD	OBSERVACIONES
Beta-bloqueante no selectivo	EPOC	Aumento de riesgo de broncoespasmo
Beta-bloqueante	DM y episodios frecuentes de hipoglucemia (≤ 1 episodio al mes)	Riesgo de enmascarar síntomas hipoglucémicos
Verapamilo/Diltiazem	Insuficiencia Cardíaca NYHA III ó IV	
ATC	Demencia	Riesgo empeoramiento del deterioro cognitivo
	Anomalia conductora cardíaca	Efectos pro-arrítmicos
ATC, Ipratropio nebulizado o antimuscarínicos	Glaucoma	Pueden agravar el glaucoma
Fenotiazidas	Epilepsia	Puede reducir el umbral convulsivo
ISRS	Antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa	Hiponatremia no iatrogénica con niveles < 130 mmol/L en los últimos 2 meses
Proclorperazina o metoclopramida	Parkinsonismo	Riesgo de exacerbación del parkinsonismo
Anticoagulantes orales	Pacientes hipotiroideos en tratamiento con levotiroxina	Necesitarán una reducción de la dosis de anticoagulante

3. RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS:

1. Ficha técnica del medicamento.
2. Stockley. Interacciones farmacológicas. 1ª Ed española. 2007.
3. Interacciones medicamentosas. Ed actualizada 2012. P.R. Vademécum.
4. <http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest>
5. http://www.drugs.com/drug_interactions.html
6. www.interaccionesvih.com

VALORACIÓN NUTRICIONAL

1. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS Y CÁLCULO DE NECESIDADES

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

1. Unidades de energía

Las calorías liberadas en la combustión completa de un gramo de un nutriente en el interior de un calorímetro, constituyen su Valor Energético. Se admite que:

- **Glúcidos:** proporcionan 4 Kcal/g
- **Proteínas:** proporcionan 4 Kcal/g
- **Lípidos:** proporcionan 9 Kcal/g

La mayor parte de la energía que necesitamos es aportada por los glúcidos, aunque las grasas proporcionan más Kcal/g. Las proteínas pueden utilizarse también como fuente energética mediante su conversión en glucosa mediante la neoglucogénesis.

2. Cociente respiratorio

Es la relación existente entre el anhídrido carbónico producido y el oxígeno consumido en la combustión de un gramo de un determinado nutriente. El cociente respiratorio de los glúcidos es de 1, el de los lípidos de 0,7 y el de las proteínas de 0,8.

3. Gasto energético global

Es la suma de los gastos energéticos de los diversos procesos que realiza el organismo:

- a. Gasto Energético Basal (GMB): Cantidad de energía que es necesario consumir para el mantenimiento de la vida y de las funciones fisiológicas del individuo en situación de reposo. El GMB en los humanos está íntimamente relacionado con la masa magra corporal, la edad, sexo y temperatura.
- b. Actividad física: La energía que se necesita depende de la intensidad del trabajo que se realiza, oscilando desde las 3 Kcal/minuto del trabajo ligero a las más de 10 kcal/minuto que puede requerir un trabajo muy pesado. En general se obtiene multiplicando el G.B. x 1,3-1,6 según el nivel de actividad.

- c. Termogénesis Inducida por la Dieta: Los alimentos, en las transformaciones que sufren hasta incorporarse al organismo, consumen energía, que se ha valorado en un 10% de la que aportan, aunque existe una gran variabilidad individual.

4. Cálculo de los requerimientos energéticos

En la práctica, en ausencia de la utilización rutinaria de calorimetría, podemos utilizar ecuaciones como la de *Harris y Benedict* (sólo se puede utilizar en personas sanas y en reposo), según la cual el GMB se calcula:

<p>Hombre: $66,4 + (13,75 \times \text{Peso en kg}) + (5 \times \text{Altura en cm}) - (6,76 \times \text{Edad en años})$ Mujer: $655,1 + (9,56 \times \text{Peso en kg}) + (1,85 \times \text{Altura en cm}) - (4,68 \times \text{Edad en años})$</p>

En la actualidad para el cálculo de requerimientos calóricos se multiplica el resultado del Harris-Benedict por un factor de 1,2- 1,5 incluso en los casos de politraumatismo o TCE.

Existe una fórmula rápida de cálculo aproximativo:

Hombre: 1 kcal / hora / kg de peso o peso en Kg x 24.

Mujer: 0,9 kcal / hora / kg de Peso o (peso en Kg x 24) x 0.9

Long propuso correcciones a la misma para calcular el Gasto Energético Global (GEG) de sujetos sometidos a diversas situaciones clínicas:

<p>GEG = GER (H-B) x Factor de Actividad x Factor de Agresión</p>
--

FACTOR DE ACTIVIDAD	FACTOR DE AGRESIÓN
Reposo en cama.....1,0	Cirugía programada.....1,2
Movimiento en la cama.....1,2	Traumatismos.....1,35
Deambular.....1,3	Sepsis.....1,6
	Quemados.....2,1

En pacientes con fiebre ($T^a > 37,5^{\circ}\text{C}$), se sumará 0,13 por cada grado al factor de actividad. En la práctica sólo se suma una vez independientemente de la temperatura, siempre teniendo en cuenta la diuresis y el aporte previo de líquidos al paciente.

En el primer día de ingreso, y para evitar el síndrome de realimentación, el factor de actividad que se usa es 1, ya que la fórmula de Long sobrestima los requerimientos calóricos de los pacientes.

REQUERIMIENTOS PROTÉICOS

El estrés metabólico y la enfermedad, incrementan las necesidades de aporte protéico. Así, las recomendaciones estándares en los pacientes hospitalizados y se sitúan en torno a **1 – 2 g de proteína/kg/día (15 - 22 % del total de las calorías a aportar)**.

Equivalencia gramos de proteína y Nitrógeno: 6.25 g proteína = 1g N2.

Tabla 9: Requerimientos protéicos en función del grado de estrés y la patología.

GRADO ESTRÉS	EJEMPLOS	PROTEÍNA (g/Kg/día)
0	ACVA EPOC IAM	1-1,1
1	Cirugía programada Infección leve/moderada Enfermedad Inflamatoria intestinal Enfermedad hepática SIDA Pacientes de edad avanzada (>70años) IRC en HD	1,1-1,3
2	Neoplasias Pancreatitis aguda Insuficiencia renal Cirugía urgente Fístulas digestivas IRC en diálisis peritoneal	1,3-1,5
3	Sepsis Politraumatismos Quemados	>1,5

En pacientes sometidos a nutrición artificial se ha puesto de manifiesto que si el nivel de estrés es muy elevado, el incremento en la cantidad de nitrógeno administrada no logra positivizar el balance nitrogenado. Debemos establecer con mucha cautela los niveles máximos de aporte protéico y puede resultar de mucha importancia la calidad de la fuente protéica administrada y especialmente la utilización de formulaciones con alto contenido en aminoácidos ramificados.

REQUERIMIENTOS HIDRATOS DE CARBONO

4 – 5g /kg y día (50-60 % del total de las calorías a aportar):

- 70% HC Complejos y Fibra.
- 30% HC Simples.

Críticos	No sobrepasar 4g/kg/día
-----------------	-------------------------

REQUERIMIENTOS LIPÍDICOS

30-35% del total de las calorías a aportar.

- Ác.linoleico (ω -6) y ác.alfa linolénico (ω -3): Esenciales:
 - Ac.linoleico: 2-7g/día.
 - Ac.linolénico: 0,8-1,1 g/día.
- } Con una relación ω -6: ω -3 de 4 -10:1

REQUERIMIENTOS DE AGUA Y ELECTROLITOS

Como regla general se puede decir que se requiere **1 ml de agua por cada kcal de la alimentación** (ó 30-40ml/kg de peso/día). En el sujeto enfermo es necesario realizar un cuidadoso balance hídrico prestando especial atención a las pérdidas extraordinarias (diarrea, drenajes, hipertermia...) e insensibles (sudor, lágrimas...). En pacientes con insuficiencia renal o cardíaca debemos ser muy cuidadosos en el aporte de fluidos. En pacientes con fiebre ($T^a > 37,5$ °C), se añaden 400-500 ml de agua por grado, a los requerimientos calculados. Los aportes de electrólitos estarán en dependencia de sus pérdidas y de su nivel en plasma.

Es probable que existan alteraciones del equilibrio ácido/base al alterar los niveles de aporte de electrólitos. La sustitución del cloruro o bicarbonato por acetato es de mucha utilidad.

Tabla 10: Requerimiento de electrolitos.

ELEC-TROLITO	NIVEL PLASMÁTICO NORMAL	APORTE
Sodio	140 mEq/l	1-2 mEq/kg/día En caso de hiponatremia; $mEq\ de\ Na\ necesario = (140 - Na\ plasmático) \times 0,2 \times Peso\ en\ kg$
Cloro	100 mEq/l	Para la reposición de déficits utilizaremos la fórmula anterior.
Potasio	3,5-5 mEq/l	1-2 mEq/kg/día En general se acepta que son precisos entre 80-100 mEq para elevar 1 punto la cifra de potasio en sangre. En condiciones normales y sin déficits previos se considera que 50 – 60 mEq/día son suficientes.
Calcio		10 – 15 mEq / día Se considera que son el resultado de multiplicar las necesidades calóricas totales por 0,002. Para calcular el calcio, se recomienda utilizar la fórmula del calcio real (corregido por el contenido en proteínas): $Ca_{real} = Ca_p - (prot * 0.676) + 4.87$
Magnesio		8 – 20 mEq / día
Fosfato		20 – 40 mmol / día

* 1 mg de Na = 23 mEq

REQUERIMIENTOS DE VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

1. VITAMINAS:

Las recomendaciones de vitaminas para alimentación oral no son útiles en N.P. puesto que se evita el proceso absortivo. Se han establecido unas recomendaciones para el mantenimiento de los requerimientos de vitaminas por vía parenteral (AMA). Existiendo en el mercado diferentes complejos multivitamínicos que siguen estas recomendaciones (Cernevit®).

Estas pautas no son suficientes si previamente existe algún déficit o las necesidades de alguna vitamina están aumentadas y en ese caso debemos recurrir a suplementar con preparados individuales de dichas vitaminas. La vitamina K, es la única que no se aporta en la mayoría de los preparados multivitamínicos por lo que debe administrarse de forma individualizada en función del tiempo de Protombina.

2. OLIGOELEMENTOS:

Al igual que para las vitaminas, existen soluciones de oligoelementos (Addamel®) capaces de cubrir los requerimientos calculados por vía parenteral. La mayoría de ellos incluyen: zinc (en forma de sulfato), cobre (sulfato), cromo (cloruro) y manganeso (sal sódica). En los últimos años se ha prestado mayor interés al selenio, que se incluye en los preparados disponibles.

Los pacientes con incremento de requerimientos o pérdidas excesivas de Zinc deben recibir una mayor dosis, cifrada en 5-10 mg/día en pacientes con estrés o drenaje de heridas y que debe elevarse hasta 12-17 mg/da si existen pérdidas de líquido intestinal por diarreas o fístula digestiva.

Los aportes de hierro son raramente necesarios. Cuando son precisos deben utilizarse con mucha precaución.

Es posible la administración conjunta de vitaminas y oligoelementos en la misma bolsa, siempre que el periodo antes de su infusión no sobrepase las 48-72 h.

2. **NUTRICION PARENTERAL (NP).**

CONCEPTO.

Es el aporte de nutrientes al organismo por vía venosa, entrando por tanto directamente al torrente circulatorio, obviando el proceso digestivo y el filtro hepático. Por este motivo los nutrientes a infundir deben cumplir unas características muy especiales.

INDICACIONES DE LA NP.

Así pues la NP está indicada en pacientes cuyo tracto gastrointestinal no es utilizable por un periodo de tiempo superior a 5-7 días o cuando el tubo digestivo es utilizable pero se desea mantener en reposo por razones terapéuticas:

1. Incapacidad de utilizar el tubo digestivo:
 - a) Cirugía: Resección intestinal o cirugía digestiva mayor
 - b) Íleo intestinal.
 - c) Síndromes obstructivos.
 - d) Trauma abdominal.
 - e) Malabsorción severa.
 - f) Intolerancia a la Nutrición Enteral (NE).
 - g) Quimio y radioterapia (*)
 - h) Malformaciones congénitas.

2. Necesidad de reposo del tubo digestivo:
 - a) Fístula enterocutánea (*)
 - b) Enfermedad inflamatoria intestinal descompensada.
 - c) Diarreas incoercibles.
 - d) Pancreatitis aguda grave.

(*) En estas situaciones podría también indicarse NE.

3. Necesidades nutricionales aumentadas:
 - a) Grandes quemados.
 - b) Politraumatismos y Traumatismo craneoencefálico.
 - c) Sepsis.
 - d) Fracaso renal y hepático.

VÍAS DE ACCESO EN NUTRICIÓN PARENTERAL

La elección entre una vía central o periférica, dependerá de la duración prevista, los accesos venosos disponibles y la experiencia de cada centro.

Cuando la osmolaridad de la mezcla es superior a los 700-900 mOsmL., habrá que infundir la misma en una vía central.

RETIRADA DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La retirada de la NPT puede estar motivada por diversas causas:

- ✓ Fallecimiento del paciente o situación terminal.
- ✓ Estado crítico que recomiende su suspensión.
- ✓ Complicaciones graves mal toleradas.
- ✓ Mejoría del estado del paciente con tolerancia digestiva.

Idealmente el paso de la NPT a dieta oral debería realizarse de forma paulatina iniciando previamente la NE si fuera necesario. Nunca debe realizarse bruscamente por el peligro de hipoglucemia de rebote y podemos seguir una pauta de reducción progresiva en 48h. En caso de retirada obligada de forma brusca se infundirá Glucosa al 10% al mismo ritmo de infusión.

PROTOCOLOS ESTANDARIZADOS DE NPT PARA ADULTOS.

Tabla 11: Protocolos para NP del HGUCR.

	E1	E1<V	E2	E2<V	E3	E3<V	IH	ID 1000 ml	ID 1600 ml	IR1	IR2	PERIFERICA	NUTRIFLEX®	
N (g)	12,3	12,3	14	14	16,5	16,5	12,9	8,3	8,3	4,2	8,3	8,3	10	
Lípidos (g)	50	50	60	60	70	70	50	20	20	-	50	50	50	
HC (g)	150	150	200	200	250	250	200	125	150	300	200	150	180	
Volumen (ml)	2.350	1.850	2.400	1.900	2.450	1.950	1.850	955	1.600	1.255	1.255	2.850	1.250	
Osm (mOsm/l)	842	1070	1.024	1.294	1.197	1.506	1.269	1.323	875	1.538	1.383	635	1.545	
ELECTROLITOS	Na	85	85	85	85	85	85	85	0	0	0	0	85	67
	K	60	60	60	60	60	60	60	0	0	0	0	60	47
	Ca	15	15	15	15	15	15	15	0	0	0	0	15	5,3
	Mg	15	15	15	15	15	15	15	0	0	0	0	15	5,3
	P	15	15	15	15	15	15	15	1,5	1,5	0	3,75	15	20
UI Heparina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2500	-	
Hidrocortisona (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-	
Vitaminas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	
Oligoelementos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	

3. NUTRICIÓN ENTERAL.

CONCEPTO.

Es la técnica de soporte nutricional por la cual se introducen los nutrientes directamente al aparato digestivo, cuando éste es anatómica y funcionalmente útil, pero existe alguna dificultad para la normal ingestión de alimentos por boca.

INDICACIONES.

La NE está indicada en todas aquellas situaciones patológicas en las que exista imposibilidad para satisfacer las necesidades nutricionales mediante una dieta oral normal. Es muy importante conocer cual es la situación de la enfermedad de base ya que en la mayoría de los casos, ella misma o los tratamiento requeridos son los que limitan esa mínima funcionalidad digestiva imprescindible para el uso de la NE.

Las indicaciones de la nutrición enteral se clasifican en tres grupos según la integridad anatómica y funcional del aparato digestivo:

1. Aparato digestivo anatómica y funcionalmente intacto:

- a. *Alteraciones mecánicas de la deglución:*
 - Lesiones traumáticas de cabeza y cuello.
 - Tumores de cabeza y cuello.
 - Cirugía máxilofacial y otorringolaringológica.
 - Estenosis parciales del esófago.
 - Secuelas mecánicas de radioterapia.
- b. *Alteraciones neuromotoras de la deglución:*
 - Accidentes cerebro-vasculares.
 - Tumores cerebrales.
 - Traumatismos y cirugía cráneo-encefálica en fase de secuelas.
 - Alteración de la conciencia de cualquier origen.
 - Enfermedades desmielinizantes, degenerativas o neuromusculares.
 - Trastornos del sistema nervioso autónomo.
- c. *Procesos patológicos específicos con ingesta imposible o insuficiente:*
 - Quemados.
 - Sepsis.
 - Politraumatizados sin lesiones digestivas.
 - Anorexias/caquexias y SIDA.
 - Encefalopatía hepática.
 - Insuficiencia renal.
 - Cirugía no digestiva o preparación para cirugía.
 - Cáncer extradigestivo.
 - Enfermos con ventilación mecánica.
 - Hiperemesis gravídica.

2. Aparato digestivo anatómicamente alterado y funcionalmente intacto:

- Resecciones parciales de intestino.
- Síndrome de intestino corto.
- Algunas fístulas de intestino delgado.
- Postoperatorio de cirugía digestiva alta: esófago, estómago, páncreas.

3. Aparato digestivo anatómicamente intacto y funcionalmente alterado:

- Síndromes de malabsorción.
- Pancreatitis aguda grave.
- Enfermedad inflamatoria intestinal grave o recidivante.
- Fístulas externas biliares o pancreáticas.
- Quimioterapia.
- Enteritis actínica.

CONTRAINDICACIONES.

1. Contraindicaciones absolutas:

- a) Obstrucción completa del intestino delgado o grueso. En obstrucción del aparato digestivo alto (esófago o estómago), el soporte nutricional podrá ser enteral mediante sonda por ostomía distal a la obstrucción.
- b) Íleo paralítico. Sin una motilidad intestinal adecuada, existe riesgo de aspiración de la nutrición enteral y de crecimiento bacteriano. Es preferible la NP hasta que se recupere la motilidad, aunque existe una buena respuesta a nutrición en yeyuno asociada a procinéticos.
- c) Perforación gastrointestinal con peritonitis difusa.
- d) Malabsorción grave. Incapacidad total para absorber nutrientes.
- e) Vómitos incoercibles.
- f) Hemorragia digestiva aguda grave activa.
- g) Isquemia gastrointestinal no quirúrgica y en la fase de shock séptico, hipovolémico o cardiogénico hasta su estabilización hemodinámica y recuperación de la perfusión mesentérica, ya que el aporte de nutrientes se ha asociado con enteritis necrotizante, perforación y muerte.

2. **Contraindicaciones relativas:**

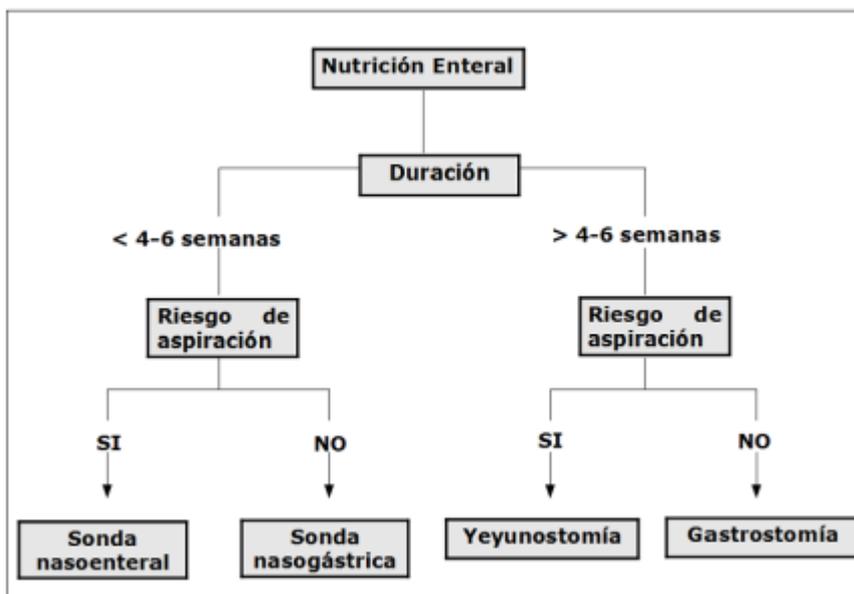
- a) Fístulas entéricas de débito alto.
- b) Enteritis aguda grave por radiación o bien por infección.
- c) Enfermedad inflamatoria intestinal grave activa, en donde previamente ha fracasado la nutrición enteral y/o en caso de cirugía.
- d) Pancreatitis aguda grave necrotizante en donde, por cualquier motivo, no se consigue administrar una nutrición yeyunal o administrada ésta existe intolerancia, o en caso de cirugía.
- e) Diarrea cuantiosa persistente a pesar de aplicar las medidas adecuadas.

VÍAS DE ACCESO

La administración de la nutrición enteral por vía oral exige tener un tracto digestivo funcional y un nivel de conciencia adecuado con una función deglutoria conservada. Por esto, todos los pacientes que presenten deterioro del nivel de conciencia o algún grado de disfagia serán candidatos a la utilización de otros accesos digestivos (gástrico, duodenal o yeyunal).

La duración previsible del soporte nutricional y el riesgo de broncoaspiración son los factores más importantes que condicionan el tipo de sonda.

Figura 2: Algoritmo de selección de las vías de acceso para la NE.



MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA NE

a) Discontinua: requiere tracto digestivo sano y tiempo de vaciado gástrico normal. Puede administrarse mediante **bolus** con jeringa (200-400 ml en 20-30 min) en intervalos de 4-6 horas o a través de goteo por **gravedad** (500 ml en 30-90 min) simulando los horarios de ingesta.

b) Continua: idónea en pacientes con mal control metabólico, alteración de los procesos de digestión y absorción, y en caso de infusión en yeyuno mediante goteo por gravedad o bombas de infusión (velocidad constante durante 16-24 h). La administración con bomba de infusión es la técnica mejor tolerada. Se recomienda en:

1. Volúmenes a infundir superiores a 3.000 ml.
2. Infusión postpilórica de nutrientes (sondas nasointerólicas y yeyunostomias)

TIPOS DE DIETAS EN NUTRICION ENTERAL. ELECCIÓN DE PREPARADOS

1. Criterio principal: Complejidad de las proteínas.
 - a. Proteínas enteras: **Fórmulas poliméricas.**
 - b. Péptidos pequeños: **Fórmulas peptídicas**
 - c. Aminoácidos libres: **Fórmulas oligoméricas**
2. Criterio secundario: Cantidad de proteínas.
 - a. Menos del 18% de Kcal: **Normoprotéicas.**
 - b. Más del 18% de Kcal: **Hiperprotéicas.**
3. Criterios accesorios:
 - a. Densidad calórica:
 - i. Menos o igual a 1 Kcal/ml: **Normocalórica**
 - ii. Menos de 1 Kcal/ml (0,5-0,75 Kcal/ml): **Hipocalóricas**
 - iii. Más de 1 Kcal/ml (1,5-2 Kcal/ml): **Hipercalóricas**
 - b. Fibra: **Con fibra / Sin fibra.**
 - c. Osmolaridad:

La osmolaridad de una fórmula determina parcialmente la velocidad de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la secreción de agua intestinal.

 - i. Fórmula isoosmolar: < de 350 mOsm/kg. Son las mejor toleradas
 - ii. Fórmula de osmolaridad moderada: 350- 550 mOsm/kg.
 - iii. Fórmula hiperosmolar: >550 mOsm/kg

Dieta estándar (polimérica, normocalórica y normoproteica): Indicada para la mayoría de los pacientes.

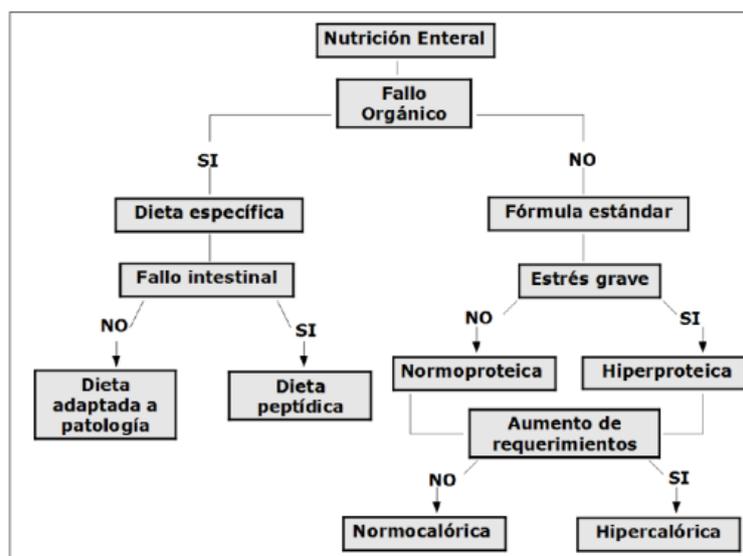
Fibra: El aporte es beneficioso y muy necesario en caso de NE de larga duración.

Dieta hiperproteica: Indicada en pacientes con requerimientos proteicos elevados (pacientes críticos, cirugía mayor, enfermos oncológicos) ó con grandes pérdidas proteicas (grandes quemados, fistulas entéricas, úlceras por presión).

Dieta hipercalórica: En pacientes con elevadas demandas energéticas y no tolera volúmenes elevados. Su uso implica en ocasiones peligro de deshidratación en pacientes que no reciben suficientes líquidos, por lo que el balance hídrico debe ser monitorizado cuidadosamente.

Dietas oligoméricas: Pacientes con una capacidad digestiva y absorción intestinal muy reducida o cuando las poliméricas no son bien toleradas. En pacientes con fallo intestinal y en general en infusiones en intestino delgado o pancreatitis.

Figura 3: Algoritmo de selección de NE.



COMPLICACIONES DE LA NE

1. **Mecánicas** (relacionadas con el sondaje u ostomias)
2. **Infeciosas** (limpieza y mantenimiento inadecuado de las sondas, broncoaspiración)
3. **Gastrointestinales:** Son las más frecuentes pudiendo afectar a un 30-50% de los pacientes. Las principales alteraciones gastrointestinales son:
 - Náuseas, vómitos y regurgitación.
 - Aumento del residuo gástrico: Volumen gástrico residual > 200 ml. Su principal causa es la gastroparesia y su elevada incidencia se explica

por el gran número de factores que interfieren en la velocidad del vaciamiento gástrico. Para su control se emplean; *procinéticos* como primera elección (metoclopramida, cisaprida, domperidona o eritromicina), y *vías de acceso transpilóricas* (en pacientes con aumento del residuo gástrico persistente y no controlado con procinéticos).

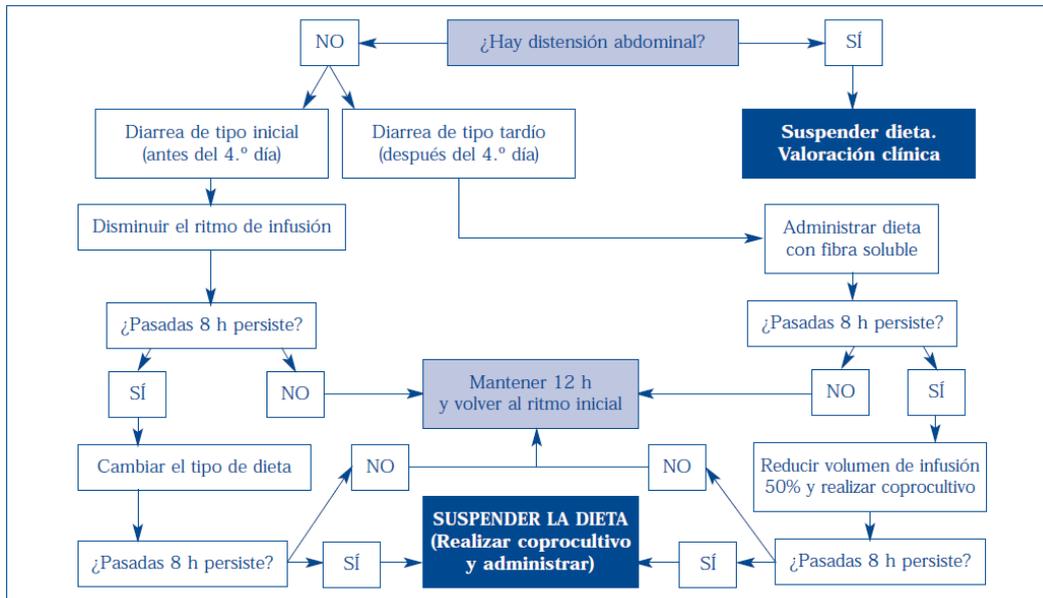
- Estreñimiento.
- Diarrea: Si el número de deposiciones es ≥ 5 en 24 h o si presenta dos deposiciones de volumen estimado >1.000 ml/deposición en 24h.
- Distensión abdominal: Refleja un desequilibrio entre el aporte de nutrientes y la capacidad funcional del sistema digestivo. Obliga a la suspensión de la dieta y a la valoración del paciente.

Tabla 12: Principales factores causantes de diarrea en pacientes con NE relacionados con fármacos y técnicas de administración.

FACTOR	EJEMPLOS
Técnica de administración	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión en bolo. - Infusión rápida transpilórica. - Infusión de dietas con baja temperatura.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos. - Agentes hiperosmolares (jarabes, soluciones con sorbitol, antiácidos...). - Laxantes. - Procinéticos. - Antiarrítmicos (quinidina) - Digoxina. - Simpaticomiméticos. - Antihipertensivos. - Citotóxicos/inmunomoduladores. - AINEs. - Broncodilatadores. - Antagonistas H2.

Considerar la propia dieta enteral como responsable de la diarrea debería ser un diagnóstico de exclusión y aceptarse sólo en caso de ausencia de otros factores conocidos que la produzcan. Antes de proceder a la suspensión completa de la dieta es aconsejable observar el efecto de pasos intermedios como el cambio de dieta, la disminución del ritmo de infusión o el cambio a una vía de acceso transpilórica.

Figura 4: Algoritmo de actuación en la diarrea.



4. Metabólicas

- Alteraciones electrolíticas
- Alteraciones oligoelementos: Zn
- Deshidratación / Sobrehidratación
- Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono: Hiperglucemia/hipoglucemia. La hipoglucemia suele ocurrir por la interrupción brusca o el enlentecimiento de la nutrición, sobre todo en pacientes que se encuentran bajo tratamiento insulínico.

RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES QUE RECIBEN NE

1. NORMAS GENERALES

- Nunca se debe añadir la medicación directamente a la fórmula enteral, ni tampoco administrar la nutrición y los medicamentos al mismo tiempo.
- Lavar la sonda antes y después de la administración de cada fármaco.
- Administrar cada medicación por separado dejando para el final las soluciones más viscosas.

- Los medicamentos deben administrarse 1 h o 2 h después del bolo de nutrición. En el caso de que la nutrición se administre de forma continua, deberá interrumpirse durante 30 minutos, aunque existen algunos fármacos en los que se recomienda interrumpir la nutrición enteral 1 hora antes y 2 horas después de su administración:

Tabla 13: Medicamentos en los que se recomienda interrumpir la NE 1h antes y 2 h después de su administración.

Acetilcisteína	Cloxacilina	Hidralazina	Metoclopramida
Almagato	Cotrimoxazol	Hierro sulfato	Penicilamina
Bicarbonato sódico	Didanosina	Indinavir	Rifampicina
Calcio gluconato	Doxiciclina	Levomepromazina	Teofilina
Cefixima	Eritromicina	Levotiroxina	Tetraciclina
Ciprofloxacino	Fenitoína	Megestrol	Zidovudina
Clorpromacina	Haloperidol	Metildopa	

- *Ubicación de la sonda:* Los medicamentos que solamente son solubles en medio ácido o requieren de un pH ácido para su absorción (ej. ketoconazol, itraconazol, tetraciclina), pueden ser ineficaces cuando se administran a través de una sonda colocada en intestino delgado. Los medicamentos cuyo lugar de absorción se encuentra en los tramos superiores del tracto gastrointestinal no se absorben, y por consiguiente carecen de efecto terapéutico, cuando se administran en yeyuno (ciprofloxacino, fenitoína, ketoconazol...)
- Las fórmulas que contienen proteínas enteras, particularmente caseína y caseinatos, tienen mayor predisposición a coagular y ocluir las sondas, impidiendo el correcto tránsito de la nutrición enteral y de los medicamentos.
- De primera elección, deben utilizarse las formas farmacéuticas líquidas orales y deben diluirse en 10-20 ml de agua. Las formulaciones cuya osmolaridad (>1000mOsm/Kg) sea elevada o que tengan alto contenido en sorbitol (> 7,5 g/día) pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales (náuseas y diarreas). Para evitar complicaciones se debe diluir la solución en una cantidad de agua mayor.
- Monitorizar los niveles plasmáticos de los medicamentos de estrecho margen terapéutico. La interacción entre fenitoína y la nutrición enteral ha sido ampliamente estudiada (disminuye significativamente la biodisponibilidad de fenitoína).

4. PARÁMETROS ANALÍTICOS¹⁵

- Albúmina y proteínas totales.
- Prealbúmina y transferrina; son indicadores más precoces de depleción nutricional.
- Linfocitos; < 1000 cel/mm³ junto con la valoración del grado de desnutrición.
- Índice de riesgo nutricional: >97 buen estado nutricional; <83,5 desnutrición severa

$$(1,5 \times \text{seralbúmina en g/l}) + 0.4 \times (\text{peso actual/peso usual}) \times 100$$

- Índice pronóstico nutricional; Predice la morbilidad y mortalidad postoperatoria en pacientes quirúrgicos. < 40% indican bajo riesgo; > 50%, alto riesgo.

$$\text{PNI}\% = 158 - 16,6 (\text{Albúmina (g/dl)}) - 0,78 (\text{pliegue del tríceps (mm)}) - 0,20 (\text{Transferrina (mg/dl)}) - 5,8 (\text{test cutáneos}).$$

El grado de malnutrición se puede clasificar según los valores de los siguientes parámetros:

Marcador	Grado de malnutrición		
	Leve	Moderada	Severa
% peso ideal	80-90	70-79	<69
% peso habitual	85-95	75-84	<75
IMC	17-18,4	16-16,9	<16
% pérdida peso reciente	5-10	10-20	>20
Circunferencia muscular brazo (percentil)	10-15	5-10	<5
Pliegue tricéptico (percentil)	10-15	5-10	<5
Albúmina (g/dL)	3-3,5	2,5-2,9	<2,5
Prealbúmina (mg/dL)	12-15	7-11	<7
Limfocitos (mm ³)	1200-1600	800-1200	<800
Pruebas cutáneas	Reactividad	+/-	Anergia
% índice creatinina/altura	80-90	60-80	<60

5. RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Vademécum de Nutrición Artificial. C. Vázquez y M.A. Santos-Ruiz. 7ª Ed.
2. "Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención" Izco N y col. Farmacia Hospitalaria. Vol.25.N.º1, pp.13-24, 2001
3. Conceptos prácticos en nutrición enteral y parenteral. M. Planas. Ed. Mayo
4. Nutrición artificial. Curso de Formación Continuada en farmacoterapia de la SEFH. Modulo IV. Ed. Arán 2007.

¹⁵ Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral. Documento 2-A-EP-1998.

5. G. Piñeiro Corrales, R.Olivera Fernández, C. Guindel Jiménez. “Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda”. Nutr Hosp. 2006;21(Supl. 4):1-218.
6. Curso de nutrición enteral y nutrición parenteral. Aula Media formación. 1ª Ed. Autores: Rosa Mª Romero Jiménez, Mª Ines Yeste Gómez. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
7. Nutrición Enteral. Fernández-Bobadilla B. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Martínez Valdivieso L. FIR 3.er año. Servicio de Farmacia. Hospital General de Ciudad Real “*Boletín Farmacoterapeutico de Castilla La Mancha*. Año 2006 Vol VII, Nª1”.
http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/VI_I_01_NutricionEnteral.pdf

ATENCIÓN FARMACÉUTICA A GRUPOS DE PACIENTES DE ESPECIAL SEGUIMIENTO.

1. AF PACIENTES CON ALTO ÍNDICE DE COMPLEJIDAD.

En este punto distribuiremos y desarrollaremos la atención farmacéutica en los los distintos grupos de pacientes en base a las recomendaciones propuestas en la reunión “Mid Year” de 2011.

Son pacientes con alto índice de complejidad:

- Ingresado en Urgencias
- Con tratamiento anticoagulante
- En Unidad de Cuidados Intensivos
- Trasplantado
- En tratamiento con antibióticos
- Oncológico

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ANTICOAGULADO.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El paciente anticoagulado es un paciente que, por sus características presenta un riesgo tromboembólico elevado, y por lo tanto, requiere que se retarde la coagulabilidad de su sangre de forma controlada. El tratamiento anticoagulante es una indicación frecuente en clínica, tanto en el área médica como en la quirúrgica y la duración del mismo depende de la patología:

1. Tromboembolismo pulmonar (TEP) y Trombosis venosa profunda (TVP) (Profilaxis primaria).

El TEP y la TVP son dos presentaciones clínicas del tromboembolismo venoso. En la mayoría de los casos, el TEP es una consecuencia de la TVP. Es una urgencia cardiovascular potencialmente reversible pero que pone en riesgo la vida del paciente. El tratamiento inicial se dirige principalmente a restablecer el flujo por las arterias pulmonares ocluidas o prevenir recurrencias precoces potencialmente mortales¹⁶.

- El INR debe mantenerse entre 2-3 excepto en pacientes con síndrome antifosfolípido que debe mantenerse entre 2,5-3,5. La duración del tratamiento es variable¹⁷.

2. Fibrilación auricular.

La fibrilación auricular (FA) se define como un ritmo auricular rápido (400-700 lpm), desordenado y desincronizado, incapaz de producir contracciones auriculares efectivas. Puede derivar en dos tipos de complicaciones: la pérdida de la contracción auricular que puede desencadenar en una insuficiencia cardíaca y la pérdida de la actividad mecánica auricular que favorece el desarrollo de trombos intracavitarios, los cuales pueden embolizar por el sistema arterial sistémico. Estos hechos son los que determinan los objetivos terapéuticos: la restauración del ritmo sinusal, el control de la frecuencia cardíaca y la profilaxis del embolismo sistémico¹⁸.

- El INR debe mantenerse entre 2-3 y la duración del tratamiento suele ser indefinida¹⁷.

¹⁶ Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Adam Torbicki et al. Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1330.e1-1330.e52 www.revvespcardiol.org

¹⁷ Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. "Anticoagulación oral". An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 377-384.

¹⁸ "Anticoagulación en la fibrilación auricular". S. Díaz Sánchez www.jano.es Febrero 2010

3. Otras: Otras indicaciones menos frecuentes son:

- Valvulopatías (aórtica y mitral) y prótesis valvulares.
- Infarto de miocardio.
- Prevención secundaria de cardiopatía isquémica. Los ACO son la alternativa cuando los antiagregantes están contraindicados.
- Enfermedades de las cavidades cardíacas (miocardiopatías dilatadas).

En todas ellas se recomienda mantener el INR en 2-3 excepto en el caso de prótesis valvulares y en pacientes en los que persiste un embolismo sistémico pese al tratamiento con ACO en los que se recomienda un INR de 2,5-3,5¹⁷.

Tabla 14: Contraindicaciones del tratamiento con Anticoagulantes¹⁷

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al fármaco. • Hemorragia activa. • HTA grave (>180/100). • Retinopatía hemorrágica. • Aneurisma disecante. • Aneurisma intracerebral. • Hemorragia intracerebral previa. • Riesgo de hemorragia intracerebral por tumores o cirugía. • Incapacidad para cumplir tratamiento con ACO. • Imposibilidad de un control analítico adecuado del INR. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatía crónica y trastornos de la hemostasia. • Insuficiencia renal. • Retinopatía. • Úlcus activo. • Esteatorrea. • Alcoholismo. • Alteración del estado mental. • Tendencia al suicidio. • Gestación. • Pericarditis con derrame. • Cirugía reciente. • Uso diario de AINE's. • ≥ de 3 caídas el año previo.

FÁRMACOS A MONITORIZAR:

Tipos de medicamentos anticoagulantes:

- ➔ **Heparina no fraccionada (HNF):** Esta heparina se une a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos por lo que la respuesta anticoagulante en cada individuo es muy variable. Por ello es necesario un control analítico que generalmente se hace mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Se considera apropiada una prolongación del TTPa entre 1,5 y 2,5 veces respecto al valor control¹⁹.

¹⁹ HIRSH J., MD, FCCP. "Directrices para la terapia antitrombótica". En: Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thromboembolic Therapy: Evidence-Based Guidelines

→ **Heparina de bajo peso molecular (HBPM).** Tienen mayor biodisponibilidad y vida media y efecto anticoagulante más predecible que la HNF, por lo que se pueden administrar vía subcutánea cada 12-24 horas y no se necesita control analítico, salvo en pacientes con insuficiencia renal o con peso muy alejado del valor promedio, en cuyo caso se deberían monitorizar los niveles de anti-Xa. Es muy importante tener en cuenta que se eliminan vía renal, por lo que su vida media aumenta en pacientes con insuficiencia renal¹⁹.

Ambos tipos de heparinas actúan como inhibidores indirectos de la trombina gracias a su capacidad de potenciar la acción de la antitrombina III, que se halla en el plasma e inhibe la actividad de los factores de coagulación activados, incluyendo trombina (factor IIa) y factor activado Xa.

Tabla 15: Equivalencias entre las diferentes HBPM²⁰.

Profilaxis bajo riesgo

- Bemiparina 2.500 UI/24 h = Dalteparina 2.500 UI/24 h = Enoxaparina 20 mg/24 h = Nadroparina 2.850 UI-0,3 ml/24 h = Tinzaparina 3.500 UI/24 h.

Profilaxis alto riesgo

- Bemiparina 3.500 UI/24 h = Dalteparina 2.500 UI antes de la intervención y 12 h post-intervención, seguir con 5.000 UI/24 h = Enoxaparina 40 mg/24 h = Nadroparina.
- <70 kg 2.850 UI - 0,3 ml/24 h los tres primeros días, a partir del cuarto día 3.800 UI-0,4 ml/24 h.
- >70 kg 3.800 UI - 0,4 ml los tres primeros días, a partir del cuarto día 5.700 UI-0,6 ml = Tinzaparina (60-90 kg) 4.500 UI/24 h, <60 kg y >90 kg 50 UI/kg/24 h.

Tratamiento trombosis venosa profunda

- Bemiparina <50 kg 5.000 UI/24 h, 50-70 kg 7.500 UI/24 h, >70 kg 10.000 UI/24 h, >100 kg 115 UI/kg/24 h = Dalteparina 100 UI/kg/12 h ó 200 UI/kg/24 h = Enoxaparina 1 mg/kg/12 h ó 1,5 mg/kg/24 h = Nadroparina 85,5 UI/kg/12 h = Tinzaparina 175 UI/kg/24 h.

→ **Anticoagulantes orales.** Antagonistas de la vitamina K. Inhibien el sistema enzimático encargado de la conversión a la forma activa de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S. La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (**acenocumarol y warfarina**) presenta limitaciones tales como variabilidad en la respuesta, necesidad de controles frecuentes y tener numerosas interacciones con otros medicamentos¹⁷.

²⁰ Guía Intercambio terapéutico. Hospital General de Ciudad Real. Marzo 2008.

En los últimos años se están desarrollando nuevos anticoagulantes con mecanismos de acción más específicos, más eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, menores efectos secundarios y que puedan ser administrados por vía oral. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del FIIa o trombina (**dabigatrán**) o del FXa (**Rivaroxabán y Apixabán**).

TRATAMIENTO¹⁶

1. Soporte hemodinámico y respiratorio. Necesario en pacientes con sospecha de TEP o con TEP confirmado que se presentan con shock o hipotensión.
2. Fibrinólisis: su uso está justificado en función del riesgo de TEP: es el tratamiento de primera elección en pacientes con TEP de alto riesgo que se presentan con shock cardiogénico o hipotensión arterial persistente. En pacientes de no alto riesgo no está recomendado, pero puede aplicarse en pacientes seleccionados con un TEP de riesgo intermedio y después de una consideración cuidadosa de los factores que aumentan el riesgo de hemorragias. El tratamiento trombolítico no debe utilizarse en pacientes con TEP de bajo riesgo.

Tabla 16: Regímenes trombolíticos aprobados en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar.

Estreptoquinasa	250.000 UI de dosis de carga durante 30 min, seguido de 100.000 UI/h durante 12-24 h Régimen acelerado: 1,5 millones UI durante 2 h
Uroquinasa	4.400 UI/kg de dosis de carga durante 10 min, seguido por 4.400 UI/kg/h durante 12-24 h Régimen acelerado: 3 millones UI durante 2 h
rtPA	100 mg durante 2 h o 0,6 mg/kg durante 15 min (dosis máxima, 50 mg)

rtPA: activador recombinante del plasminógeno tisular.

3. Anticoagulación:

Tabla 17: Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular.

ANTICOAGULANTE	INDICACIÓN	POSOLÓGIA HABITUAL	DOSIS HABITUALES Y MONITORIZACIÓN												
Anticoagulación inicial: La anticoagulación rápida sólo se consigue con anticoagulantes parenterales. Teniendo en cuenta la elevada tasa de mortalidad en los pacientes no tratados, el tratamiento anticoagulante en pacientes con sospecha de TEP mientras se espera la confirmación diagnóstica definitiva.															
Heparina no fraccionada (HNF)	Prevención y tratamiento del TVP	Vía IV Iniciar con un bolo de 80 U/kg, seguido por una infusión a un ritmo de 18 U/kg/h	Las dosis consecutivas deberán ajustarse en función del TTPA (este debe medirse 4-6 h después de la inyección del bolo inicial y luego 3 h después de cada ajuste de dosis o una vez al día cuando se haya alcanzado el objetivo terapéutico) ¹⁶ . <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo de activación parcial de tromboplastina</th> <th>Cambio de dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 35 s (< 1,2 veces el control)</td> <td>Bolo de 80 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 4 U/kg/h</td> </tr> <tr> <td>35-45 s (1,2-1,5 veces el control)</td> <td>Bolo de 40 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 2 U/kg/h</td> </tr> <tr> <td>46-70 s (1,5-2,3 veces el control)</td> <td>Sin cambio</td> </tr> <tr> <td>71-90 s (2,3-3 veces el control)</td> <td>Disminuya el ritmo de infusión en 2 U/kg/h</td> </tr> <tr> <td>> 90 s (> 3 veces el control)</td> <td>Parar la infusión durante 1 hora; después disminuya el ritmo de infusión en 3 U/kg/h</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo de activación parcial de tromboplastina	Cambio de dosis	< 35 s (< 1,2 veces el control)	Bolo de 80 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 4 U/kg/h	35-45 s (1,2-1,5 veces el control)	Bolo de 40 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 2 U/kg/h	46-70 s (1,5-2,3 veces el control)	Sin cambio	71-90 s (2,3-3 veces el control)	Disminuya el ritmo de infusión en 2 U/kg/h	> 90 s (> 3 veces el control)	Parar la infusión durante 1 hora; después disminuya el ritmo de infusión en 3 U/kg/h
Tiempo de activación parcial de tromboplastina	Cambio de dosis														
< 35 s (< 1,2 veces el control)	Bolo de 80 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 4 U/kg/h														
35-45 s (1,2-1,5 veces el control)	Bolo de 40 U/kg; aumente el ritmo de infusión en 2 U/kg/h														
46-70 s (1,5-2,3 veces el control)	Sin cambio														
71-90 s (2,3-3 veces el control)	Disminuya el ritmo de infusión en 2 U/kg/h														
> 90 s (> 3 veces el control)	Parar la infusión durante 1 hora; después disminuya el ritmo de infusión en 3 U/kg/h														
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Prevención y tratamiento del TVP	Vía SC Posología según principio activo.	De elección en pacientes con CICr<30 ml/min En ocasiones, se usan en el TEP otras HBPM, aprobadas para el tratamiento de la TVP ¹⁶ .												
El tratamiento con anticoagulantes parenterales suele seguirse de la administración oral de antagonistas de la vitamina K. Las heparinas de bajo peso molecular puede ser una alternativa eficaz y segura en los pacientes con cáncer. Los antagonistas de la vitamina K deben administrarse a dosis ajustadas para mantener INR en 2,5 (2-3).															
Acenocumarol	TVP y TEP FA Valvulopatía Infarto de miocardio Stent	Variable	Ajuste de dosis en función de la DTS (dosis total semanal). Variaciones de dosis según INR ²¹ : <ul style="list-style-type: none"> • INR 1.1-1.4: aumentar la DTS un 10-20% (aprox. 2 mg/sem) y control a la semana • INR 1.5-1.9: aumentar la DTS un 5-10% (aprox. 1mg/sem) y control en 2 semanas • INR 3.1-3.9: disminuir la dosis un 5-10% (aprox. 1mg/sem) y control en 2 semanas • INR 4.0-5.0: no tomar la dosis el primer día y reducir la DTS un 10-20% (aprox. 2 mg/sem) y control en una semana • INR >5, suspender Sintrom ese día, y realizar el control al día siguiente. Administrar vitamina K oral. 												
Dabigatrán ²²	Prevención del TEV en cirugía reemplazo de cadera o rodilla.	220 mg/día 150 mg /12h para FANV	Reducir dosis a 150 mg/día en: ≥75 años, IR (CICr:30-50 ml/min) o tratamiento concomitante con Verapamilo, amiodarona o quinidina. En FANV reducir dosis a 220 mg/día si: ≥ 79 años, IR (CICr<49 ml/min) o tratamiento concomitante con Verapamilo. No se recomienda su uso en IH												
Rivaroxabán ²³	Prevención del ictus y embolia sistémica en FA no valvular (FANV)	10 mg/día 20 mg/día para FANV	Contraindicado en IR grave (CLCr<15 ml/min). Contraindicado en IH o pacientes con Child-Pugh B o C En FANV reducir dosis a 15 mg si: IR grave o moderada (CICr<49 ml/min).												
Apixabán ²⁴	Prevención del ictus y embolia sistémica en FA no valvular (FANV)	2,5 mg /12 h 5 mg/12h para FANV	Contraindicado en IH o pacientes con Child-Pugh B o C En FANV reducir dosis a 2,5 mg/12h si se cumplen al menos dos de las siguientes características: ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl												

²¹ Brigden ML. Oral anticoagulant therapy: practical aspects of management. Postgrad Med 1996; 99: 81-102.

²² Ficha técnica de Dabigatrán.

²³ Ficha técnica Rivaroxaban.

²⁴ Ficha técnica Apixabán.

EFFECTOS ADVERSOS A TENER EN CUENTA

- Hemorragia²⁵:** Es la principal complicación de la terapia anticoagulante, incluso con el INR en rango. El riesgo de sangrado es mayor durante los primeros meses de tratamiento²⁶. La incidencia aumenta con¹⁷: INR>4, Patologías asociadas (HTA, IR, enfermedad cerebrovascular, etc.), edad del paciente (mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años), asociación de determinados medicamentos (AAS, AINES).

Tabla 18: Tratamiento de la hemorragia por ACO.

INR	TRATAMIENTO
Superior a rango terapéutico pero <5	Suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando esté en rango.
5-9	Si no hay sangrado significativo igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1-2,5 mg vía oral).
9-20	Suspender anticoagulante, administrar 3 - 5 mg de vitamina K vía oral. Monitorizar INR y ajustar dosis.
>20 con sangrado severo	Suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg en infusión iv lenta, suplementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K / 12 horas4.

2. Trombocitopenia inducida por heparina²⁷. Ésta es una complicación potencialmente grave causada por la inmunoglobulina G dirigida contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario. Suele aparecer 5-14 días después de la exposición a la heparina.

Tratamiento:

- Interrupción de la heparina.
- Administración de anticoagulante alternativo (lepirudina: monitorizar si creatinina sérica >1,6 mg/dl) si aún es necesario hasta que el recuento plaquetario vuelva a > 100.000/ μ l.

²⁵ Ansell J, and cols. Managing oral anticoagulant therapy. CHEST 2001; 119: 22S-38S.

²⁶ Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. CHEST 2001; 119: 108S-121S

²⁷ "Trombocitopenia inducida por heparina" Ignacio Cruz-González, María Sánchez-Ledesmaa, Pedro L. Sánchezb e Ik-Kyung Janga. Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1071-82

Tabla 19: Fármacos para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina.

Fármaco	Dosis	Aclaramiento	Monitorización	Comentario
Inhibidores directos de la trombina				
Lepirudina	Bolo 0,4 mg/kg; perfusión 0,15 mg/kg/h (reducir en insuficiencia renal)	Renal	TTPA (ajustar a 1,5-2,5)	No usar en insuficiencia renal aguda. Algunos autores recomiendan dosis inicial a 0,1 mg/kg/h ^{31,32} y 0,05-0,075 mg/kg/h ³⁴
Argatroban	2 µg/kg/min (máximo 10 µg/kg/min). ACTP: 25 µg/kg/min (bolo 350 µg/kg)	Hepática	TTPA (ajustar a 1,5-3). En ACTP, ajustar ACT a 300-450 s	Se puede usar en repetidas ocasiones. Ensayado en combinación con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa
Bivalirudina	ACTP: bolo 0,75 mg/kg; infusión 1,75 mg/kg/h. Tras procedimiento, infusión a 1,75 mg/kg/h durante 4 h o 0,2 mg/kg/h 20 h	Enzimática (80%) y renal (20%)	ACT, TTPA	Experiencia en ACTP
Heparinoides				
Danaparolide	Bolo 2.250 U; infusión 400 U/h durante 4 h, 300 U/h 4 h y 150-200 U/h 5 días	Renal	No es necesario. Factor Xa 0,5-0,8 U/ml	
Fondaparinux	2,5 mg/24 h subcutáneo	Renal	No es necesario. Factor Xa 0,5-0,8 U/ml	Escasa experiencia en TIH

ACT: tiempo de coagulación activado; ACTP: angioplastia coronaria; TTPA: tromboelastina parcial activada.

- 3. Osteoporosis:** puede asociarse con administración de HNF durante más de un mes. Menos frecuente con HBPM.

SITUACIONES ESPECIALES

1. Gestación¹⁶. En mujeres gestantes con sospecha clínica de TEP el tratamiento se basa fundamentalmente en la heparina, ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular, ninguna de las cuales atraviesa la placenta o aparece en la leche materna en cantidad significativa. El fondaparinux no debe utilizarse en la gestación porque no hay datos disponibles sobre su uso en este contexto. Los antagonistas de la vitamina K atraviesan la placenta y se asocian a una embriopatía bien definida durante el primer trimestre. El tratamiento anticoagulante debe administrarse durante al menos 3 meses después del parto.

2. Lactancia¹⁶. No está contraindicada durante el tratamiento anticoagulante aunque se aconseja realizar profilaxis al lactante con 1 mg de vitamina K oral a la semana.

3. Procedimientos odontológicos: solo se suspende el tratamiento anticoagulante si el paciente presenta alto riesgo de hemorragia.

4. Cirugía. El riesgo de tromboembolismo venoso después de la cirugía es mayor durante las primeras 2 semanas tras la intervención, pero sigue siendo elevado durante 2-3 meses. La profilaxis antitrombótica reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso perioperatorio. Ver [atención farmacéutica en el paciente quirúrgico](#).

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR:

- Recuento hematológico
- Aclaramiento de creatinina
- TTPA
- INR

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Tabla de HBPM del Hospital
2. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 19 de diciembre de 2012.
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PACIENTE TRASPLANTADO:

OBJETIVOS DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

Cuando se inicia la inmunosupresión en un paciente trasplantado los objetivos generales son:

1. Prevención del rechazo agudo precoz: mediante **Terapia de inducción**, la cual abarca el periodo pre y postrasplante inmediato, .se requieren concentraciones sanguíneas elevadas de inmunosupresores.
2. Prevención de su aparición durante un periodo largo de tiempo (rechazo crónico), mediante **Terapia de mantenimiento**, se tiende a disminuir la dosis de inmunosupresores a lo mínimo necesario, para obtener una dosis eficaz minimizando la aparición de efectos adversos.
3. **Tratamiento del rechazo agudo y crónico**, modificación del tratamiento inmunosupresor para conseguir niveles altos de inmunosupresión, y lograr con éxito la resolución del episodio de rechazo.

TIPOS DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES.

La evidencia clínica ha llevado a optimizar la **terapia inmunosupresora**, combinando los distintos agentes inmunosupresores entre sí, lo que supone una reducción de dosis de cada uno de ellos, debido al efecto aditivo o sinérgico de sus diferentes mecanismos de acción. Entre las combinaciones clásicas más habituales, nos podemos encontrar con:

1. **Doble terapia**: asociación de un inhibidor de la calcineurina con corticoides.
2. **Triple terapia**, si a lo anterior se asocia un antimetabolito o bien un inhibidor de la proteína mTOR.
3. **Cuádruple terapia**, si en la inducción inicial se añadió un anticuerpo.

La clasificación de los inmunosupresores se realiza en función de su naturaleza y de sus mecanismos de acción (Tabla 20 y 21)

En la Tabla 22 se recogen las indicaciones aprobadas en España de los distintos inmunosupresores.

Tabla 20: Inmunosupresores químicos.

TIPO	FÁRMACO
Inh calcineurina	Ciclosporina
	Tacrólimus
Inh proteína mTOR	Sirólimus
	Everólimus
Corticoides	Metilprednisolona / Prednisona
Antiproliferativos (inhibidores de la síntesis de purinas)	Azatioprina
	Micofenolato de mofetilo / de sodio

Tabla 21: Inmunosupresores biológicos

TIPO	FÁRMACO
Policlonales	Inmunoglobulina equina antitimocitos humanos
Monoclonales	Basiliximab (Ac anti Receptor de IL2)
	Daclizumab (Ac anti Receptor de IL2)
	Muromonab (Ac anti CD3)

Tabla 22: Indicaciones de los inmunosupresores

INMUNOSUPRESOR	TIPO DE TRASPLANTE
Corticoides	Todos.
Ciclosporina	Todos.
Tacrólimus	Profilaxis de rechazo: Renal, hepático y cardíaco. Tratamiento de rechazo de aloinjertos resistentes.
Sirólimus	Renal.
Everólimus (Certican®)	Renal y cardíaco.
Micofenolato de mofetilo	Renal, hepático y cardíaco.
Micofenolato sódico	Renal.

Efectos secundarios de los inmunosupresores

Se debe vigilar la toxicidad de los fármacos inmunosupresores y sus efectos secundarios graves como infecciones y neoplasias. De la variabilidad individual de respuesta a estos fármacos, depende la frecuencia y gravedad de los efectos adversos a la terapia inmunosupresora. En la siguiente tabla destacamos lo efectos adversos más comunes:

RA MUY FRECUENTES/ FRECUENTES	CSA	TACROLIMUS	EVEROLIMUS	SIROLIMUS	ACIDO MICOFENÓLICO	AZATIOPRINA
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia Hiperuricemia Hipercalcemia Hipomagnesemia	Hiperlipidemia Hiperuricemia Hiperglucemia Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia Hipo-Hiperpotasemia Hiponatremia	Hiperlipidemia Hiperglucemia	Hiperlipidemia Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipopotasemia	Hiperlipidemia Hiperuricemia Hiperglucemia Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia Hipo-Hiperpotasemia Hiponatremia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas Parestesias	Mareo Cefaleas Parestesias		Cefaleas	Mareo Cefaleas Parestesias	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipertensión Trombosis venosa	Hipertensión Trombosis venosa	Hipertensión Trombosis venosa	Hipo-Hiper tensión	
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal diarrea náuseas Hiperplasia gingival	dolor abdominal diarrea náuseas	dolor abdominal diarrea náuseas pancreatitis estomatitis	dolor abdominal diarrea estreñimiento pancreatitis estomatitis	dolor abdominal diarrea náuseas Estomatitis estreñimiento	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Función hepática anormal	Función hepática anormal	Función hepática anormal	Función hepática anormal	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hipertricosis	Alopecia Prurito, acné, Rash Sudoración	Edema angioneurótico ^b Acné	Acné	Acné Alopecia	
Trastornos sistema musculoesquelético	Calambres Mialgias	Calambres Mialgias	Mialgias	Artralgias	Artralgias	
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal	Disfunción renal	Proteinuria ^c Necrosis tubular ^c Pielonefritis	proteinuria	Disfunción renal	
Trastornos generales	Fatiga	Astenia Aumento de pesos Aumento temperatura corporal Casos de rechazo	Edema	Edema Pirexia		

RA MUY FRECUENTES/ FRECUENTES	CSA	TACROLIMUS	EVEROLIMUS	SIROLIMUS	ACIDO MICOFENÓLICO	AZATIOPRINA
		al cambiar formulaciones de liberación inmediata por liberación sostenida				
Trastornos de la sangre	Anemia trombocitopenia	Anemia Leucopenia Trombocitopenia	Anemia Leucopenia Trombocitopenia	Anemia Leucopenia Trmbocitopenia	Anemia Leucopenia Trombocitopeni	Leucopenia Trombocitopenia ^d
Trastornos cardiacos		Taquicardia Hipertrofia ventricular	Derrame pericárdico	Taquicardia Derrame pericárdico	Taquicardia	
Trastornos oculares		Fotofobia Visión borrosa				
Trastornos del oído		Acúfenos				
Trastornos respiratorios		Disnea Resfriado	Derrame pleural	Derrame pleural Epistaxis	Derrame pleural Disnea	
Trastornos psiquiatricos		Insomnio Ansiedad depresión			Insomnio Ansiedad depresión	
Trastornos del aparato reproductor			Disfunción erectil	Quistes ováricos Trastornos mestruales		

a. Tacrolimus puede ser preferido en adolescentes ya que produce menos alteraciones cosméticas (hirsutismo e hiperplasia gingival) que la ciclosporina

b. Predominantemente en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la ECA.

c. En trasplante renal, mayoritariamente durante los 30 primeros días después de la intervención quirúrgica del trasplante

d. Dosis dependiente. Es rara la aparición de aplasia medular que es reversible al suspender el fármaco

TERAPIA ASOCIADA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR: TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS.

Las enfermedades infecciosas son la principal causa de morbi-mortalidad en este tipo de pacientes, siendo la inmunosupresión inducida por los fármacos la principal causa de su aparición.

Infecciones virales.

- Entre las infecciones virales que afectan al paciente trasplantado, el citomegalovirus (CMV) es el patógeno más importante, relacionándose con acciones a nivel de infección del injerto, aparición de síndromes virales agudos, rechazo del injerto, leucopenia, trombocitopenia, etc.

Una vez se ha infectado el paciente, el virus permanecerá latente hasta que se den las condiciones óptimas para su activación (tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios, inflamación, infecciones sistémicas, inmunosupresión, etc.). Los anticuerpos antilinfocitarios facilitarán la reactivación del virus latente y el resto de inmunosupresores promoverán la persistencia de la infección al favorecer el estado de inmunosupresión.

- Otras infecciones víricas asociadas al trasplante de órganos son las producidas por el virus de Epstein-Barr (EBV), cuya infección va ligada a la aparición de enfermedades linfoproliferativas en las etapas postrasplante.
- Las infecciones debidas a virus productores de hepatitis (**VHB y VHC** especialmente) son importantes ya que, en muchos casos, son responsables del trasplante de órganos (trasplante hepático). El peligro en estos pacientes está en poder controlar la reactivación de la enfermedad. Para ello será importante vigilar la profilaxis, cuando sea factible (Inmunoglobulina antihepatitis B, lamivudina) y controlar el grado de inmunosupresión.

Infecciones fúngicas.

Tienen también gran importancia, destacando especialmente las generadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*. La aparición de este tipo de infecciones viene asociada a la preexistencia de infecciones por CMV o herpesvirus, disfunción del injerto, retrasplante, diálisis o peritonitis bacteriana espontánea.

Como elementos a tener en cuenta en la coadministración con agentes inmunosupresores podríamos destacar la nefrotoxicidad, asociada a anfotericina B, o la inhibición que provocan sobre el metabolismo hepático mediado por citocromo P450 algunos antifúngicos, como el fluconazol o el voriconazol, lo cual supone un ajuste de la dosis de algunos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus,...).

Infecciones bacterianas.

Entre las más importantes nos encontramos con las debidas a *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes al igual que las producidas por bacilos gram negativos. Infecciones generadas por microorganismos como *L. monocytogenes* o *T. gondii* (esta última ligada especialmente al trasplante cardíaco en el caso de donante positivo con receptor negativo), quedan cubiertas con el tratamiento profiláctico con cotrimoxazol.

Tabla 23: Infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor.

TIPO DE INFECCIÓN	MICROORGANISMO	FÁRMACO ASOCIADO AL INMUNOSUPRESOR	OBSERVACIÓN
Víricas	CMV	Aciclovir ^a Ganciclovir(valganciclovir ^b) Foscarnet ^c	Nefrotoxicidad: interacción farmacodinámica con inhibidores de calcineurina
	EBV		Ligado a enfermedades linfoproliferativas
	VHC y VHB	Inmunoglobulina antihepatitis B Lamivudina	Profilaxis
Fúngicas	Candida	Anfotericina, Fluconazol	Protocolo “ <i>Esquema de tratamiento candidemia/candidiasis</i> ”
	Aspergillus	Caspofungina, voriconazol	Anfotericina: Nefrotoxicidad Azoles:Inhibición del CYP450
Bacterianas	SAMR		
	Bacilos Gram -		
	<i>L. monocytogenes</i>		Profilaxis cotrimoxazol
	<i>T. gondii</i>		

a Dosis medias y altas

b Vía oral

c En caso de resistencia

Principales complicaciones infecciosas en los diferentes tipos de trasplante.

La infección más frecuente en TOS (trasplante de órganos sólidos) es la bacteriana y está producida por bacilos gran negativos de origen entérico y gran positivos de origen cutáneo. Afectan a un 47, 54 y 30% de los trasplantes renales, hepáticos y cardiacos, respectivamente. Le siguen las víricas 30%(VHS, CMV), micóticas 15-20% (Candida) y protozoarias, 5-10% (toxoplasma).

Tabla 24: Complicaciones Infecciosas en función del tipo de trasplante.

TIPO TRASPLANTE	INFECCIÓN BACTERIANA	INFECCIÓN VÍRICA	INFECCIÓN FÚNGICA/OTRAS
Renal	Infección urinaria con elevado porcentaje de recidivas. se recomienda la profilaxis diaria durante los primeros 4 meses con cotrimoxazol. Infecciones asociadas a inmunosupresión celular: Listeria monocytogenes (meningitis), Cryptococcus, micobacterias	Entre 2 y 6 meses puede aparecer: CMV, VVZ, EBV, Papovirus (poliomavirus o virus BK, asociado a estenosis ureterales) y JC a leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Infecciones asociadas a inmunosupresión celular: Aspergillus, P. carinii, T. gondii y sobre todo Candida spp.
Hepático	Peritonitis (por enterococos, bacilos G- aerobios y anaerobios) y abscesos.	Del grupo herpes; CMV que se manifiesta como una hepatitis; virus EB.	Incidencia elevada de infección por Candida spp.
Cardíaco	En el primer mes pueden aparecer mediastinitis, suele ser causadas por <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> o <i>Mycoplasma hominis</i>	CMV, un 40-70% de pacientes desarrolla enfermedad sintomática caracterizada por neumonitis o síndrome constitucional. También pueden desarrollarse síndromes tardíos como enfermedad linfoproliferativa por EBV	<i>Aspergillus</i> En el segundo mes puede aparecer: Toxoplasmosis, especialmente es receptor seronegativo
Pulmonar	Bacilos G-(enterobacterias y <i>Ps. aeruginosa</i>). Se encuentran implicados en la aparición de traqueobronquitis o neumonía (hasta 60% de los pacientes). <i>P. carinii</i> .	Herpesvirus: CMV en más del 75% de los pacientes trasplantados	Infección fúngica invasiva por <i>Aspergillus</i>
Córnea	Bacilos gran positivos (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp) <i>Pseudomonas</i> spp	Herpes simple	Candida spp
TPH	Fase III tardía (>100 días): bacterias encapsuladas (<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>)	Fase I pretrasplante: reactivación de VHS. Fase II postrasplante (30-100 días) Los herpesvirus son los patógenos críticos, especialmente CMV, que puede causar neumonía, hepatitis y colitis, al tiempo que puede favorecer la superinfección por patógenos oportunistas, sobre todo en paciente con EICH activo. Fase III tardía (>100 días): riesgos de infección por CMV, VZV, enfermedad linfoproliferativa relacionada con EBV, virus respiratorios adquiridos en la comunidad	Fase I pretrasplante: los patógenos prevalentes incluyen Candida spp y tras una neutropenia prolongada <i>Aspergillus</i> . Fase II postrasplante: <i>P. carinii</i> y <i>Aspergillus</i>

FÁRMACOS A MONITORIZAR:

Los intervalos que separan la toxicidad de estos fármacos, que puede afectar a la función del injerto y otros sistemas orgánicos, y el efecto inmunosupresor deseado son muy estrechos, por lo que la individualización del tratamiento mediante un ajuste y correcto manejo de las dosis necesarias es fundamental. La gran variabilidad farmacocinética de estos fármacos, hace imprescindible la determinación de sus concentraciones sanguíneas para el ajuste de dosis.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS.

Ciclosporina.

Al ser un fármaco que presenta recirculación enterohepática, no se establece una correlación aceptable entre la C_{min} y el valor de AUC, por lo que se monitoriza AUC₀₋₄ (área bajo la curva de las primeras cuatro horas post-dosis), o bien concentraciones puntuales como C₂.

1. AUC₀₋₄: 4.500 - 5.500 (ng•h)/ml entre los días 5-7 postrasplante, conllevan una disminución del rechazo agudo y de la toxicidad de ciclosporina. Se aconseja la realización un perfil farmacocinético mediante la valoración del AUC₀₋₄ en:
 - postoperatorio del trasplante hepático, la absorción gastrointestinal puede estar muy alterada por la existencia de edema intestinal, íleo o por el grado de flujo biliar.
 - subpoblaciones específicas (diabetes, fibrosis quística...), con absorción retardada.
2. C₂. (concentración obtenida a las 2 h postdosis matinal). Buena correlación con la C_{max} y AUC₀₋₄. Los intervalos terapéuticos para C₂, varían en función del tipo de trasplante, tiempo postrasplante, estado clínico del paciente y medicación concomitante (riesgo de múltiples interacciones).

Algunos pacientes absorben la ciclosporina de forma más tardía (“absorbedores lentos”). Esto se debe sospechar en los pacientes con valores de C₂ bajos a pesar de recibir dosis terapéuticas de ciclosporina. Pueden diferenciarse de los llamados “absorbedores pobres” obteniendo una concentración de ciclosporina a las seis horas después de la dosis (C₆), la cual será superior al C₂ en el primer grupo e inferior, también al C₂, en el segundo. La identificación de los absorbedores lentos es importante para disminuir el riesgo de toxicidad ligada a la inmunosupresión producida por la ciclosporina.

Se propone como terapia óptima para ciclosporina aquella que consigue alcanzar unas C2 de:

- Trasplante renal de aproximadamente 1.500 ng/ml y en hepático de 1.000 ng/ml, entre el día 5-7 postrasplante. Posteriormente las Cps disminuyen a partir del sexto mes, en trasplante renal hasta 1000 ng/ml y en trasplante hepático hasta 800 ng/ml.
- Trasplante cardíaco, los valores de C2 estarían más próximos a los del trasplante renal.
- En el trasplante pulmonar No existen unos niveles bien definidos de C2 en este tipo de trasplante, aunque los datos preliminares podrían apuntar a unos valores situados entre el trasplante renal y el cardíaco.

Tacrolimus.

Dada la buena correlación que se observa entre la C_{min} y el AUC, el ajuste posológico se realiza en función del valor de C_{min} correspondiente a la predosis matinal.

Ciertos factores como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento de la fracción libre del fármaco, o los aumentos del metabolismo inducidos por la coadministración de elevadas dosis de corticoides, pueden ser la causa del aumento del aclaramiento plasmático de tacrolimus en las primeras semanas postrasplante. Posteriormente se produce una disminución significativa del aclaramiento, debiéndose reducir la dosis progresivamente con el objeto de mantener las C_p del fármaco dentro del intervalo terapéutico establecido.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS: AZATIOPRINA.

La azatioprina es un profármaco que en el organismo se transforma en 6-mercaptopurina, la cual presenta un metabolismo complejo sometido a una gran variabilidad interindividual, se metaboliza por tres vías diferentes: vía xantinaoxidasa, vía tiopurinametiltransferasa (TPMT) y vía hipoxantina fosforribosil transferasa que junto a otras enzimas, la transforma en nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN), que son los responsables de sus efectos inmunosupresores y tóxicos.

La TPMT presenta polimorfismo genético lo que condiciona la variabilidad interindividual en el aclaramiento del fármaco, en pacientes con trasplante renal una baja actividad enzimática se asocia a mielotoxicidad y los que tienen una actividad elevada presentan un mayor riesgo de rechazo.

Ácido micofenólico.

La monitorización se puede realizar bien mediante el AUC o mediante la determinación de una concentración puntual como la C_{min} , aunque esta última no está bien correlacionada con el AUC, posiblemente por ser un fármaco que presenta circulación enterohepática.

- AUC es proporcional a la dosis, se ha establecido un intervalo terapéutico entre 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ que se corresponde con un menor índice de rechazo agudo y una eficacia del ácido micofenólico entre el 75 y el 90%.
- C_{min} , se ha establecido un intervalo terapéutico, en función de la técnica analítica utilizada, entre 1,3-3,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para HPL y entre 2-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para EMIT.

Actualmente coexisten dos formulaciones orales:

- Micofenolato de mofetilo, profármaco cuya absorción es rápida y completa que es hidrolizado por esterasas intestinales dando lugar al ácido micofenólico.
- Sal sódica del ácido micofenólico con recubrimiento entérico que, según lo observado en ensayos clínicos, puede favorecer la protección gastrointestinal al ácido micofenólico.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del ácido micofenólico, ya que el valor del AUC no se modifica significativamente, aunque sí varía el perfil de absorción al obtenerse una C_{max} significativamente inferior (35%). Se recomienda dividir la dosis en dos tomas diarias, a fin de atenuar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, y además, en pacientes con un perfil de absorción rápido y por tanto con C_{max} elevadas ($>16 \mu\text{g}/\text{ml}$), es aconsejable repartir la dosis diaria en más de 2 tomas para atenuar estos picos de concentración y, por lo tanto, la toxicidad gastrointestinal.

Inhibidores de la proteína m-TOR.

Existe una buena correlación entre concentraciones y efecto, y entre el AUC y el C_{min} , por lo que los ajustes posológicos se basan en la concentración predosis. El intervalo terapéutico varía en función del régimen inmunosupresor (ciclosporina) y el tiempo postrasplante.

En caso de *administrarse conjuntamente con ciclosporina*, para everolimus se recomienda su administración conjunta mientras que para sirolimus se recomienda 4 h postadministración de ciclosporina, ya que ésta inhibe su metabolismo por lo que las concentraciones C_{min} y el valor de AUC aumentan de forma significativa. En

tratamientos prolongados con ambos fármacos, se debe reducir la dosis de ciclosporina, ya que el tratamiento crónico a dosis plenas de ciclosporina, disminuye su aclaramiento por lo que aumenta su efecto nefrotóxico.

En la Tabla 25 se resumen los intervalos terapéuticos habituales de los inmunosupresores, pero hay que tener en cuenta que en cada situación hay que valorar la terapia inmunosupresora concomitante, la situación fisiopatológica del paciente y la toxicidad asociada a los inmunosupresores.

Tabla 25: Intervalos terapéuticos de los inmunosupresores.

INTERVALOS TERAPÉUTICOS ORIENTATIVOS DE LOS DISTINTOS INMUNOSUPRESORES			
TIPO DE TRASPLANTE	INMUNOSUPRESOR	TERAPIA DE INDUCCIÓN	TERAPIA DE MANTENIMIENTO
TX. RENAL	CICLOSPORINA	250 – 375 ng/ml (C _{min})	200 - 350 ng/ml (C _{min})
		1360 - 2040 ng/ml (C ₂)	640 - 960 ng /ml (C ₂)
	TACROLIMUS	5 - 15 ng/ml	5 - 15 ng/ml
	SIROLIMUS	5 - 15 ng/ml (Con CsA)	15 - 24 ng/ml (Sin CsA)
	EVEROLIMUS	3 - 8 ng/ml	3 - 8 ng/ml
	AC. MICOFENÓLICO	2 - 5 µg/ml	2 - 5 µg/ml
TX. HEPÁTICO	CICLOSPORINA	250 - 350 ng/ml (C _{min})	100 - 200 ng/ml (C _{min})
		800 - 1200 ng/ml (C ₂)	480 - 720 ng/ml (C ₂)
	TACROLIMUS	5 - 15 ng/ml	5 - 15 ng/ml
	AC. MICOFENÓLICO	2 - 5 µg/ml	2 - 5 µg/ml
TX. CARDIACO	CICLOSPORINA	250 - 350 ng/ml (C _{min})	100 - 200 ng/ml (C _{min})
	TACROLIMUS	5 - 15 ng/ml	5 - 15 ng/ml
	EVEROLIMUS	3 - 8 ng/ml	3 - 8 ng/ml
	AC. MICOFENÓLICO	2 - 5 µg/ml	2 - 5 µg/ml
TX. PULMONAR	CICLOSPORINA	250 - 400 ng/ml (C _{min})	150 - 200 ng/ml (C _{min})
	TACROLIMUS	5 - 15 ng/ml	5 - 15 ng/ml

1.- Administración conjunta con alimentos. Este es un factor importante a tener en cuenta, ya que puede limitar la absorción de estos fármacos.

Como interacción destacable nos encontramos la que se origina con el zumo de pomelo al tratarse de un potente inductor del metabolismo dependiente del citocromo P450.

Tabla 26: Administración conjunta de los inmunosupresores con alimentos.

INMUNOSUPRESOR	ADMINISTRACIÓN RESPECTO ALIMENTOS	OBSERVACIONES
Ciclosporina (tragar las cápsulas enteras)	Con o sin	En el caso de que sea con alimentos, se ha de procurar que sean del mismo tipo y que la ingesta se produzca a la misma hora. <i>Cronobiología:</i> para la monitorización de la concentración matinal predosis C _{min} , si el paciente está tratado con diferentes dosis cada 12 h, es mejor administrar la más elevada por la mañana, para evitar el ritmo circadiano de metabolización, que en general es menor durante la noche.
Tacrolimus (contiene lactosa)	Ayunas(1 hora antes o 2 horas después de las comidas) Ingerir inmediatamente después de extraer las cápsulas del blister	<i>Cronobiología:</i> el ritmo circadiano es mayor durante la noche, es decir, para una misma dosis administrada, la biodisponibilidad del fármaco y el AUC obtenidos son inferiores para la dosis vespertina que la matutina, por lo que sería conveniente en este caso la administración de la dosis superior por la noche.
Azatioprina	Con alimentos	Para evitar los efectos adversos gastrointestinales
Micofenolato mofetilo	Ayunas(1 hora antes o 2 horas después de las comidas)	Para evitar disminución de la C _{max}
Micofenolato sódico	Con o sin	No triturar (cubierta entérica)
Everolimus (contiene lactosa)	Con o sin	
Sirolimus (comprimidos:contienen lactosa y sacarosa)	Con o sin	En el caso de que sea con alimentos, se ha de procurar que sean del mismo tipo y que la ingesta se produzca a la misma hora.
Corticoides	Con alimentos	Para evitar efectos adversos gastrointestinales

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR:

1.- Seguimiento de las principales funciones orgánicas y variables clínicas durante el tratamiento inmunosupresor:

- **Función renal:**

- La nefrotoxicidad, se asocia fundamentalmente a los *inhibidores de la calcineurina*.
 - La tendencia actual de la terapia inmunosupresora es la de suprimir o disminuir la dosis de estos fármacos, para así evitar o atenuar los efectos nefrotóxicos, mediante la terapia combinada con micofenolato, anticuerpos o inhibidores de la proteína mTOR (sirolimus y everolimus).

- La asociación a fármacos nefrotóxicos produce una interacción farmacodinámica (aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina, IECA, AINES, ciprofloxacino, cotrimoxazol, vancomicina,...)
- El tratamiento con anticalcineurínicos puede provocar en las primeras semanas de tratamiento una nefrotoxicidad aguda dosis dependiente por lo que en ocasiones, se prefiere disminuir la dosis del inmunosupresor para así evitar la nefrotoxicidad asociada que podría ocasionar la pérdida del injerto.
- En el caso de la nefrotoxicidad crónica tras el tratamiento continuado con anticalcineurínicos, no existe una recuperación de la función renal aún disminuyendo las dosis de estos inmunosupresores y esta nefrotoxicidad puede llevar a la retirada de ciclosporina o tacrolimus.
- La administración combinada de ciclosporina y sirolimus de forma continuada (más de tres meses) puede llevar a la aparición de nefrotoxicidad. Es por eso que se recomienda en primer lugar la asociación de ciclosporina, sirolimus y corticoides, pero pasado este periodo de tres meses se ha de intentar disminuir paulatinamente la dosis de ciclosporina hasta eliminarla de la combinación, si esto no fuera posible, habría que plantearse la utilización de otro inmunosupresor diferente a sirolimus.

▪ ***Función hepática:***

Debido a la eliminación fundamentalmente hepática que sufren los inmunosupresores, es necesario vigilar las variaciones de las enzimas hepáticas y de otros parámetros que son indicativos del grado de disfunción hepática. La mejor forma de ajuste de dosis es con la determinación de las concentraciones plasmáticas o sanguíneas.

▪ ***Alteraciones hematológicas:***

Especialmente con azatioprina, sobre todo al inicio del tratamiento. Se deben realizar recuentos hematológicos frecuentes. En caso de leucopenias o trombopenias severas será necesario reducir la dosis o incluso la retirada del medicamento.

▪ ***Hiperglucemia:***

- Fundamentalmente asociada a la terapia con corticoides. Importante es el seguimiento de la disminución paulatina de la dosis de corticoides.
- Mayor efecto diabético con tacrolimus que con la ciclosporina.

▪ **Perfil lipídico:**

- Asociado a los inhibidores de la acción de la proteína mTOR, sirolimus y everolimus, la importancia de esta reacción adversa es la asociación de hiperlipidemias con el aumento del riesgo cardiovascular.
- El tratamiento se basa en la utilización de fármacos hipolipemiantes

▪ **Síndrome de liberación de citokinas:**

Fundamentalmente con Muromonab-CD3. Aparece a los 30-60 minutos después de la administración y las manifestaciones clínicas más comunes pueden incluir: fiebre alta, escalofríos, dolor de cabeza, temblor, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, debilidad generalizada,..., aunque en ocasiones pueden aparecer reacciones adversas fatales como fallo cardíaco, edema pulmonar, etc.... En prevención, es importante la premedicación que incluiría tratamiento con corticoides y antihistamínicos.

3.- Actuación farmacéutica ante las interacciones farmacológicas.

- La adición o eliminación de un fármaco del cual se conoce su capacidad de modificar la farmacocinética, deberá ser vigilada estrechamente para anticiparse, mediante subidas, bajadas de dosis o retiradas de fármacos, a la posible modificación de las concentraciones sanguíneas de inmunosupresores.
- La alteración anormal de los niveles de inmunosupresores hace necesaria la revisión de la terapia concomitante para descartar una posible interacción.

Tabla 27: Efecto de distintos fármacos sobre los inmunosupresores.

FÁRMACO	INMUNOSUPRESOR	OBSERVACIÓN
AINES		↑nefrotoxicidad
Alopurinol	↑nivel CsA	
Amiodarona	↑nivel CsA	
Anti H2		↑nefrotoxicidad
Anticonceptivos orales	↑nivel CsA	
Bosentan	↓nivel CsA	
Carbamacepina	↓nivel tacrolimus, everolimus, CsA, sirolimus	
Colchicina	↑nivel CsA	
Colestiramina		Reduce eficacia micofenolato mofetilo
CsA	↑nivel tacrolimus ↑AUC, Cmax everolimus ↓exposición a micofenolato ↑absorción sirolimus	*Si se altera la dosis de CsA, puede ser necesario un ajuste de la dosis de everolimus. *Administrar Rapamune 4 horas después de la ciclosporina (microemulsión).
Diltiazem	sirolimus	Monitorizar niveles sirolimus

FARMACO	INMUNOSUPRESOR	OBSERVACIÓN
Fenitoina	↓ nivel tacrolimus, sirolimus	
Hierba San Juan	↓ nivel tacrolimus, everolimus, CsA, sirolimus	
Imatinib	↑ nivel CsA	
IECAs	Sirolimus	Edema angineurótico
Fibratos		↑ nefrotoxicidad CsA
Melfalán		↑ nefrotoxicidad
Metotrexato		↑ nefrotoxicidad
Metamizol	↓ nivel tacrolimus	
Metoclopramida	↑ nivel CsA	
Micofenolato		↑ AUC tacrolimus en trasplante hepático
Nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo	↑ nivel tacrolimus, everolimus	
Octeotrido	↓ nivel CsA	
Omeprazol; Lansoprazol	↑ nivel tacrolimus	
Sevalamer		Administrar micofenolato mofetilo 1 h antes o 3 horas después
Tacrolimus		↑ nefrotoxicidad
Ticlopidina	↓ nivel CsA	
Verapamilo	Sirolimus	Monitorizar niveles sirolimus
Zumo de pomelo	Everolimus ↑ nivel CsA ↑ nivel tacrolimus Sirolimus	Evitar

Tabla 28: Efecto de los inmunosupresores sobre distintos fármacos.

INMUNOSUPRESOR	FARMACO	EFEECTO
Tacrolimus	Anticonceptivos orales	↑ exposición hormonal
	ciclosporina	↓ aclaramiento (↑ nefrotoxicidad)
	Diuréticos ahorradores potasio	Hiperpotasemia
	Fenitoina	↑ nivel sanguíneo fenitoina
	Ibuprofeno	↑ nefrotoxicidad
Sirolimus	CsA	↑ nefrotoxicidad CsA
Everolimus	Globulina antitimocítica de conejo	↑ riesgo de infecciones graves
CsA	Colchicina	↓ aclaramiento (toxicidad por colchicina)
	Diclofenac	↑ nefrotoxicidad
	Digoxina	↓ aclaramiento (toxicidad por digoxina)
	Diuréticos ahorradores potasio	Hiperpotasemia
	Everolimus, Sirolimus	↑ Cr sérica de everolimus, sirolimus
	Fármacos con potasio	Hiperpotasemia
	IECA I, II	Hiperpotasemia
	lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, y raramente, fluvastatina	Toxicidad muscular por estatinas (reducir dosis de estatinas)
	Nifedipino	↑ hiperplasia gingival
Repaglinida	Hipoglucemia	

Tabla 29: Efecto de los antimicrobianos, antifúngicos y antivirales sobre los inmunosupresores

					Anti-microbiano	Inmunosupresor	Efecto	Grado del efecto	Recomendación
					Rifabutina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, micofenolato	↓ niveles de inmunosupresor	++	Monitorizar los niveles
					Aminoglicósidos	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ neurotoxicidad	+++	Evitar
					Glucopéptidos	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ neurotoxicidad	+ / ++	Monitorizar la función renal
<i>Principales interacciones farmacológicas con significación clínica entre antimicrobianos (excluidos los antirretrovirales) e inmunosupresores</i>									
Anti-microbiano	Inmunosupresor	Efecto	Grado del efecto	Recomendación	Linezolid	Micofenolato, azatioprina	↑ mielotoxicidad	++	Monitorizar leucocitos/plaquetas
Ofloxacino	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ niveles de inmunosupresor	++	Utilizar otra quinolona	Sulfamidas	Micofenolato, azatioprina	↑ mielotoxicidad	++	Monitorizar leucocitos/plaquetas
Ciprofloxacino	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+	Monitorizar los niveles	Metronidazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+	Monitorizar los niveles
Levofloxacino	Ciclosporina A	↑ niveles de inmunosupresor	±	Ninguna	Ketoconazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+++	Evitar
Moxifloxacino	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	Ninguno (pocos datos)	-	Ninguna	Voriconazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+++	Reducir la dosis de ciclosporina A a la mitad y de tacrolimus en 2/3
Eritromicina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+++	Evitar	Itraconazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	++	Monitorizar los niveles
Claritromicina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	++	Reducir la dosis a la mitad/monitorizar	Posaconazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	+++	Reducir la dosis de ciclosporina A a 1/4 y de tacrolimus a la mitad
Azitromicina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	±	Ninguna					
Rifampicina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, micofenolato	↓ niveles de inmunosupresor	+++	Evitar/monitorizar los niveles					

Anti-microbiano	Inmunosupresor	Efecto	Grado del efecto	Recomendación
Fluconazol	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	↑ niveles de inmunosupresor	++ (dependiente de la dosis)	Reducir la dosis de ciclosporina A y de tacrolimus a la mitad
Caspofungina	Ciclosporina A	Hepatotoxicidad	± (dudoso)	Monitorizar GOT, GPT
Micafungina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	Ninguno	-	Ninguna
Anidulafungina	Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus	Ninguno	-	Ninguna
Amfotericina B en formas liposomales	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ nefrotoxicidad	++	Monitorizar la función renal
Ganciclovir/valganciclovir	Micofenolato, azatioprina	↑ mielotoxicidad	++	Monitorizar los leucocitos
Foscarnet	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ nefrotoxicidad	+++	Monitorizar la función renal/iones
Cidofovir	Ciclosporina A, tacrolimus	↑ nefrotoxicidad	+++	Monitorizar la función renal/iones

±: efecto dudoso; -: interacción menor; ++: interacción moderada; +++: interacción grave; ↑: incrementa; ↓: reduce.

4.- Información al paciente.

- Una vez dado de alta el paciente tiene que ser informado de los hábitos alimenticios que ha de seguir, forma de administración de los fármacos y de cómo ha de actuar ante los posibles efectos adversos.
- Otro de los factores a tener en cuenta es el control de la adherencia al tratamiento a la que contribuyen diferentes factores entre los que podemos encontrar la aparición de efectos adversos, el gran volumen de medicamentos que vienen asociados a la terapia inmunosupresora, el coste de los inmunosupresores, etc... Todo ello hace que el apoyo familiar, la información y el seguimiento periódico del paciente sean las claves de una correcta adherencia al tratamiento.
- Dentro del seguimiento es importante hacer hincapié en el control de las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores, tanto en la periodicidad de las mismas como en los correctos horarios y condiciones de extracción, para lo cual es fundamental la información al paciente y a los profesionales sanitarios implicados.

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Curso de Formación continuada en farmacoterapia de SEFH Módulo III. Madrid: Arán ;2007.
2. Aguado JM, Almirante B, Fortum J. Protocolos clínicos SEIMC. Infecciones en el paciente trasplantado.
3. Lorenzo V, López-Gómez JM. Nefrología al día. Sociedad Española de nefrología. Disponible en <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=home>
4. Gurguía My Muñoz P. Infecciones en el trasplante cardíaco. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(9):587-98.
5. Poveda JL. Control del tratamiento con inmunosupresores utilizados en el trasplante de órganos. Formación continuada para farmacéuticos de hospital III. Libro 2. Barcelona: Fundación Promedic;2006.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE EN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO / ANTIFÚNGICO.

En las siguientes tablas resumimos los principales aspectos a tener en cuenta en la validación de tratamientos con los antibióticos y antifúngicos incluidos en nuestra Guía Farmacoterapéutica.

Tabla 30: Monitorización farmacoterapéutica de antibióticos incluidos en guía.

ANTIBIÓTICO	VÍA	DOSIS HABITUAL	AJUSTE IR	AJUSTE IH	OBSERVACIONES
Amikacina	IV, IM	7,5 mg/kg/12 h 15 mg/kg/24 h	Sí	Alcohólico cirrótico con ascitis según peso corporal.	
Amoxicilina	Oral	0,5-1 g/6-8 h	Sí	No	Dosis máx=4-5 g/día
Amoxicilina+Clavulanico	Oral	500-875 mg/6-8 h	Sí	No	Dosis máx= 12 g/día
Amoxicilina+Clavulanico	IV	1-2 g/6-8 h	Sí	No	Dosis máx= 12 g/día
Ampicilina	IV	1-2 g/6-8 h	Sí	No	Dosis máx= 12 g/día
Azitromicina	Oral, IV	500 mg/24 h	No	No	Duración de tratamiento 3-5 días, aunque puede prolongarse. En uretritis por C. trachomatis 1 g dosis única y en sífilis primaria 2 g dosis única.
Aztreonam	IV, IM	1-2 g/8-12 h	Sí	Precaución en cirrosis.	Uso en alérgicos a B-lactámicos
Bencilpenicilina	IM, IV	1-5 MUI/4-6 h	Sí	No	
Cefazolina	IV, IM	1-2 g/8 h	Sí	No	
Cefepima	IV	1-2 g/8-12 h	Sí	No	Dosis máx=6 g/día
Cefonicid	IV, IM	1-2 g/24 h	Sí	No	
Cefotaxima	IV, IM	1-2 g/6-8 h	Sí	No	Dosis máx=12 g/día (24 g/día en meningitis)
Cefoxitina	IV, IM	1-2 g/6-8 h	Sí	No	
Ceftazidima	IV, IM	1-2 g/8-12 h	Sí	No	
Ceftriaxona	IV, IM	1-2 g/12-24 h	Sí	Sólo si hay IR concomitante	
Cefuroxima	IV	0,75-1,5 g/8 h	Sí	No	
Cefuroxima-Axetilo	Oral	250-500 mg/12 h	No en las dosis usuales	No	
Ciprofloxacino	IV	200-400 mg/12 h	Sí	No	
Ciprofloxacino	Oral	250-750 mg/12 h	Sí	No	
Claritromicina	Oral	250-500 mg/12 h 1 g/24 h (liberación retardada)	Sí	No	
Claritromicina	IV	500 mg/12 h	Sí	No	
Clindamicina	Oral	150-450 mg/6-8 h	No	Sí Ajuste posológico.	

ANTIBIÓTICO	VÍA	DOSIS HABITUAL	AJUSTE IR	AJUSTE IH	OBSERVACIONES
Clindamicina	IV, IM	300-900 mg/6-8 h	No	Sí Ajuste posológico.	
Cloxacilina	Oral	0,5-1 g/6 h	No	No	
Cloxacilina	IV, IM	1-2 g/6 h	No	No	
Colistina	IV	2-3 MU/8 h	Sí	No	Vía inhalatoria 2 MU/8 h o 3 MU/12 h
Cotrimoxazol	Oral, IV, IM	800/160 mg/8-12 h	Sí	Precaución, riesgo de acumulación	Profilaxis de <i>P. Jirovecii</i> : 800/160 mg 3 veces/semana. Tratamiento <i>P. Jirovecii</i> : 20 mg/kg/día trimetoprim / 8-6h.
Daptomicina (1)	IV	6-10 mg/kg/día	Sí	Precaución en IH grave	En endocarditis la dosis puede llegar a 12 mg/kg/día.
Doxiciclina	IV, Oral	100 mg/12 h (1º día), luego 100-200 mg/24 horas o 50-100/12 h.	Precaución por riesgo de aumento de urea	Precaución. Riesgo de acumulación Ajuste posológico.	Dosis máx=300 mg/día
Eritromicina	Oral	250-500 mg/6 h 0,5-1 g/12 h	Sí (FG<10 ml/min)	Si. Ajuste posológico.	Uso como procinético en UCI y REA
Eritromicina	IV	0,5-1 g/6-8 h	Sí (FG<10 ml/min)	Si Ajuste posológico.	Uso como procinético en UCI y REA
Ertapenem	IV, IM	1 g/12-24 h	Sí	No	Carbapenem más activo frente a BLEE, pero no activo frente a <i>Pseudomonas spp</i>
Fosfomicina	IV	0,5-1 g/6 h	Sí	No	No se recomienda en monoterapia (se seleccionan resistencias), excepto en ITU
Fosfomicina trometanol	Oral	3 g/48-72 h	Sí	No	
Gentamicina	IV, IM	5-7 mg/kg/día en 1-2 dosis	Sí	En alcohólicos cirróticos con ascitis ajustar según peso corporal total	
Imipenem+ Cilastatina	IV	0,5-1 g/6-8 h	Sí	No	
Levofloxacinó	Oral, IV	500 mg/24 h	Sí	No	En neumonía (neumococo) puede administrarse 500 mg/12 h o 750 mg/24 h
Linezolid (2)	Oral, IV	600 mg/12 h	No	No	Inhibición de la MAO; evitar la ingesta simultánea de alimentos ricos en tiramina y tratamiento con adrenérgicos, serotoninérgicos o ISRS.
Meropenem (2)	IV	0,5-1 g/6-8 h	Sí	No	En infecciones graves 2 g/8 h
Metronidazol	Oral, IV	250-750 mg/8-12 h	Sí	Sí Ajuste posológico.	
Norfloxacinó	Oral	400 mg/12 h	Sí	No	No se recomienda para infecciones sistémicas
Piperacilina+ Tazobactam	IV	2-4 g/6-8 h	Sí	No	4 g/6 h en infecciones graves
Teicoplanina	IV, IM	6 mg / kg / 12h (400mg), 3 dosis, seguidos de 6 mg/kg/24h.	Sí	No	

ANTIBIÓTICO	VÍA	DOSIS HABITUAL	AJUSTE IR	AJUSTE IH	OBSERVACIONES
Tigeciclina (1)	IV	Dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12 h.	No	Si Ajuste posológico .	La mayor parte del fármaco se elimina por el hígado, es aconsejable evitar su empleo en caso de IH grave.
Tobramicina	IV, IM	5-7 mg/kg/día en 1-2 dosis	Sí	Sólo en alcohólicos cirróticos con ascitis hay que ajustar según peso corporal total	
Vancomicina	IV	15-20 mg/kg/8-12 h	Sí	No	Por vía oral (<i>C. Dificile</i>) 125-500mg/6 h

- (1) Fármacos con restricciones especiales en el hospital.
 (2) No incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Valorad inicio de tratamiento.

Tabla 31: Monitorización farmacoterapéutica de antibióticos incluidos en guía.

ANTIBIÓTICO	VÍA	DOSIS HABITUAL	AJUSTE IR	AJUSTE IH	OBSERVACIONES
Anidulafungina	IV	D _i 200 mg/24h (perfusión 3 horas) D _m 100 mg/24h.	No	No	Continuar 14 días después del último cultivo positivo (máximo 35 días) ²⁸ .
Anfotericina B liposomal	IV	1-3 mg/Kg/24h ²⁹ (D _{max} 5 mg/Kg/24h ³⁰)	No	No	
Caspofungina	IV	D _i 70 mg/24h D _m 50mg/24h (70mg si peso > 80kg).	No	Si Ajuste posológico .	En pediatría 50 mg/m ²
Ketoconazol	Oral/ intravaginal	200-400mg/24h oral 400mg/24h intravag	No	No	Interacción con antiácidos (administrar 2 h después de ketoconazol).
Fluconazol	IV/oral	50-800 mg/24h (biodisponibilidad 90%)	FG 20-50: 400 mg/24h FG<20: 50-200 mg/24h ²⁹	No	
Itraconazol	Oral	D _i 200 mg/8h (3 días) D _m 200 mg/12h.	FG < 10: 50% de la dosis oral.	No	Interacción con antiácidos (administrar 2 h después de itraconazol).
Voriconazol	IV/Oral	IV: D _i 6mg/Kg/12h (2 dosis). D _m 4mg/kg/12h Oral: Si peso>40kg D _i 400mg (2 dosis). D _m 200mg/12h. Si peso<40kg D _i 200mg (2 dosis). D _m 100mg/12h	Si	Si Ajuste posológico .	Administrar en ayunas

²⁸ Ficha técnica Ecalta®

²⁹ "Guía de Terapéutica Antimicrobiana" J. Mensa y col.

³⁰ Ficha técnica Ambisome®

ANTIBIÓTICOS RESTRINGIDOS:

PRESCRIPCIÓN DE TIGECICLINA (TYGACIL®) Marque una cruz en la casilla correspondiente.

- Pacientes con sospecha de infección por *Acinetobacter baumannii* multiresistente (la utilización queda condicionada a la confirmación de resistencia a carbapenems, únicamente sensible a colistina y glicilicinas).
- Como alternativa terapéutica en pacientes alérgicos a penicilina con sospecha de infección por *Enterobacteria* productora de betalactamasas de espectro extendido, en infecciones intra-abdominales complicadas. (la prescripción queda condicionada al tratamiento dirigido según datos de antibiograma).
- Como segunda línea de tratamiento tras fracaso con vancomicina en pacientes con insuficiencia renal donde se sospeche la presencia de SAMR por infección por catéter.

¿Días previstos de duración del tratamiento con tigeciclina?

PRESCRIPCIÓN DE DAPTOMICINA (CUBICIN®) Marque una cruz en la casilla correspondiente.

- Endocarditis infecciosa del lado derecho y sepsis de origen no respiratorio por *Staphylococcus* spp. metilicilina –resistente. (tratamiento dirigido).
- Bacteriemia por SAMR si CMI > 1 mcg/mL para vancomicina y CMI < 1 mcg/mL para daptomicina. (tratamiento dirigido).
- Alternativa a Bacteriemia por SAMR (tratamiento dirigido) fracaso con vancomicina.
- + F Microbiológico: Cultivo positivo tras 72 h de tratamiento.
 - + F Clínico: Tras 72 h de tratamiento, persistencia de fiebre no explicada por otra causa o empeoramiento de la situación basal.
- Alternativa a Bacteriemia por SAMR tras toxicidad a vancomicina (tratamiento dirigido).
- Shock Séptico con IR (CICr < 30 mL/min), alternativa a bacteriemia con sospecha de *Staphylococcus* spp. metilicilina –resistente.

DATOS DEL PACIENTE

Peso (Kg)

DOSIS DE ANTIBIOTICO

Indicar dosis y frecuencia de tratamiento solicitada.

4 mg/Kg 6 mg/Kg Otra, especificar mg/Kg

Cada 24h Cada 48h hrs

¿Días previstos de duración del tratamiento con daptomicina?

Otros datos de interés:

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR:

- o Procalcitonina;
 - ≤ 0.5 ng/ml Escasa probabilidad de infección severa (sepsis). Probable infección local.
 - 0,5 - 2 ng/ml Moderado riesgo de progresión a infección severa. Monitorizar en 6 - 24h.
 - 2 - 10 ng/ml Probable infección bacteriana severa.
 - 10 ng/ml Alta probabilidad de infección bacteriana severa (sepsis).
- o Proteína C Reactiva; Menor a 1 mg/dl.
- o Leucocitos; Valor de referencia 4-10 miles/mcL.
- o Segmentados; Valor de referencia 1,3-7,5 miles/mcL.
- o Cultivos / Antibiograma.

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. "Guía de Terapéutica Antimicrobiana" J. Mensa y col.
2. "Guía Sanford®. Guía de Terapéutica antimicrobiana"
3. "Infecciones" J.R. Bogner.
4. "Manual de terapéutica antimicrobiana" Hospital del Mar.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCOLÓGICO.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PACIENTE ONCOLÓGICO.

El paciente oncológico necesita un control estricto sobre la medicación que se le prescribe, no sólo porque sus funciones fisiológicas están alteradas a causa de la progresión de la propia enfermedad, sino también debido a la complejidad de los tratamientos, al estrecho margen terapéutico de los fármacos utilizados, a la necesidad de individualización posológica y a la elevada gravedad potencial de los errores de medicación. Se recomienda por esto vigilar función renal y hepática del paciente oncológico.

FÁRMACOS A MONITORIZAR.

1. **MANEJO DE LA ANEMIA: Eritropoyetinas.**

La OMS define la anemia cuando, con un volumen sanguíneo normal, la concentración de Hb es menor de 13 g/dl en hombres y menor de 12 g/dl en mujeres. Su incidencia y severidad relacionada con la quimioterapia dependen del tipo, esquema y la intensidad de tratamiento administrado y si el paciente ha recibido quimioterapia previa, radioterapia o ambos.

Recomendaciones de uso de eritropoyetinas³¹:

- Anemia secundaria a QT cuando Hb < **10,5g/dL**. Otra opción de tratamiento sería la transfusión de hematíes (según severidad de la anemia y situación clínica específica).
- Anemia menos severa y Hb 10,5 - 12 g/dL, la decisión de iniciar eritropoyetina o esperar hasta que HB < 10,5g/dL dependerá de las circunstancias clínicas específicas.
- No existen datos que apoyen su uso en mieloma, linfoma no Hodgking ó LLC sin QT.
- No en profilaxis si Hb son normales al inicio del tratamiento con QT y/o radioterapia.

³¹ Procedimiento para asegurar un correcto tratamiento de soporte en el paciente onco-hematológico. HGUCR.

Fármacos de uso frecuente para el tratamiento de la anemia:

- **Epoetina alfa (Eprex®)**^{31,32,33}:

Dosis inicial: 150 UI/Kg 3 veces por semana o 450 UI/Kg semanal (ajustar a 30.000 UI si peso inferior a 78 Kg, y 40.000 UI si peso igual o superior a 78 kg).

- Si después de 4 semanas de tratamiento la hemoglobina *ha aumentado por lo menos 1 g/dL*, o el recuento de reticulocitos ha aumentado $\geq 40.000/\mu\text{l}$ por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/Kg 3 veces por semana ó 450 UI/Kg una vez a la semana. Si el *aumento de hemoglobina es <1g/dL* y el recuento de reticulocitos es $< 40.000/\mu\text{l}$, se debe duplicar la dosis.

Pacientes no respondedores a la pauta inicial:

- Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento (8 semanas desde el inicio), la hemoglobina ha aumentado $< 1\text{g/dL}$, la dosis deberá permanecer en 300 UI/Kg 3 veces por semana (ó 900 UI/Kg semanal). Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado $< 1\text{g/dL}$, es poco probable que se produzca respuesta y se debería interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con epoetina se continuará durante aproximadamente 3 - 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

- **Darbepoetina alfa (Aranesp®)**^{31,33}: Ver protocolo de uso ([anexo 2](#))³⁴

- 2,25 $\mu\text{g/Kg}$ semana. Habitualmente 150 $\mu\text{g/sem}$ durante 4 semanas.
- 6,75 $\mu\text{g/Kg}$ cada tres semanas coincidiendo con la QT. (500 $\mu\text{g/3}$ semanas).

Pacientes no respondedores a la pauta inicial:

4,5 $\mu\text{g/Kg/sem}$ (habitualmente 300 μg) durante 4-8 semanas.

- Si se alcanzan niveles de **Hb >12 g/dL** se debe interrumpir su administración y reiniciar cuando los niveles de Hb se sitúen por debajo de $\text{Hb} \leq 11\text{g/dL}$.
- La continuación del tratamiento más allá de 6-8 semanas en pacientes sin respuesta adecuada (aumento de Hb mayor 1-2 g/dL después de 4 semanas), que han recibido el incremento de dosis recomendado, no presenta un beneficio claro.

³² Protocolo de utilización de factores estimulantes de la eritropoyesis en onco-hematología. Hospital Universitario La Fe. 2009.

³³ NCCN guidelines versión 1.2013. Anemia

³⁴ Protocolo de utilización de darbepoetina-alfa en el manejo del paciente adulto con anemia sintomática en tratamiento con Quimioterapia. Febrero -09. Servicios de Oncología y Farmacia.

2. MANEJO DE LA NEUTROPENIA.

Es el efecto adverso hematológico más frecuente en pacientes con cáncer. Es la toxicidad limitante de dosis más común en el tratamiento quimioterápico.

Se define Neutropenia como recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/ μ l o menor de 1000/ μ l y una predicción de descenso en las próximas 48h. Un recuento de 500 elementos/ μ l, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones^{31,35}.

Fármacos de uso frecuente para el tratamiento de la neutropenia:

Filgrastim (Zarzio®):

- Indicaciones:
 - Neutropenia inducida por QT.
 - Neutropenia por tratamiento mieloablativo (seguido de trasplante médula ósea).
 - Movilización de células progenitoras de sangre periférica.
 - Neutropenia persistente en VIH.
- Posología: 5 μ g/kg/día. La primera dosis deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizar el ciclo de quimioterapia, y el tratamiento debe prolongarse durante 5–10 días (hasta que se sobrepase el recuento nadir de neutrófilos).

Uso en profilaxis primaria

- Pacientes con alto riesgo de neutropenia febril (NF): pacientes mayores de 65 años, neutropenia preexistente debido a enfermedad, extensa QT previa o irradiación previa de la pelvis u otras áreas con gran contenido de médula ósea...
- Quimioterapia de alta densidad de dosis
- Tratamientos con un riesgo asociado de NF mayor del 20% (ver Tabla 32).

Uso en profilaxis secundaria.

- Pacientes con episodio de NF en ciclo anterior (no habiendo recibido profilaxis primaria).

Aquellos pacientes en los que una reducción de dosis pueda comprometer la supervivencia global, el tiempo libre de enfermedad ó el resultado del tratamiento.

³⁵ IDSA 2011 Clinical Practice Guideline d CID 2011:52

Tabla 32: Tratamientos con riesgo asociado de NF > 20%³⁶.

TUMOR	ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA
Cáncer de mama	AC, T (Doxorrubicina + ciclofosfamida, docetaxel)
	AT (Doxorrubicina + paclitaxel)
	TAC (Docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida)
	FEC (5-FU + epirrubina + ciclofosfamida)
Linfoma no Hodgkin	DHAP (cisplatino + citarabina)
	ESHAP (etopósido + cisplatino + citarabina)
	CHOP-14 (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina)
	MISNE (mitoxantrona + ifosfamida + etopósido)
	ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido)
Pulmón no microcítico	VIP (gemcitabina + vinorelbina + ifosfamida)
	DP (docetaxel + carboplatino)
Pulmón microcítico	CAE (ciclofosfamida + doxorubicina + etopósido)
	Topotecan
Vejiga	TC (paclitaxel + cisplatino)
	MVAC (metotrexato + vinblastina + doxorubicina + cisplatino)
Cérvix	TC (paclitaxel + cisplatino)
Gástrico	DCF (docetaxel + cisplatino + 5-FU)
Cabeza y cuello	Paclitaxel
	Ifosfamida
	Cisplatino

Nota: AC y FOLFOX riesgo intermedio (10-20%)

3. NEUTROPENIA FEBRIL (NF).

Es un efecto adverso que compromete la vida del paciente y se considera una urgencia oncológica. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección. Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria. Ver vía clínica ([anexo 3](#)).

³⁶ Tomada de AECC.

Tabla 33: Bacterias comunmente aisladas en pacientes neutropénicos³⁷.

BACTERIAS COMÚNMENTE AISLADAS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS
Bacterias GRAM+
Staphylococcus coagulasa negativa
Staphylococcus Aureus (incluidas cepas metilín-R)
Enterococcus (incluidas cepas vacomicina-R)
Streptococcus Viridans
Streptococcus Pneumoniae
Streptococcus Pyogenes
Bacterias GRAM-
Escherichia coli
Klebsiella
Enterobacter
Pseudomonas aeruginosa
Citrobacter
Acinetobacter
Stenotrophomonas maltophilia

4. MANEJO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS.

Las náuseas y los vómitos han sido considerados desde la perspectiva de los pacientes como el efecto adverso más desagradable en relación con la quimioterapia (QT).

Existe una clasificación para el vómito y la náusea inducidos por QT, en la cuál se diferencia en tres posibles categorías: se le considera **aguda** cuando los síntomas se presentan dentro de las 24 horas posteriores a la administración inicial de la QT; se le considera como **de inicio retardado** cuando se presenta 24 horas después de la administración de la QT o en días subsecuentes; y por último se le considera como **anticipatoria** cuando los episodios eméticos se registran con el solo sabor, olor o ante la ansiedad registrada ante pasados fracasos con el tratamiento antiemético en un ciclo previo de QT^{31,38,39}.

³⁷ IDSA 2011 Clinical Practice Guideline d CID 2011:52

³⁸ J Clin Oncol 29. 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO). Guideline. Antiemetics.

³⁹ NCCN guidelines versión 1.2013. Antiemesis.

Tabla 34: Clasificación de los medicamentos citostáticos según su capacidad emetógena en monoterapia³¹.

NIVEL 1 <10% frecuencia émesis	NIVEL 2 10-30% frecuencia émesis	NIVEL 3 30-60% frecuencia émesis	NIVEL 4 60-90% frecuencia émesis	NIVEL 5 >90% frecuencia émesis
Bebacizumab	Adriamicina	Adriamicina 20-	Adriamicina >60mg/m ²	AC combinación
Alpha IFN	<20mg/m ²	60mg/m ²	Amifostina >500mg/m ²	Carmustina >250 mg/m ²
Bleomicina	Amifostina	Aldesleukina	Carboplatino	Cisplatino ≥50 mg/m ²
Bortezomib	≤300mg/m ²	Amifostina 300-	Carmustina ≤250mg/m ²	Cisplatino <50 mg/m ²
Cladribina	Capecitabina	500 mg/m ²	Cisplatino <50mg/m ²	Ciclofosfamida
Desrazosano	Cetuximab	Ciclofosfamida	Ciclofosfamida 750-	Ciclofosfamida >1500mg/m ²
Erlotinib	Citarabina 100-	≤750 mg/m ²	1500 mg/m ²	Dacarbacina ≥ 500mg/m ²
Fludarabina	200mg/m ²	Ciclofosfamida oral	Citarabina ≥1g/m ²	Lomustina >60mg/m ²
Gefitinib	Docetaxel	Citarabina 200-	Dacarbazina <500mg/m ²	Mecloretamina
MTX ≤50 mg/m ²	Doxorrubicina	1000 mg/m ²	Dactinomicina	Pentostatin
Pentostatina	liposomal	Epirubicina	Epirubicina >90mg/m ²	Procarbacina oral
Rituximab	Etopósido	≤90mg/m ²	MTX ≥1000mg/m ²	Estreptozocina
Trastuzumab	5-	5-FU ≥1000mg/m ²	Mitoxantrona ≥15 mg/m ²	
Vinblastina	FU <1000mg/m ²	Idarrubicina	Vinorelbina oral	
Vincristina	Gemcitabina	Ifosfamida		
Vinorelbina	MTX 50-	Imatinib		
	250mg/m ²	Irinotecan		
	Mitomicina	Lomustina		
	Paclitaxel	<60mg/m ²		
	Pemetrexed	MTX 250-1000		
	Raltitrexed	mg/m ²		
	Temozolamida	Mitoxantrona <15		
	Tenipósido	mg/m ²		
	Tiotepa	Oxaliplatino ≥		
	Topotecán	75mg/m ²		

Para calcular la capacidad emetógena de un determinado esquema de tratamiento QT se utiliza el algoritmo de Hesketh.

- Se parte del citostático de nivel más alto.
- Los agentes del nivel 1 no contribuyen a la emetogenicidad de la combinación.
- Los agentes (uno o varios) del nivel 2 incrementan un nivel.
- Los del nivel 3 y 4 incrementan un nivel por citostático.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA:

ESQUEMAS ALTAMENTE EMETÓGENOS. NIVEL 5

DÍA 1 ÉMESIS AGUDA*	DIAS SUCESIVOS ÉMESIS RETARDADA
A. <ul style="list-style-type: none"> Ondansetron 32 mg IV dosis única + Dexametasona 12 mg IV + Aprepitant 125 mg VO dosis única 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 8 mg VO días 2-4 + Aprepitant 80 mg VO dosis 2,3
B. <ul style="list-style-type: none"> Ondansetron 8 mg IV dosis única + Dexametasona 20 mg IV 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 8 mg VO días 2-4 u Ondansetron 8 mg/12h VO días 2-5 <p>NO USAR EN COMBINACIÓN</p>

ESQUEMAS MODERADAMENTE EMETÓGENOS. NIVEL 4.

DÍA 1 ÉMESIS AGUDA*	DIAS SUCESIVOS ÉMESIS RETARDADA
<ul style="list-style-type: none"> Ondansetron 8 mg IV dosis única + Dexametasona 20 mg IV 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 8 mg VO días 2-4 u Ondansetron 8 mg/12h VO días 2-5 <p>NO USAR EN COMBINACIÓN</p>

ESQUEMAS MODERADAMENTE EMETÓGENOS. NIVEL 3.

DÍA 1 ÉMESIS AGUDA*	DIAS SUCESIVOS ÉMESIS RETARDADA
<ul style="list-style-type: none"> Ondansetron 8 mg IV dosis única + Dexametasona 12 mg IV 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 8 mg VO días 2-4

ESQUEMAS POCO EMETÓGENOS. NIVEL 2.

DÍA 1 ÉMESIS AGUDA*	DIAS SUCESIVOS ÉMESIS RETARDADA
<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 4-8 mg IV ó Metoclopramida 30 mg IV 	No se necesita

ESQUEMAS MUY POCO EMETÓGENOS. NIVEL 1

DÍA 1 ÉMESIS AGUDA	DIAS SUCESIVOS ÉMESIS RETARDADA
No se necesita	No se necesita

LORAZEPAM	Vómitos anticipatorios	0,5-2 mg VO Día 1 el mismo día de la QT
	Émesis retardada	0,5-2 mg VO días 2-4

* Comenzar el tratamiento antiemético combinado antes de la QT.

5. MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO.

Ver [atención farmacéutica al paciente con dolor.](#)

6. ESQUEMAS DE PREMEDICACIÓN³¹.

GRUPO FCOTERAP	FÁRMACO	PREMEDICACIÓN
Taxanos	Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 20 mg IV 30 minutos antes. Dexclorfeniramina 5 mg IV 30 minutos antes. Ranitidina 50 mg IV 30 minutos antes. Si paclitaxel semanal, la dosis inicial de dexametasona puede reducirse a 8-10 mg según la tolerancia al paclitaxel.
	Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 8 mg/12h VO durante tres días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel.
Anticuerpos monoclonales	Alentuzumab	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol 1000mg IV O 650 mg ORAL 30 minutos antes de la primera dosis y tras cada incremento. Dexclorfeniramina 5mg IV 30 minutos antes.
	Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda la premedicación rutinaria con este fármaco
	Cetuximab	<ul style="list-style-type: none"> Dexclorfeniramina 5mg IV 30 minutos antes.
	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol 1000mg IV O 650 mg ORAL 30 minutos antes. Dexclorfeniramina 5mg IV 30 minutos antes. Hidrocortisona 100mg IV antes.
	Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda premedicación rutinaria.
Otros	Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol 650 mg ORAL 30 minutos antes.
	Citarabina	<ul style="list-style-type: none"> Colirio de <i>dexametasona</i> cuando se administra a dosis altas, para prevenir la conjuntivitis hemorrágica.
	Irinotecan	<ul style="list-style-type: none"> 0,25mg de <i>atropina</i> SC o IV para prevenir la diarrea precoz de origen colinérgico cuando se ha producido esta toxicidad en el ciclo anterior.
	Pemetrexed	<ul style="list-style-type: none"> <i>Dexametasona</i> 4 mg/12h VO durante tres días, comenzando un día antes de la administración de pemetrexed. <i>Ácido fólico</i> (350 a 1000 µg) una semana antes de la primera dosis de pemetrexed y continuar 21 días después de la última. <i>Vitamina B12</i> (1000 µg) en semana anterior a la primera dosis y cada 3 ciclos.

7. AGENTES DE RESCATE FARMACOLÓGICO³¹.

Amifostina: protección frente a la xerostomía aguda y tardía de la radioterapia en cáncer de cabeza y cuello y en la reducción del riesgo de infección relacionado con neutropenia tras la administración de ciclofosfamida+cisplatino en cáncer de ovario avanzado.

Dexrazosano: reducción de la miocardiopatía asociada a Doxorubicina en cáncer de mama metastásico.

Folinato cálcico (Leucovorín): Protección de células normales frente a las tumorales tras el tratamiento con metotrexato altas dosis. Necesaria si la dosis de metotrexato es >500 mg/m²; sopesar si dosis 100-500 mg/m²; asociar siempre hiperhidratación y alcalinización de orina.

MESNA: Prevención de cistitis hemorrágica inducida por dosis estándar de ifosfamida (<2,5 g/m²/día) y altas dosis de ciclofosfamida.

▪ *Administración de MESNA vía iv.*

La dosis recomendada es del **60% de la dosis total de ifosfamida.**

Si la ifosfamida se administra en perfusión intermitente:

La dosis total diaria calculada de mesna se divide en 3 dosis (20% de la dosis de ifosfamida). La primera dosis se administra 15 minutos antes o al mismo tiempo que la ifosfamida, y las otras dos dosis 4 y 8 horas tras la administración de la ifosfamida.

Esta pauta de mesna se repite cada día del ciclo que se administra ifosfamida.

Si se modifica la intensidad de dosis de ifosfmaida, la dosis de mesna se modifica de forma proporcional.

Si la ifosfamida se administra en perfusión continua:

Se administra una dosis de mesna igual al 20% de la dosis total de ifosfamida 15 minutos antes de ésta, seguido de una perfusión continua de mesna igual al 40% de la dosis de ifosfamida, continuando durante 12 o 24 horas tras completar la perfusión de ifosfamida.

▪ *Administración de MESNA vía oral.*

Se recomienda administrar mesna a una dosis igual al 20% de la dosis de ifosfamida en bolo IV 15min antes de la administración de la ifosfamida. A continuación, administrar dosis orales igual al 40% de la dosis de ifosfamida a las 2 y 6 horas (si se admnistra por vía oral hay que doblar la dosis ya que su biodisponibilidad es del 50%). Pacientes que vomitan en las siguientes 2 horas de tomar mesna oral, deberían repetir la dosis o recibir mesna IV.

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR:

- **Hemoglobina**
- **Hierro:** Valores normales 65-175mcg/dl
- **Ferritina sérica:** Valores normales 20-300ng/ml.
*Cuando ferritina < 100 ng/ml o IST < 20%,
se recomienda la administración de suplementos de hierro oral.*
- **Índice de saturación de transferrina (IST)**
- **Segmentados:** Valores normales 1.3 - 7.5 miles/µl.

Anemia

Neutropenia

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. "Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors" Klaus Herdrich and Heinz Weiberger.
2. "Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas" FEHH/PETHEMA. Ed Josep M^a Ribera.
3. "Medicamentos citostáticos" SEFH.
4. "Chemotherapy Protocols 2011" T Kuehr, J Thaler and E. Woell.
5. "Citostáticos. Estabilidad en terapias antineoplásicas" Guía de utilización.
6. "Common Chemotherapy Regimens in Clinical Practice" Edgar Chu and col.
7. <http://www.nccn.org/index.asp>
8. Diploma de Oncología farmacéutica. 8^a Edición.
9. Protocolo de utilización de darbopoetina-alfa en el manejo del paciente adulto con anemia sintomática en tratamiento con QT. Febrero -09. Servicios de oncología y Farmacia.
10. Procedimiento para asegurar un correcto tratamiento de soporte en el paciente onco-hematológico. HGUCR.
11. Vía clínica Atención al paciente con NF. HGUCR.
12. Farmacia Hospitalaria 3^a edición. Tomo II.

2. OTROS GRUPOS DE PACIENTES.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE GERIÁTRICO.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES GERIÁTRICOS⁴⁰.

La farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos se ve modificada con la edad. Así, en el paciente geriátrico, la dosis de muchos medicamentos deben ser ajustadas a la edad.

1. *Cambios farmacocinéticos.*

Tabla 35: Características farmacocinéticas en el paciente geriátrico.

Órgano / Sistema	Cambio fisiológico	Efecto en la farmacocinética	Fármacos que se ven afectados
Gastrointestinal	↑pH gástrico.	↓ Absorción de fármacos y nutrientes.	Descenso del hierro, vitamina B ₁₂ y calcio con hipo o aclorhidria.
	↓ Flujo sanguíneo gastrointestinal.	↓ Primer paso y metabolismo.	↓ En el aclaramiento de morfina y propranolol.
	Enlentecimiento vaciado gástrico. Enlentecimiento del tránsito gastrointestinal.	La velocidad de absorción puede prolongarse.	Incremento en el riesgo de ulceración por administración de AAS o AINEs.
Piel	Pérdida de grasa subcutánea. Adelgazamiento de la dermis.	Puede disminuir la formación de depósito de fármaco con formas transdérmicas.	Las formulaciones transdérmicas requieren capa de grasa para formar un reservorio de fármaco desde donde se absorberá. Precaución en caquéticos.
Composición corporal	↓ Agua corporal total. ↓ Masa corporal magra. Puede ↓ la albúmina sérica. ↑ Grasa corporal. ↑ alfa1 glicoproteína ácida.	↑ Vd y acumulación de fármacos liposolubles. ↓ Vd de fármacos hidrosolubles.	BZD liposolubles (diazepam) ↑ t _{1/2} Fármacos con ↑ % unión a albúmina (fenitoína) pueden tener mayor fracción de fármaco libre. Fármacos con diana en la masa muscular pueden ver reducido su Vd y una C _p aumentada (Digoxina).
Hígado	↓ Masa hepática. ↓ Flujo sanguíneo hepático. Puede ↓ actividad enzimática citocromo P 450 (CYP).	Sin cambios en el metabolismo de fase II. Puede ↓ metabolismo de fase I. ↑ vida media y ↓ aclaramiento.	Lorazepam, oxazepam y temazepam tienen metabolismo de fase II, por tanto, quedan menos afectados por los cambios del metabolismo debidos a la edad.
Riñón	↓ Velocidad de filtrado glomerular. ↓ Flujo sanguíneo renal. ↓ Secreción tubular. ↓ Masa renal.	↓ Eliminación renal de fármacos. ↑ vida media de fármacos y metabolitos.	Ecuación de Cockcroft-Gault es la más aceptada en el paciente geriátrico para la estimación del aclaramiento de creatinina.

⁴⁰ ACCP Updates in Therapeutics® 2012: The Pharmacotherapy Preparatory Review and Recertification Course.

2. Cambios farmacodinámicos.

Cambios en el número y en la afinidad de receptores.	Mayor sensibilidad a; BZD, opioides y efectos extrapiramidales y disquinesia tardía. Mayor respuesta a warfarina Menor respuesta a beta-bloqueantes.
Cambios en la respuesta homeostática	↓ respuesta de baroreceptores conduciendo a hipotensión ortostática.

Tabla 36: Variación del efecto farmacológico por cambios farmacodinámicos:

FARMACO	EFECTO FARMACOLÓGICO
Barbitúricos	↑
Benzodiazepinas	↑
Beta-bloqueantes	↓
Beta-agonistas	↓
Bloqueantes canales de calcio	↓
Furosemida	↓
Teofilina	↑ efecto inotrópico ↓ efecto broncodilatador
Halotano	↑
Hidroxicina	↑
Metoclopramida	↑
Dicumarínicos	↑

El uso racional de los medicamentos en las personas mayores puede ser optimizado teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones:

- 1.- **Valorar integralmente al paciente** (necesidad, eficacia y seguridad).
- 2.- **Priorizar y racionalizar los tratamientos.** Para evitar el incumplimiento terapéutico, las interacciones y la posibilidad de reacciones adversas.
- 3.- **Adecuar las posologías** en base a la disminución funcional, fisiológica o patológica, de los órganos clave en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos prescritos.
- 4.- **Facilitar el cumplimiento terapéutico,** limitando en lo posible el número de fármacos, evitando pautas complicadas, asociando distintas formas galénicas y favoreciendo la identificación por el paciente.
- 5.- **Dar instrucciones claras y precisas,** escritas y, en lo posible, gráficas, a pacientes y cuidadores.
- 6.- **Revisar periódicamente los tratamientos,** evitando la interminable continuidad de los tratamientos más allá del razonable tiempo de los mismos, cuidando los tiempos y los modos de suspensión de un medicamento largamente pautado.

FÁRMACOS A MONITORIZAR.

En base a esto, en el paciente geriátrico se habla de medicamentos o prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI). Existen diversos criterios mediante los cuales podemos detectar estas PPI:

- Criterios STOPP-START; Se trata de medicamentos que deberían ser considerados en mayores de 65 años con una serie de condiciones clínicas y en los que su uso no está contraindicado⁴¹. Ver [anexo 2](#).

Publicados en 2008 por el Departamento de Geriátrica del Hospital Universitario de Cork y las Escuelas de Farmacia y Medicina de la Universidad de Cork, constan de 65 criterios para la detección de PPI (STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions) y de 22 indicadores para la detección de enfermedades en el paciente anciano (START: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments).

- Criterios de Beers; Actualizados en 2012 por la Sociedad Americana de Geriátrica, constan de 53 medicamentos o clases de medicamentos, divididos en tres categorías (medicamentos y clases de medicamentos potencialmente inapropiados a evitar en los adultos mayores; medicamentos y clases de medicamentos potencialmente inapropiados a evitar en los adultos mayores con ciertas enfermedades y síndromes que los fármacos mencionados puede exacerbar y, finalmente, medicamentos para ser utilizados con precaución en los adultos mayores)⁴². Ver [anexo 3](#).

SÍNDROMES GERIÁTRICOS.

El paciente anciano además puede padecer los llamados **síndromes geriátricos** que engloban los siguientes procesos:

⁴¹ Gallagher P and col. "STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right). Consensus Validation". International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol 46 – N° 2/2008 (72-83).

⁴² "American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults". The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. JAGS 2012. Special article.

1. **Deterioro cognitivo (demencia)**⁴⁰: entre sus causas están algunos fármacos con propiedades anticolinérgicas (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos). El 65% de este síndrome lo constituye la enfermedad de Alzheimer (EA).

Tabla 37: Tratamiento de los signos cognitivos de la EA:

DOSIS INICIAL		DOSIS MANTENIMIENTO	OBSERVACIONES
INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA (IACE): primera línea de tratamiento en enfermedad leve-moderada.			
Donepezilo	5 mg/24h	10 mg/24.	
Rivastigmina	Vía oral: 1,5 mg/12h. Vía transdérmica: 4.5 mg/24h.	Vía oral: 3 - 6 mg/12h. Vía transdérmica: 9 mg/24h.	También indicado en demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática
Galantamina	8 mg/24h (cap de liberación prolongada) ó 4 mg/12 en caso de la solución durante 4 semanas.	8 – 12 mg/12h ó 16 – 24 una vez al día.	Administrar con alimento.
FÁRMACOS GLUTAMATÉRGICO			
Memantina	5 mg/ 24 durante 7 días.	Incrementar la dosis en 5 mg semanales hasta 20 mg/día.	Indicado en el tratamiento de la EA de moderada a grave.

Según el consenso de tratamiento de EA del Colegio de Médicos Americano y la Academia americana de Médicos de familia y La Guía de diagnóstico y tratamiento de la demencia de la Sociedad Americana de Geriatria se recomienda:

- Inicio de tratamiento:
 - En EA leve-moderada iniciar con un IACE si beneficio supera el riesgo.
 - No hay evidencia sobre la superioridad de un IACE sobre otro.
 - Memantina está indicada en EA moderada-severa como monoterapia o en combinación con donepezil.
- Duración de tratamiento:
 - En pacientes no tratados se estima una reducción en la escala Mini-Mental State Examination (MMSE) de 4 puntos al año. Evaluar al paciente cada 3-6 meses tras el inicio de tratamiento.
 - Cuando la prevención de la disminución en la escala MMSE no es un objetivo a largo plazo en un determinado paciente, valorar suspender el tratamiento.

2. **Incontinencia urinaria/Hipertrofia Benigna de Próstata (HBP)**⁴⁰: Existen múltiples causas y factores de riesgo de incontinencia urinaria por ello antes del tratamiento se recomienda la revisión de estos (**DIAPERS: Delirio, Infección, vaginitis y uretritis**

Atrófica, alteración Psiquiátrica, producción Excesiva de orina, movilidad Restringida e impactación fecal (Stool impactation)).

Tabla 38; Fármacos inductores de IU y su tratamiento.

TIPO DE IU	FÁRMACO QUE LO INDUCE	TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Vejiga hiperactiva. Incontinencia de urgencia.	Fármacos colinérgicos (inhibidores de la acetilcolinesterasa)	Antimuscarínicos. Oxibutinina, tolterodina, fesoterodina. Anticolinérgicos. Solifenacina. Antidepresivos tricíclicos. Imipramina, nortriptilina.	Evitar ADT en ancianos por su efecto anicolinérgico inespecífico.
Incontinencia de esfuerzo (estrés)	Alfa-bloqueantes (Prazosina) que reducen el tono del esfínter uretral.	Agonistas alfa-adrenérgicos. Pseudoefedrina, fenilefrina. Estrógenos tópicos Inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina. Duloxetina (indicación no aprobada).	La cirugía de vejiga es muy efectiva.
Incontinencia por rebosamiento	Anticolinérgicos, Bloqueantes de canales de calcio y opioides.	Agonistas alfa-adrenérgicos. Alfuzosina, tamsulosina, doxazosina, terazosina, prazosina. Tratamiento adicional con inhibidores de la 5-alfa-reductasa. Finasterida, dutasterida Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Tadalafilo (5 mg/24h) en monoterapia.	
Incontinencia funcional	Hipnóticos sedantes y otros sedantes que puedan causar confusión. Diuréticos.	IQ	

3. **Estreñimiento**⁴³: Múltiples etiologías, entre las que se incluyen causas iatrogénicas (medicamentos anticolinérgicos, levodopa, antagonistas del calcio, antiácidos con aluminio cálcico, opiáceos y ADT).

Tabla 39: *Tratamiento farmacológico:*

TIPO DE LAXANTE	FÁRMACOS	OBSERVACIONES
Agentes formadores de masa	Plantago ovata	Primera opción. No emplear en pacientes como poca ingesta hídrica o deshidratados ya que puede favorecer la formación de fecalomas.
Laxantes hiperosmolares	Lactitol, Lactulosa. Macrogol	Precaución en diabéticos en el caso de lactulosa. Macrogol efectivo para impactación fecal (8 sobres/día durante 2-3 días) y una buena alternativa para estreñimiento crónico refractario a otros tratamientos.
Emolientes	Parafina	No utilizar de forma crónica (dependencia y tolerancia). Irritación anal.
Lubricantes	Glicerina, supositorio de glicerina	
Salinos u osmóticos	Sulfato de magnesio, fosfatos	Contraindicados en IR, disfagia, bajo nivel de conciencia y riesgo de broncoaspiración.

⁴³ "Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH"

Enemas		No tratamiento crónico ni IR por acúmulo de fosfatos.
Estimulantes de la motilidad	Bisacodilo, fenoltaleína, aceite ricino, senósidos A,B.	Última opción. Uso ocasional en estreñimiento crónico pertinaz y para prevenir impactación fecal.

4. **Depresión⁴³**: Antidepresivos y psicoterapia se han mostrado efectivos en el tratamiento del anciano depresivo, sin embargo es común que esta población esté sin tratar o infradosificada.

Tabla 40: Tratamiento de la depresión.

FÁRMACO	OBSERVACIONES
ISRS	Tratamiento de primera elección en el paciente anciano (menor cardiotoxicidad respecto a ADT) y mayor seguridad en sobredosis y menor toxicidad cognitiva. Monitorizar: Hiponatremia, Síndrome secreción inadecuada de hormona antidiurética.
ADT	Evitar (efectos anticolinérgicos y cardiovasculares).
Mirtazapina	Dosis única nocturna (efecto hipnótico). Efecto antianorexígeno.
Venlafaxina	
Duloxetina	Similar a venlafaxina
Trazodona	Monitorizar: Sedación e hipotensión ortostática.

5. **Nutrición⁴³**: Los ancianos forman el grupo de riesgo que mayor frecuencia padece situaciones de desnutrición (71%), debido a que no se ingieren ni los micro ni los macronutrientes esenciales para cubrir las necesidades dietéticas de un individuo.

- Valoración nutricional. Ver [Valoración Nutricional](#) teniendo en cuenta algunas recomendaciones especiales para el paciente geriátrico:
 - Proteínas: 0,9-1,5g/Kg/día (10-15% del total de calorías diarias).
 - Fibra: Ingesta mínima de 25g/día.
- Factores del Envejecimiento que afectan a la Nutrición:
 1. Fisiológicos:
 - ↓ del metabolismo basal del anciano y por lo tanto de las necesidades energéticas.
 - Pérdida de masa muscular (menor síntesis protéica).
 - Pérdida de piezas dentarias con los consiguientes problemas de masticación.
 - Disminución de la secreción salivar.
 - Reducción del peristaltismo esofágico e intestinal: estreñimiento
 - Retraso de vaciamiento: sensación de plenitud.
 - Modificaciones en el sistema renal como menor número de nefronas y menor capacidad para eliminar catabolitos. Insistir en que beban agua.
 - Deterioro de los sentidos (gusto, olfato,..) que hacen que pierdan “el placer” por la comida.
 2. Otros:
 - Pluripatología

- Polifarmacia
- Aislamiento- Pobreza
- Discapacidades físicas

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR.

- o Parámetros para la valoración de la función renal.
- o Parámetros para la valoración nutricional.

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Todos los necesarios para el ajuste posológico en IR.
2. Criterios STOPP-START.
3. Criterios de Beers.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (IR).

1. IR Aguda (IRA).

Deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre⁴⁴. Se clasifica como:

- IRA pre-renal: Alteración funcional sin daño estructural (perfusión renal reducida: hipotensión, hipovolemia y ↓ flujo plasmático renal por hemorragias, diarreas, IC...).
- IRA renal o parenquimatosa: Lesión del parénquima renal o de sus vasos (vasculitis, glomerulonefritis aguda, pielonefritis aguda, nefritis intersticial, necrosis tubular, nefropatía vasomotora).
- IRA post-renal u obstructiva: Interrupción en la salida de la orina al exterior (obstrucción de las vías urinarias por cálculos, neoplasias, hiperplasia benigna de próstata...).

Los medicamentos pueden estar implicados en muchas ocasiones en la inducción de IRA;

- a. **Necrosis tubular** causada por aminoglucósidos, vancomicina, Litio, contrastes radiológicos iodados (CI)⁴⁴...

Tabla 41: Nivel de recomendación para la nefropatía por contraste.

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE RECOMENDACIÓN
La IR (Clcr<60 ml/min es un factor de riesgo para Nefropatía por CI.	Nivel A
Los CI de alta osmolaridad tienen más riesgo que los de baja.	Nivel A
La hidratación previa con líquidos iv es eficaz.	Nivel A
La hidratación con salino isotónico es superior al hipotónico.	Nivel A
La hidratación con bicarbonato (154 meq/L) superior al salino.	Nivel B
La hidratación oral en las 24h previas al procedimiento es inferior a la iv pero útil y debe realizarse.	Nivel C
La profilaxis con diuréticos, manitol, PNA, dopamina, Ac anti-endotelina, fenoldopan, contraindicada en nefropatía por CI.	Nivel A
La profilaxis con NAC previo y en el día del CI puede ser útil.	Nivel B
La hemofiltración pre y post-procedimiento puede considerarse en pacientes de alto riesgo ingresados en UCI	Nivel B

PNA; Péptido natriurético.
NAC; N-Acetilcisteína; existen resultados contradictorios en los ensayos y en los meta-análisis, si bien el último publicado encontró un efecto protector. Dado su bajo coste y los nulos efectos secundarios se aconseja para los pacientes en riesgo la administración de 600 mg/12 h el día previo y el siguiente a la exploración.

⁴⁴ Francisco Javier Gaínza y Fernando Liaño García. "Guías SEN. Actuación en el fracaso renal agudo". Nefrología. Volumen 27 Suplemento 3 • 2007

- b. **Fallo prerenal** inducido por AINEs (inhibición de la síntesis de prostaglandinas) o IECAs (estenosis bilateral de arterias renales).
- c. **Nefritis intersticial** tras exposiciones prolongadas a fármacos como sulfamidas, rifampicina, tiazidas, alopurinol o AINEs.
- d. **Nefropatía obstructiva** por precipitación de calcio y ácido úrico como consecuencia de la administración de fármacos como sulfamidas, anfotericina B, aciclovir, ifosfamida, metotrexato y contrastes radiológicos.

2. IR Crónica (IRC).

Se define como la disminución de la función renal, expresada por un FG < 60 l/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal de forma persistente *durante al menos 3 meses*⁴⁵.

La disminución en la capacidad excretora renal conduce al desarrollo de **síndrome urémico**:

- Prurito; Mecanismos poco conocidos aunque posiblemente incluyen hiperparatiroidismo, anormalidades electrolíticas, acumulación de histamina, anemia y neuropatía. La base del tratamiento es una correcta diálisis. Entre las medidas farmacológicas tenemos los quelantes del fosfato, antihistamínicos, colestiramina, corticoesteroides tópicos...
- Náuseas y vómitos; Suelen ser uno de los síntomas iniciales de IRC.
- Alteraciones neurológicas; Mejoran con la diálisis.

Complicaciones de la IRC;

- Sangrado gastrointestinal: En caso de utilización de anti-H₂ ajustar dosis según Clcr (excepto cimetidina).
- Hiperparatiroidismo secundario, Por alteración del metabolismo del calcio y fosfato (la reducción en la síntesis de la forma activa de la vitamina D ocasiona hipocalcemia y la reducción en la excreción renal de fosfato, hiperfosfatemia). Objetivos terapéuticos:
 - Control de los niveles de fosfato; Restricción de fósforo en la dieta y administración de quelantes del fosfato con las comidas.
 - Supresión de la secreción excesiva de PTH; Si con los quelantes de fosfato no se controlan los niveles de calcio y PTH, se iniciará tratamiento con derivados activos de vitamina D (calcitriol, alfacalcidol).

⁴⁵ R. Alcázar y col. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28 (3) 273-282

- Anemia: La causa es la falta de eritropoyetina. Está indicado el inicio del tratamiento con eritropoyetina cuando Hb < 10g/dl, considerándose el intervalo de hemoglobina objetivo entre 10 y 12 g/dl. Debe evitarse un incremento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de cuatro semanas⁴⁶.

Tabla 42: Posología de las eritropoyetinas en el tratamiento de la anemia renal⁴⁷.

FÁRMACO	POSOLOGÍA
Epoetina alfa (Eprex[®], Epopen[®])	<i>Corrección</i> = HD/pre-diálisis 50 UI/kg/3 veces/semana. En DP 50 UI/kg/2 veces/semana
	<i>Mantenimiento</i> = HD dosis semanal total 75 – 300 UI/Kg. Pre-diálisis 17 – 33 UI/Kg 3 veces a la semana, dosis máxima 200 UI/Kg 3 veces a la semana. En DP 25 -50 UI/kg/2 veces/semana
Darbepoetina (Aranesp[®])	HD/DP 0,45 mcg/kg/sem. En pre-diálisis 0,75 mcg/kg/15 días.
	<i>Mantenimiento</i> = HD/DP administración semanal o quincenal. En pre-diálisis mensual

La determinación de creatinina sérica (Cr) no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación del FG a través de ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. Para la estimación del FG se recomienda la fórmula del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$FG = 186 \times (Cr/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

Como alternativa puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - Edad) \times Peso}{72 \times Cr}$$

*En mujeres multiplicar el resultado por 0,85

<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

Es muy importante tener en cuenta las siguientes observaciones antes de aplicar la fórmula:

- a) La creatinina sérica puede ser falsamente baja cuando está reducida su síntesis (distrofia muscular progresiva, caquexia y hepatopatías) o existen alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- b) Embarazo.

⁴⁶ Ficha técnica Eprex[®]

⁴⁷ Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:3-9.

- c) Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- d) La creatinina sérica no debe utilizarse para calcular el Clcr en IR aguda, función renal cambiante o en hemodiálisis, antes que se haya alcanzado el nivel estable de Cr sérica.
- e) La estimación es poco fiable cuando Cr > 8 mg/dl.
- f) Asegurarse que el paciente no está deshidratado.
- g) Peso corporal extremo: Índice de masa corporal < 19 Kg/m² o > 32 Kg/m².

En el abordaje global del paciente con ERC debe ponerse especial atención al control de factores de riesgo vascular clásicos (Fuerza de recomendación B). Los objetivos terapéuticos son⁴⁵:

- Control de PA < 130/80 mmHg (125/75 mmHg si el cociente albuminuria/creatininuria es > 500 mg/g).
- Reducción de la proteinuria (con el objetivo de conseguir un cociente albuminuria/creatininuria < 300 mg/g) con IECA o ARAII.
- Control de dislipemia: lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad (HDL) > 40 mg/dL.
- Control de diabetes: HbA1c < 7%.

En el abordaje global del paciente con ERC 3-5 debe ponerse, además, especial atención en evitar la yatrogenia (Fuerza de Recomendación: A).

- Ajustando los fármacos al FG, especialmente en ancianos.
- Evitando en la medida de lo posible la utilización de AINEs.
- Usando con precaución la metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal (la mayoría) y evitando su uso con FG < 30 ml/min.
- Evitando la asociación no controlada de fármacos que retienen potasio: IECA, ARAII, diuréticos ahorradores de potasio, AINE, betabloqueantes.

FÁRMACOS A MONITORIZAR.

La relación entre función renal y acción de medicamentos se puede describir desde dos puntos de vista:

1. Influencia de los medicamentos en la función renal; Algunos medicamentos pueden provocar necrosis tubular, fallo pre-renal, nefritis intersticial, nefropatía obstructiva...
2. Influencia de los cambios en la función renal en el efecto de los medicamentos; Se verán afectados principalmente fármacos que se excretan por excreción renal. Tendremos especial cuidado con aquellos fármacos de índice terapéutico estrecho.

La siguiente tabla incluye 17 fármacos entre los que se incluyen los 10 fármacos objeto de mayor porcentaje de intervenciones farmacéuticas según bibliografía⁴⁸ además de otros de habitual prescripción en nuestro centro.

Tabla 43: Ajuste posológico de fármacos en IR.

FÁRMACO	FUNCIÓN RENAL (Clcr)			HEMODIALISIS	OBSERVACIONES	
	<10 ml/min	10-20 ml/min	20-30 ml/min			
Ácido acetilsalicílico	Contraindicado	Precaución			Retención de agua y sodio, deterioro de la función renal y riesgo de hemorragia digestiva.	
Amoxicilina-Clavulánico	500/125 mg/24h	500/125 mg/12h		500 mg/125 mg cada 24 horas, más 500 mg/125 mg durante la diálisis, que se repetirá al final de la diálisis.	Ajustes basados en la cantidad máxima recomendada de amoxicilina. Riesgo de cristaluria mayor si la administración es iv.	
Atenolol	25 mg/día (ó 50 mg/48h)	Clcr:15-35; Dmax 50 mg/24h		50 mg oral después de cada diálisis.		
Bemiparina	-	-	-			
Ciprofloxacino	500 mg/24h vía oral 200 mg/12 h via intravenosa.			500 mg/24h después de la HD		
Claritromicina	Reducir la dosis a la mitad (500 mg / 24h)					
Enalapril	Aclaramiento de creatinina (CrCl) ml/min		Dosis inicial mg/día		*Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosis a la respuesta de la presión arterial.	Aumento de riesgo de hiperpotasemia
	30<CrCl<80 ml/min.		5 - 10 mg			
	10<CrCl ≤30 ml/min.		2,5 mg			
	CrCl ≤10 ml/min.		2,5 mg en los días de diálisis *			
Enoxaparina	Tratamiento: 1 mg/kg/24h (0,75 mg/kg/24h para pacientes ≥ 75 años) Profiláxis: 20 mg/24h					
Espironolactona	Contraindicado	En IR leve; 25mg/24h IR moderada; 25 mg/48h siempre K < 5,0 mmol/L.			Riesgo de hiperpotasemia. Evitar en IR moderada.	

⁴⁸ Gallego M y col. "Impacto de un programa de validación transversal en Atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal". Atención Farmacéutica. Vol 13. Num 5. Sept-Oct 2011.

FÁRMACO	FUNCIÓN RENAL (Clcr)				OBSERVACIONES																							
	<10 ml/min	10-20 ml/min	20-30 ml/min	HEMODIALISIS																								
Imipenem	<p>Tabla 1: Dosis reducida en adultos con insuficiencia renal y peso corporal ≥ 70 kg*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dosis total diaria en pacientes con función renal normal (mg/día)</th> <th colspan="3">Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)</th> </tr> <tr> <th>41-70</th> <th>21-40</th> <th>6-20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3">dosis en mg (horas de intervalo)</td> </tr> <tr> <td>2.000/2.000</td> <td>500/500 (8)</td> <td>250/250 (6)</td> <td>250/250 (12)</td> </tr> <tr> <td>3.000/3.000</td> <td>500/500 (6)</td> <td>500/500 (8)</td> <td>500/500 (12)**</td> </tr> <tr> <td>4.000/4.000</td> <td>750/750 (8)</td> <td>500/500 (6)</td> <td>500/500 (12)**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Debe realizarse otra reducción proporcionada de la dosis administrada en pacientes con un peso corporal <70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes <70 kg se calcularía dividiendo el peso corporal real del paciente (en kg) por 70 kg multiplicado por la dosis respectiva recomendada en la Tabla 1.</p> <p>** Cuando se utiliza la dosis de 500 mg/500 mg en pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m², podría haber un aumento del riesgo de convulsiones.</p> <p><u>Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²</u> Estos pacientes no deben recibir TIENAM a menos que se instaura hemodiálisis en el plazo de 48 horas.</p> <p><u>Pacientes en hemodiálisis</u> Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m² (ver tabla 1).</p> <p>Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir TIENAM después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas desde el final de la sesión de hemodiálisis.</p>					Dosis total diaria en pacientes con función renal normal (mg/día)	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)			41-70	21-40	6-20		dosis en mg (horas de intervalo)			2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)	3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**	4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**
	Dosis total diaria en pacientes con función renal normal (mg/día)	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)																										
		41-70	21-40	6-20																								
		dosis en mg (horas de intervalo)																										
	2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)																								
	3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**																								
	4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**																								
	Levofloxacinó	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Pauta posológica</th> </tr> <tr> <th>250 mg/24 h</th> <th>500 mg/24 h</th> <th>500 mg/12 h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aclaramiento de creatinina</td> <td>dosis inicial: 250 mg</td> <td>dosis inicial: 500 mg</td> <td>dosis inicial: 500 mg</td> </tr> <tr> <td>50 - 20 ml/min</td> <td>después: 125 mg/24 h</td> <td>después: 250 mg/24 h</td> <td>después: 250 mg/12 h</td> </tr> <tr> <td>19 - 10 ml/min</td> <td>después: 125 mg/48 h</td> <td>después: 125 mg/24 h</td> <td>después: 125 mg/12 h</td> </tr> <tr> <td><10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA)¹</td> <td>después: 125 mg/48 h</td> <td>después: 125 mg/24 h</td> <td>después: 125 mg/24 h</td> </tr> </tbody> </table>					Pauta posológica			250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h	Aclaramiento de creatinina	dosis inicial: 250 mg	dosis inicial: 500 mg	dosis inicial: 500 mg	50 - 20 ml/min	después: 125 mg/24 h	después: 250 mg/24 h	después: 250 mg/12 h	19 - 10 ml/min	después: 125 mg/48 h	después: 125 mg/24 h	después: 125 mg/12 h	<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹	después: 125 mg/48 h	después: 125 mg/24 h	después: 125 mg/24 h
			Pauta posológica																									
			250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h																							
Aclaramiento de creatinina		dosis inicial: 250 mg	dosis inicial: 500 mg	dosis inicial: 500 mg																								
50 - 20 ml/min		después: 125 mg/24 h	después: 250 mg/24 h	después: 250 mg/12 h																								
19 - 10 ml/min	después: 125 mg/48 h	después: 125 mg/24 h	después: 125 mg/12 h																									
<10 ml/min (incluyendo hemodiálisis y DPCA) ¹	después: 125 mg/48 h	después: 125 mg/24 h	después: 125 mg/24 h																									
<p>¹ No se precisan dosis adicionales tras hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)</p> <p>² Alternativa; 250 mg / 48horas</p>																												
Metformina	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	-	Contraindicado si Clcr<60 ml/min. Riesgo de acidosis láctica																							
Metoclopramida	Reducir dosis				IR grave; evitar, ya que aumenta el riesgo de reacciones extrapiramidales																							
Piperacilina/Tazobactam	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</th> <th>Piperacilina-Tazobactam (dosis recomendada)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>40</td> <td>No es necesario ajustar la dosis</td> </tr> <tr> <td>20-40</td> <td>Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas</td> </tr> <tr> <td><20</td> <td>Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas ¹</td> </tr> </tbody> </table>		Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina-Tazobactam (dosis recomendada)	>40	No es necesario ajustar la dosis	20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas	<20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas ¹	Administrar dosis adicional de 2 g/0,25 g después de cada periodo de diálisis																	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina-Tazobactam (dosis recomendada)																											
>40	No es necesario ajustar la dosis																											
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas																											
<20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas ¹																											
Ranitidina	Mitad de la dosis habitual	Clcr: 10-50; 75% de la dosis habitual			Riesgo de confusión																							
Simvastatina	Dosis máx 10 mg																											
Tenofovir																												
Voriconazol	Clcr < 50 ml/min se recomienda administrarlo vía oral (se acumula el excipiente SBECD, Sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica, que contiene la forma iv)																											

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR.

- Creatinina; Derivado del metabolismo de la creatina muscular. Se filtra en el glomérulo renal y en teoría se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona. Así, cuando el filtrado glomerular desciende, la concentración de Cr aumenta. Los valores de Cr varían en función a diversos factores relacionados casi todos con la masa muscular (desnutrición, atrofia muscular, amputación de extremidades). Valor de referencia 0.7 - 1.3 mg/dl.
- Urea; La concentración de urea en sangre puede variar no sólo en relación con modificaciones del filtrado glomerular sino por muchas otras circunstancias: aporte proteico, catabolismo muscular, nivel de ingesta hídrica, gasto cardíaco y otros factores asociados con un volumen circulante eficaz bajo, insuficiencia hepática o hemorragia digestiva. Por todas estas razones la concentración sanguínea de urea no es un método adecuado para determinar la función renal.

Sin embargo, teniendo en cuenta los condicionantes anteriores, incrementos diarios de la concentración de urea en sangre por encima de 50 mg/dl son diagnósticos de IRA. Valor de referencia 12.8 - 42.8 mg/dl.
- Proteínas totales; Con la finalidad de detectar un valor de creatinina falseado. Valor de referencia 6.4 – 8.3 g/dl.
- Albumina; Valor de referencia 3.4 – 4.8 g/dl.

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Ficha técnica del medicamento.
2. “Guía Sandford®. Guía de Terapéutica antimicrobiana”
3. Micromedex ®. Healthcare Series.
4. Página web de la SEN;
 - a. Guías de práctica clínica.
 - b. Calculadora Filtrado Glomerular;
<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUIRÚRGICOS.

La intervención quirúrgica (IQ), además de las manifestaciones clínicas específicas según el tipo de cirugía, supone un traumatismo que origina una respuesta proporcional a la magnitud de la agresión quirúrgica. Es una reacción inespecífica para el mantenimiento del equilibrio del medio interno, mediante cambios metabólicos que le permitan utilizar sus reservas energéticas, y mantener la conservación de agua y electrolitos. La respuesta metabólica consta de:

- Fase primera o de lesión; Tres – cuatro primeros días del postoperatorio. El paciente se encuentra postrado, padece atonía intestinal, taquicardia, eosinofilia y oliguria. Presenta balance nitrogenado negativo y extracción urinaria de potasio aumentada (si el paciente está en dieta absoluta confirmar que en la fluidoterapia se prescribe potasio).
- Fase segunda o punto crítico; Dura 4 – 8 días. El paciente presenta actividad pero se fatiga. Retorna el peristaltismo intestinal y el apetito, aumenta la diuresis y se normaliza la frecuencia cardíaca, el balance nitrogenado y de potasio.
- Tercera fase: Balance nitrogenado positivo. Aumenta la adaptación cardiovascular, intelectual y psicomotora.

FÁRMACOS DE USO FRECUENTE.

1. PROFILÁXIS TROMBOEMBÓLICA.

La etiología de la enfermedad tromboembólica viene determinada por la alteración de los tres factores primarios de riesgo que influyen en la formación del coágulo (**triada de Virchow**)⁴⁹,

- Flujo sanguíneo.
- Componentes de la cascada de la coagulación.
- Superficie de contacto con la sangre;

Ver [Atención Farmacéutica Al Paciente Anticoagulado.](#)



⁴⁹ Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía mayor ambulatoria. Carlos Martínez-Ramos. Ángela López-Pastor. Reduca (Recursos Educativos). Serie Medicina. 1 (1): 439-447, 2009

Los dos factores más importantes ligados al acto quirúrgico son la lesión de la pared vascular y el enlentecimiento del flujo sanguíneo por la inmovilización. También influye la hipercoagulabilidad reactiva al estrés (la *duración del acto quirúrgico*, la *posición del paciente* y el *tipo de anestesia* puede aumentar el estrés y la hipercoagulabilidad). La anestesia general al reducir el flujo sanguíneo en zonas de decúbito, da lugar a áreas hipóxicas del endotelio y disfunción de éste con pérdida de su tromborresistencia.

Tabla 44: Incidencia de tromboembolismo en función del nivel de riesgo en pacientes sin medidas profilácticas⁵⁰.

Niveles de riesgo	Procedimientos	Incidencia (%)			
		TVP distal	TVP proximal	TEV clínico	EP mortal
Bajo	Cirugía menor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo	2	0,4	0,2	0,002
Moderado	Cirugía menor + factores de riesgo				
	Cirugía menor en pacientes 40-60 años Cirugía mayor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4
Alto	Cirugía menor en pacientes > 60 años				
	Cirugía mayor en pacientes > 40 años Cirugía menor/mayor + factores de riesgo	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0
Muy alto	Cirugía mayor en pacientes > 40 años y EP, cáncer, hipercoagulabilidad, prótesis o fracturas de cadera o rodilla, traumatismos graves, lesión médula espinal	40-80	10-20	4-10	0,2-0,5

EP = Embolia Pulmonar; TEV = Tromboembolismo Venoso; TVP = Trombosis Venosa Profunda.

En el sexto consenso de la American College Of Chest Physicians se proponen las siguientes medidas profilácticas en función del riesgo del paciente⁵¹:

Tabla 45: Medidas profilácticas en cirugía general.

CIRUGÍA GENERAL	
Grupo de riesgo	Profilaxis recomendada
Bajo riesgo. Cirugía menor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo.	Deambulacion precoz (Grado 1C)
Riesgo moderado. Cirugía menor con factores de riesgo para trombosis. Cirugía menor en pacientes de 40 a 60 años. Cirugía mayor en pacientes <40 años y sin factores de riesgo.	Dosis bajas de HBPM, compresión neumática intermitente o medias elásticas (Grado 1 A)*
Riesgo alto. Cirugía menor en pacientes > 60 años. Cirugía mayor en > 40 años. Cirugía menor/mayor con factores de riesgo.	Dosis bajas de heparina no fraccionada, HBPM o compresión neumática intermitente (Grado 1 A)*
Riesgo alto con un riesgo mayor de lo normal de sangrado	Profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente o medias elásticas al menos inicialmente (Grado 1 C)
Riesgo muy alto	Profilaxis farmacológica combinado con medidas mecánicas (Grado 1 C)

*Comparado con no profilaxis.

⁵⁰ Dalen JE, Hirsh J. Fourth ACCP consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 114 (Supl): 439S-769S.

⁵¹ Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. CHEST. Volume 119/1(Suppl.)/January 2001

Tabla 46: Medidas profilácticas en ginecología.

CIRUGÍA GINECOLÓGICA	
Grupo de riesgo	Profiláxis recomendada
Brief procedure for benign disease	Early mobilization (grade 1C)
Cirugía mayor para enfermedad benigna sin fact. de riesgo.	Heparina no fraccionada 2 veces al día (raro 1 A). HBPM o compresión neumática intermitente comenzando antes de la cirugía y continuando unos días en el postoperatorio (Grado 1 C+).
Cirugía extensa en enfermedad maligna	Profiláxis de rutina con Heparina no fraccionada tres veces al día (Grado 1 A). Para una posible protección adicional; Heparina no fraccionada combinado con medidas mecánicas o dosis mayores de HBPM (Grado 1C)

Tabla 47: Medidas profilácticas en cirugía urológica.

CIRUGÍA UROLÓGICA	
Grupo de riesgo	Profiláxis recomendada
Cirugía transuretral u otras de bajo riesgo	Deambulación precoz (Grado 1 C)
Cirugía abierta mayor	Profiláxis de rutina con Heparina no fraccionada, compresión neumática intermitente, medias de compresión o HBPM (Grado 1 B)*
Pacientes de riesgo	Medias de compresión con o sin compresión neumática intermitente combinado con Heparina no fraccionada o HBPM.

*Comparado con no profilaxis.

Tabla 48: Medidas profilácticas en cirugía ortopédica.

CIRUGÍA MAYOR ORTOPÉDICA	
Grupo de riesgo	Profiláxis recomendada*
Prótesis de cadera	HBPM (dosis de inicio 12 horas antes de la IQ ó 12-24 horas después, o la mitad de la dosis normal de alto riesgo 4-6 horas después seguida de la dosis habitual de alto riesgo el día siguiente); o dosis ajustadas de warfarina para un INR 2,0 - 3,0 comenzando antes de la IQ o inmediatamente después. (Todas las opciones tienen Grado 1 A).
Prótesis de rodilla	HBPM o dosis ajustadas de warfarina para un INR 2,0 - 3,0 (Grado 1 A).
Cirugía de fractura de cadera	HBPM o dosis ajustadas de warfarina para un INR 2,0 - 3,0 (Grado 1 A).

* Se recomienda anticoagulación profiláctica al menos 7 – 10 días después de la cirugía (Grado 1 A).

Para la profilaxis tromboembólica tenemos disponible:

- Bemiparina 2500 UI; profilaxis de riesgo bajo/moderado.
- Bemiparina 3500 UI; profilaxis de alto riesgo.

2. PROFILÁXIS ANTIBIÓTICA.

La profilaxis antibiótica en cirugía consiste en la administración en el preoperatorio inmediato de antimicrobianos activos frente a la mayoría de los microorganismos potencialmente contaminantes, manteniendo una concentración sérica alta durante toda la intervención.

Momento de administración del antibiótico: 30 – 60 minutos antes de la incisión, pudiendo administrar una dosis adicional durante la intervención si su duración excede 2 veces la semivida del antibiótico o se produce una pérdida importante de sangre (>1L).

Duración de la profilaxis; Máximo 24 horas, excepto en circunstancias excepcionales que eleven el riesgo de infección postquirúrgico.

3. CONTROL DEL DOLOR POSTQUIRÚRGICO.

Ver “Atención farmacéutica al paciente con dolor”.

4. FLUIDOTERAPIA⁵².

Un aspecto importante a considerar en el manejo **perioperatorio** del paciente, es la administración de fluidos con los objetivos de:

- Prevenir la deshidratación.
- Mantener un volumen circulatorio efectivo
- Prevenir la perfusión inadecuada a los tejidos.

La cirugía estimula la producción de hormona antidiurética de modo que los pacientes en el postoperatorio tienden a orinar menos, además, los líquidos quedan retenidos en el lugar del trauma por la cirugía. Cristaloideos y coloides se emplean para compensar la pérdida de sangre y fluidos y las pérdidas insensibles de agua. En el **postoperatorio**, el objetivo fundamental de la fluidoterapia es:

- Mantener la diuresis (1-2 litros en 24 horas)
- Reponer las pérdidas insensibles a través de la piel y de los pulmones; 1,5 litros/día.

De esta manera los requerimientos medios de fluidos son de 40 ml/kg de peso, 2 mEq/Kg de sodio (50-150 mEq/día) y 1 mmol/kg de potasio (40-80 mEq/día). Asimismo, habrá que reponer otras pérdidas por aspirado nasogástrico y drenajes.

⁵² “Utilización de fluidoterapia de mantenimiento en cirugía” M. Campo Angora y col. FARM HOSP (Madrid) Vol. 28. N.º 2, pp. 84-89, 2004

Tabla 49: Recomendaciones generales para fluidoterapia de mantenimiento.

INDICACIÓN PAUTAS MÍNIMAS DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO	Pacientes que no pueden usar la vía oral (2 – 5 días)	
	Volúmen	2.000 – 3.000 ml/día
	Glucosa	100 – 150 g/día
	Electrolitos	Na+ (80 – 120 mEq/día) Cl- (80 – 120 mEq/día) K+ (40 – 80 mEq/día)

Las pautas de referencia sobre fluidoterapia de mantenimiento son necesariamente generales y presuponen que no existe un déficit o exceso previos de agua o electrolitos. Por consiguiente, estas pautas precisan ser individualizadas caso por caso si el paciente tiene algún fracaso orgánico o graves alteraciones metabólicas. En cada paciente, el estado del volumen prequirúrgico puede variar, además en función de las diferentes magnitudes de agresión quirúrgica los requerimientos de fluidoterapia pueden ser muy diferentes⁵³.

Tipos de fluidos⁵⁴

La distribución entre los compartimentos extracelulares e intracelulares depende de la **osmolalidad**. Nuestro fluido corporal tiene una osmolalidad de 290 ± 10 mOsm/L. En base a esto y tomando como referencia el dato de la Osm del fluido corporal, podemos clasificar los fluidos en hipotónicos, isotónicos e hipertónicos.

Cristaloides: Aportan iones inorgánicos y moléculas orgánicas disueltas en agua. El soluto puede ser glucosa o cloruro sódico.

- *Cristaloides hipotónicas;* Se distribuyen 2/3 del Volumen en el LIC y 1/2 en el LEC. Producen hidratación celular y se administrarán en situaciones de hipernatremia hipovolémica, por pérdida masiva de agua o fluidos hipotónicos (sudoración excesiva, diarrea, SNG en declive...)

- **Salino al 0.45%:** Aporta la mitad del contenido de NaCl que la solución fisiológica. Ideal para el aporte de agua libre exenta de glucosa.

- *Cristaloides isotónicas;* Se distribuyen únicamente en LEC. Se utilizan para la pérdida de fluido isotónico, como en las hemorragias.

- **Fisiológico al 0.9%:** Indicada para reponer líquidos y electrolitos especialmente en situaciones de pérdidas importantes de cloro (ej: estados hipereméticos). Su administración en exceso puede dar lugar a edemas y acidosis hiperclorémica por lo que no se indica de entrada en cardiopatas ni hipertensos.

⁵³ “Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults” Michael P. W. and col (Anesth Analg 2005;100:1093–106)

⁵⁴ <http://www.dep19.san.gva.es/intranet/servicios/urgencias/files/protocolos/fluidos.htm>

- **Solución de Ringer:** Parte del sodio del salino es sustituida por calcio y potasio. Su indicación principal radica en la reposición de pérdidas hidroelectrolíticas con depleción del espacio extravascular.
 - **Solución de Ringer lactato:** Contiene además lactato que tiene un efecto buffer. Usar con precaución en pacientes con hepatopatía por riesgo de daño cerebral.
 - **Solución glucosado 5%:** Sus indicaciones principales son como solución para mantener vía, en las deshidrataciones hipertónicas y para proporcionar energía durante un periodo corto de tiempo. La pequeña cantidad de glucosa en la solución isotónica es rápidamente metabolizada, permitiendo así que el agua disolvente libremente distribuir en todo el agua corporal total.
 - **Glucosalino isotónico 1/3 y 1/5:** Eficaz como hidratante.
- Cristaloides hipertónicas; Se distribuyen en el LEC. Producen deshidratación celular y se utilizan en el caso de hiponatremia hipotónica hiovolumica severa.
- **Solución salina hipertónica:** Se recomienda salino al 7.5%. Es aconsejable monitorizar los niveles de sodio plasmático y la osmolaridad para que no rebasen el dintel de 160 mlq/L y de 350 mOsm/L.
 - **Soluciones glucosadas al 10%, 20% y 40%:** Aportan energía y movilizan sodio desde la célula al espacio extracelular y potasio en sentido opuesto. La glucosa produciría una deshidratación celular, atrapando agua en el espacio intravascular.

Coloides: Indicadas en *sangrado activo, pérdidas protéicas importantes o cuando los cristaloides no consiguen una expansión plasmática adecuada*. Reducen la viscosidad de la sangre por hemodilución, mejorando los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares. Contienen partículas de alto peso molecular por lo que actúan como expansores plasmáticos. Los efectos hemodinámicos son más duraderos y rápidos que los de las soluciones cristaloides.

- Coloides naturales.

- **Albúmina:** Proteína oncóticamente activa, cada gramo de albúmina es capaz de fijar 18 ml de agua libre en el espacio intravascular.
 - Las soluciones de albúmina contienen citrato, con capacidad de captar calcio sérico y dar hipocalcemia (riesgo de alteración de la función cardiaca y renal).
 - Se reserva su uso a estados edematosos severos y en paracentesis
 - Situaciones de Hipovolemia: Shock, quemaduras, etc.
 - Situaciones de Hipoproteinemia: ascitis, malnutrición, etc.
 - * Protocolo de Paracentesis de evacuación (10 gr por litro evacuado)

- **Dextranos:** Polisacáridos de síntesis bacteriana. Dos tipos: dextrano 40 o Rheomacrodex (soluciones al 6% con glucosa o salino) y el dextrano 70 o Macrodex (solución al 10% fisiológica o glucosada).
 - La dosis máxima de infusión es de 15 ml/kg/día (1000 ml/día). Deben ser administrados con soluciones cristaloides.
 - Efectos secundarios: riesgo anafilaxia, fallo renal, errores en la medición de la glucemia y falso tiraje del grupo sanguíneo.
 - Expansión de volumen; 180%.

- Coloides artificiales.

- **Hidroxietilalmidón (HEA)**
 - Moléculas de diferente peso molecular obtenidas del almidón de maíz.
 - Se comercializan en soluciones al 6% en solución fisiológica (Estéril 6% y Elohes 6%).
 - No alteran la hemostasia ni se acumulan en tejidos a las dosis recomendadas de 20 ml/kg/día.
 - Menos alergenizantes en comparación con los coloides habituales.
 - Las propiedades expansoras del HEA son similares a las de las soluciones de albúmina al 5% (100%), variando el tiempo de eficacia volémica sostenida del coloide en plasma según las propiedades fisicoquímicas de la molécula comercializada (de 6 horas para Estéril y 12 horas para Elohes).
- **Derivados de la gelatina**
 - Polipéptidos de mayor poder expansor que la albúmina y con una eficiencia volémica sostenida de 1-2 horas.
 - El más usado es el **Hemocé** que ha sido sustituido por **gelafundina** con menor contenido en Na, K y calcio (mejoría en caso de insuficiencia renal).
- **Manitol:**
 - Diurético osmótico que favorece el paso de agua desde el tejido cerebral al espacio vascular. Sus efectos aparecen en 15 min y duran varias horas.
 - Indicación: hipertensión intracraneal a dosis de 250 ml en 30 min.
 - Precauciones: vigilar Na, K, glucemia, TA, osmolaridad, FC y diuresis.
 - Contraindicado en el shock hipovolémico.

5. MANEJO DE LA MEDICACIÓN CRÓNICA EN EL PERIOPERATORIO.

Al validar el tratamiento de un paciente que va a ser sometido a una intervención quirúrgica se deben tener en cuenta factores dependientes del paciente, de la propia intervención quirúrgica y de los medicamentos que toma dicho paciente⁵⁵.

Paciente/Intervención quirúrgica	Medicamentos ⁵⁶
<p>Estrés quirúrgico. Aumento de actividad simpática. Cambios en la función pulmonar. Alteración en el balance hidroelectrolítico. Aumento de la incidencia isquémica.</p>	<p>Los fármacos no relacionados con la cirugía se consideran un factor de riesgo. La retirada brusca de la medicación habitual puede empeorar la enfermedad de base. La suspensión del tratamiento habitual puede causar mayores complicaciones que la continuación del mismo. Se considera que el periodo de ayuno necesario para prevenir el Síndrome de aspiración es de 6-8 horas (2 horas para líquidos claros).</p>

Las recomendaciones sobre manejo perioperatorio de la medicación crónica del paciente raramente se basan en ensayos clínicos controlados, sino en consideraciones teóricas, opinión de expertos, casos anecdóticos y en experiencias derivadas de la interrupción en situaciones distintas de la cirugía.

Factores que determinan complicaciones perioperatorias⁵⁷

1. Interacción con anestesia.

ANESTÉSICO	INTERACCIÓN MEDICAMENTO HABITUAL	EFEECTO
Bloqueantes neuromusculares	Corticoides, inmunosupresores, anti-H2, IBP.	Antagonizan el bloqueo, disminuyendo su duración.
	Aminoglucósidos, polimixinas, lincosaminas, magnesio, agonistas alfa ₂ -adrenérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, bloq canales Ca, donepezil.	Potencian el bloqueo, aumentando la duración del mismo.
Dextrometorfano	Antidepresivos IMAO	Reacciones excitatorias
Enflurano	Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Convulsiones
Halotano	Imipramina	Potencia arritmias por adrenalina y pancuronio.
Isoflurano ○ succinilcolina	Anfetaminas	Hipertermia y rhabdmiolisis
Petidina	Antidepresivos IMAO	Reacciones excitatorias
	Antidepresivos ISRS	Síndrome serotoninérgico

⁵⁵ Victor Mayoral Rojals. "Arritmias en el perioperatorio" Servei d'Anestesiologia i Reanimació Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge.

⁵⁶ Servicio de Farmacia Hospital Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz "Manejo de la medicación crónica durante el perioperatorio" Boletín Informativo Enero 2005.

⁵⁷ Juvany R, Mercadal G, Jódar R "Manejo perioperatorio de la medicación crónica no relacionada con la cirugía" An Med Interna (Madrid) 2004;21:291-300.

2. Interacción con el procedimiento quirúrgico:

- Hemorragias: En cirugía mayor y prostatectomía fundamentalmente.
- Tromboembolismo: Por inmovilidad e hipercoagulabilidad del estrés quirúrgico.
- Hipotensión: Por el efecto vasoactivo por pérdida sanguínea y de fluidos.
- Delirio: Por interacción con anticolinérgicos (ADT), narcóticos e hipnótico-sedantes.

3. Respuesta fisiológica al estrés:

Se produce una estimulación del eje HT-HF-adrenal y del sistema renina-angiotensina y por tanto un aumento en el catabolismo y la retención de sales y agua. Es importante tenerlo en cuenta en pacientes diabéticos y en pacientes que estén en tratamiento crónico con corticoides.

4. Desestabilización de la patología de base.

La suspensión del tratamiento crónico puede dar lugar a la reaparición de la patología base y/o Síndrome de retirada. P.ej: Beta-bloqueantes, agonistas alfa adrenérgicos, IMAO, ADT, BZD, antiepilépticos y antiparkinsonianos.

5. Cambios en la función gastrointestinal.

- Posibilidad de ingerir líquido hasta 2h antes de la IQ
- Alteraciones gastrointestinales postquirúrgicas.

6. Características intrínsecas de los fármacos. [Anexo 4.](#)

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS.

Se pueden describir tres tipos de causas en la alteración de la eliminación de los fármacos en las enfermedades hepáticas^{58,59}:

a. Descenso en la síntesis de proteínas de transporta (albúmina y alfa-glucoproteína).

Esto afecta a la biodisponibilidad de los fármacos con porcentaje de unión a proteínas elevado.

b. Cambios anatómicos en la circulación intrahepática.

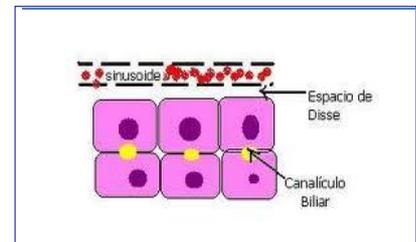
○ *Cambios en la microcirculación en la cirrosis;*

Alteraciones vasculares con una capilarización de la microcirculación. Limita la difusión de sustancias en el espacio de Disse (aquí se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma).

○ *Cambios en la macrocirculación en la cirrosis;*

Condicionan un aumento en la resistencia vascular intrahepática y producen hipertensión portal que condiciona la aparición de anaastomosis entre la vena porta y es sistema venoso sistémico. Como consecuencia;

- Aparición de varices esofágicas y gástricas.
- Parte de las sustancias administradas vía oral no alcanzará el hígado.



c. Daño de los hepatocitos.

Resulta en una disminución en la capacidad metabólica de éstas y, por tanto, una reducción en el aclaramiento intrínseco de los fármacos. Puede ser como consecuencia de;

- Enfermedad crónica (hepatitis crónica, hepatitis autoinmune...)
- Agentes durante una enfermedad aguda: Alcohol, virus, fármacos, sustancias tóxicas...).

⁵⁸ Formación continuada para farmacéuticos de Hospital V. Módulo 1.

⁵⁹ Periañez-Párraga L and col. "Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease". Rev Esp Enferm Dig Vol. 104. N.º 4, pp. 165-184, 2012

Tabla 50; Fármacos relacionados con lesión hepatocelular⁶⁰.

TIPO DE CÉLULA AFECTADA	CUADRO PATOLÓGICO	CLÍNICO-	EJEMPLOS
Hepatocitos	Hepatitis Aguda Hepatocelular		Paracetamol Halotano Isoniazida Diclofenaco Sulfamidas Trazodona Nefazodona Troglitazona
	Hepatitis aguda	colestásica/mixta	Amoxicilina/clavulánico Macrólidos (eritromicina) Clorpromacina
	Hepatitis granulomatosa		Difenilhidantoína Alpurinol Sulfamidas Diltiazem
	Hepatitis crónica		Nitrofurantoína Diclofenaco Metildopa Bentazepam
	Esteatosis esteatohepatitis		Amiodarona Tetraciclinas Metotrexate Ac. Valpróico Inhibidores de Transcriptasa inversa Corticoides/Estrógenos Tamoxifeno Antagonistas del calcio
	Adenoma/Adenocarcinoma hepático		Anticonceptivos orales Andrógenos
Colangiocito	Colestasis aguda		Anabolizantes Estrógenos
	Colestasis crónica		Clorpromacina
	Colangitis esclerosante		
Célula endotelial	Enfermedad venooclusiva		Azatioprina
	Dilatación sinusoidal		Ac nicotínico
	Peliosis hepática		Agentes quimioterápicos (ciclofosfamida)
	Síndrome Budd-Chiari		Anticonceptivos orales/anabólicos
Células estrelladas	Fibrosis perisinusoidal		Metotrexate Vitamina A

⁶⁰ Tejada Cifuentes F. "Hepatotoxicidad por Fármacos". REV CLÍN MED FAM 2010; 3 (3): 177-191

Tabla 51; Fármacos en los que la aparición de lesión hepática está asociada a la dosis administrada.

FÁRMACO	EFECTOS DOSIS DEPENDIENTE
Amiodarona	Dosis acumulada: esteatohepatitis
Anticonceptivos orales	Dosis acumulada: asociación con adenomas hepáticos
Bromfenaco	Dosis acumulada: necrosis de hepatocitos
Ciclofosfamida	Dosis altas: Necrosis de hepatocitos
Ciclosporina	Dosis altas: lesión colestásica
Cocaína	Dosis altas: necrosis isquémica
Metotrexato	Dosis altas o acumulada: necrosis de hepatocitos, fibrogénesis
Niacina	Dosis altas: necrosis isquémica
Paracetamol	Sobredosis: necrosis de hepatocitos, apoptosis

AJUSTE POSOLÓGICO DE FÁRMACOS EN IH.

A diferencia de lo que ocurre con la IR, en IH no hay guías ni algoritmos de referencia que faciliten el ajuste posológico de fármacos. El ajuste posológico se realizará fundamentalmente en fármacos con extracción hepática elevada (>60%) (Ver Tabla 52⁵⁸). Como norma general se utiliza la clasificación de Child-Pugh para estimar las dosis iniciales de este tipo de fármacos; así en pacientes de grado B, inicialmente, se disminuirá la dosis de los fármacos susceptibles de ajuste posológico un 10 – 40% y en pacientes de grado B, un 50%⁶¹.

Tabla 52: Categorización y recomendaciones posológicas generales en IH⁵⁹

CATEGORÍA	EXTRACCIÓN HEPÁTICA	BIODISPONIBILIDAD	UNIÓN A PROTEÍNAS	RECOMENDACIÓN GENERAL
1	Alta ($\geq 60\%$)	$\leq 40\%$		Reducción de la dosis inicial y de mantenimiento. Reducción= $\frac{\text{Dosis habit} * \text{Biodisponib}}{100}$
2	Intermedia (30 – 60%)	40 – 70%		Dosis de inicio: la mínima efectiva Dosis de mantenimiento: Ajustar como se describe en fármacos con baja extracción hepática y unión a proteínas
3	Baja ($\leq 30\%$)	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $<90\%$	Monitorizar Dosis de mantenimiento: Child-Pugh A: 50% de la dosis habitual Child-Pugh B: 25% de la dosis habitual Child-Pugh C: Monitorizar

⁶¹ Sola Morena y col. "Fármacos en Insuficiencia Renal y Hepática" Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. Vol XII N°1 2011.

En la siguiente tabla se incluyen fármacos, incluidos en la GFT del Hospital que tienen ajuste en pacientes con IH y cuya frecuencia de prescripción es elevada.

Tabla 53: Ajuste posológico de fármacos en IH. Adaptada de Periañez-Párraga L and col.

FÁRMACO	EXTRACCIÓN HEPÁTICA	% UNIÓN A PROTEÍNAS	OBSERVACIONES
Alopurinol	0,7		Reducir la dosis en un 50%.
Amitriptilina	0,57	95	Comenzar con el 50% de la dosis habitual. Ajustar en función de la respuesta clínica y los efectos secundarios.
Carbamazepina	0,062	75	Evitar en enfermedad hepática activa.
Caspofungina	0,004	97	Child-Pugh 7-9: Dosis inicial (D _i) 70 mg (primer día), dosis de mantenimiento (D _m) 35mg/24h. Child-Pugh index ≥ 10: D _i y de D _m 35 mg/24 h
Clindamicina	< 0,3	60 - 95	Monitorizar función hepática (FH). En Child-Pugh C, aumentar el intervalo o reducir La dosis.
Codeína	0,52	0	Evitar en Child-Plugh C y cirrosis. Produce sedación.
Diazepam	0,02	98	Disminuir dosis a la mitad o sustituir por lorazepam.
Doxiciclina	< 0,3	80 – 93	Precaución. Valorar otro antibiótico si hepatotoxicidad
Eritromicina	0,38	75 – 90	Child-Pugh A = 0,5 g/8 h Child-Pugh B = 0,3 g/8 h Child-Pugh C = 0,3 g/8 h
Fenobarbital	0,002	50	Evitar en Child-Pugh C.
Fluconazol	0,002	11 - 12	Evitar en hepatitis descompensada
Fluoxetina	0,22	94	Reducir dosis a la mitad en cirróticos (sin ascitis) o ampliar intervalos (administración a días alternos).
Glibenclamida	No conocido	99	D _i ; 1,25mg. Monitorizar efectividad.
Haloperidol	0,55	92	Reducir dosis a la mitad. Monitorizar efectividad.
Isoniazida	< 0,3	4 – 30	Monitorizar FH. Contraindicado en IH severa.
Levodopa			La formulación retard debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática ⁶² .
Metformina			Evitar en Child-Pugh C.
Metotrexato	0,005	50	En función de los niveles de Bilirrubina total y AST, reducir dosis de metotrexato en: <ul style="list-style-type: none"> • < 3 mg/dL and AST < 180 UI: 0% • 3.1-5 mg/dL or AST> 180 UI: 25% • > 5 mg/dL: contraindicado.
Metronidazol	0,002	< 20	Child-Pugh C: 250 mg/8 h.
Morfina	0,76	20 - 36	Evitar en Child-Plugh C y cirrosis. Produce sedación. Contraindicada en enfermedad hepática aguda.
Paracetamol	< 0,3	10 – 30	Dosis máxima; 2g/24h.
Ranitidina	0,48	15	En pacientes cirróticos, dosis máxima diaria 150 mg.
Rifampicina	No conocida	60 - 90	Dosis máxima 6-8 mg/kg dos veces a la semana.
Sertralina			Reducir dosis o frecuencia. Contraindicado en IH grave ⁶² .
Tigeciclina	No conocida	71 – 89	Child-Pugh C: D _i 100 mg iv. D _m de 25mg/12h.
Valpróico	0,01	90	Reducir la dosis un 50% y monitorizar Cp.
Verapamilo	0,7	88 – 94	Child-Pugh C: Reducir la dosis iv un 50% y oral un 20%.
Voriconazol	No conocida	58	Child-Pugh A y B: D _i 6mg/kg/12h i.v. (1 día). D _m 2mg/kg/12h. Vía oral; 100mg/12 h si peso corporal > 40 kg y 50 mg/12 h en caso contrario. Child-Pugh C: Evitar o valorar beneficio/riesgo a dosis de 2 mg/kg/12 h.

⁶² Ficha técnica del medicamento

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR.

A diferencia con la función renal, no existe ninguna prueba de laboratorio que permita medir de forma cuantitativa la función hepática y el grado de empeoramiento de la misma.

- Bilirrubina
 - Albúmina
 - INR o tiempo de protrombina
 - Transaminasas
- } Cálculo de la clasificación Child-Pugh

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. Ficha técnica del medicamento.
2. Micromedex ®. Healthcare Series.
3. Cálculo del índice de Child-Pugh:

<http://www.ibdpage.com/contrivances/childpugh.html>

<http://www.higadograso.cl/calculadora-child.htm>

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON DOLOR.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PACIENTE CON DOLOR.

Se entiende el dolor como un proceso global y complejo que engloba procesos sensoriales y emocionales.

	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Incidencia	Común	Raro
Duración	Menos 3-6 meses	Más de 3-6 meses
Causa	Conocida y tratable	Incierta, difícil de tratar
Finalidad biológica	Útil, protector	Inútil, destructivo
Mecanismo generador	Unifactorial	Plurifactorial
Estado emocional	Ansiedad	Depresión
Conducta	Reactiva	Aprehensión
Modelo	Médico clásico	Pluridimensional
Objetivo terapéutico	Curación	Readaptación
Tratamiento	Lógico y efectivo	Empírico y variable
Resultados	Buenos	Muy variables
Sedación	A veces deseable	Debe evitarse
Duración de la analgesia	Hasta que pase el episodio	Todo el tiempo posible
Vías de administración	Parenteral	Oral y rectal
Dosis general	Promedio	Individualizada
Componente psicológico	No importante	Puede ser determinante
Dependencia y tolerancia	Raras	Frecuentes

La aplicación de un **algoritmo de decisión sistemático**, por el que se seleccione la opción terapéutica más eficiente en cada momento, puede ser un instrumento de utilidad en el abordaje del dolor crónico (ver [anexo 5](#)⁶³).

FÁRMACOS A MONITORIZAR.

1. DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

El inicio del tratamiento de cualquier dolor crónico, debe pasar por la utilización de la **vía oral**, como la vía más eficaz, de bajo coste, cómoda y de buena aceptación por el paciente y su familia. El dolor referido por los pacientes después de la cirugía es altamente variable y está condicionado por el tipo de cirugía y de enfermo. En ambos casos, el tratamiento se basará en la **escalera analgésica de la OMS**.

⁶³ "Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor crónico: una propuesta necesaria (I)" G. Cerdá-Olmedo y col. Rev Soc. Esp Dolor 7: 225-233, 2000

Tabla 54: Tratamiento analgésico según el tipo de dolor.

TIPO DE DOLOR	CUADRO	TRATAMIENTO
NOCICEPTIVO - Somático - Visceral	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoartritis, alteraciones mecánicas del raquis, post-traumática. - Síndrome miofascial. - Úlceras cutáneas. - Alteraciones inflamatorias no articulares (polimialgia reumática). - Dolor isquémico (arteriopatías arterioesclerosis..) - Metástasis óseas. - Incisiones quirúrgicas - Dolor visceral (pancreatitis, cirrosis...) 	1.AINEs 2.Opiáceos menores. 3.Opiáceos mayores. Pueden asociar fármacos coadyuvantes. Como última opción, técnicas.
NEUROPÁTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Neuralgia postherpética - Neuralgia del trigémino - Neuropatía diabética dolorosa. - Dolor central (ACV...) - "Miembro fantasma" - Dolor mielopático o radicular (estenosis de canal medular, fibrosis periradicular...) - Sd dolor regional complejo 	Fármacos coadyuvantes con dosis bajas de analgésicos: ADT, anticonvulsivantes o relajantes musculares. Como última opción, técnicas.
MIXTO/PATOLOGÍA INDETERMINADA	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea crónica - Vasculopatías dolorosas. 	Diferentes estrategias solas o combinadas.
PSICÓGENO	<ul style="list-style-type: none"> - Somatizaciones - Cuadros histéricos 	Terapia psiquiatra/psicólogo.

Escalera de la OMS

Figura 5: Escalera analgésica de la OMS.

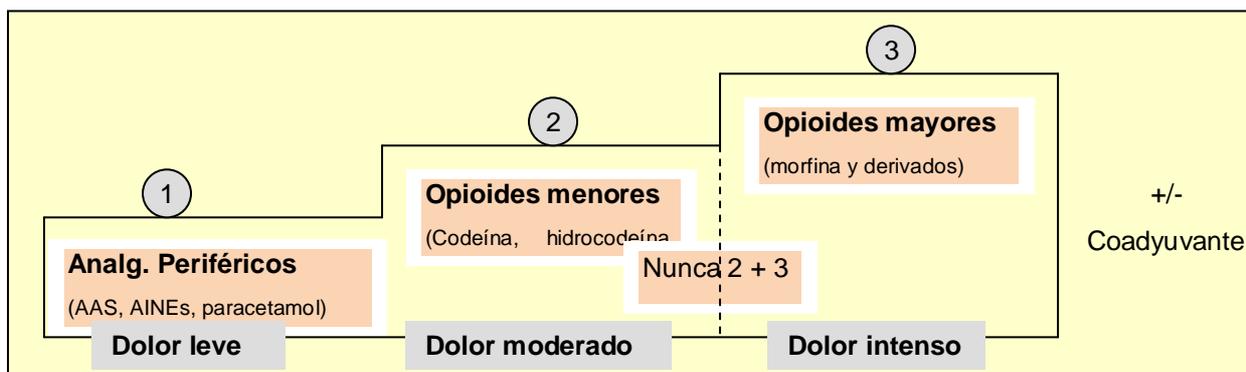


Tabla 55: Tratamiento del dolor de intensidad medio-moderada.

FÁRMACO	DOSIS	OBSERVACIONES
Paracetamol	Dosis máxima 1g/6h (tanto oral como iv)	Igual eficacia analgésica que salicilatos pero con mejor tolerancia gástrica. Sin acción antiinflamatoria ni antiplaquetaria. Monitorizar; nefritis intersticial y necrosis hepática. Su principal limitación está en su hepatotoxicidad a dosis altas (>10g) o en tratamientos prolongados.
Metamizol	0,5 - 2g /6-8h	Muy utilizado en dolor de origen espasmódico. Efecto adverso a vigilar; agranulocitosis (no ligado a dosis ni duración de tratamiento; Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente y se debe controlar el recuento sanguíneo). La administración iv debe ser lenta para evitar hipotensión.
Salicilatos	Antiagregante: 300-500 mg/24h. Analgésico: 1-3g/24h Antiinflamatorio: >4g/24h. Uricosúrico: 6-8g/24h.	Efectos adversos: reacciones anafilácticas graves, incluso shock, alt. Gastrointestinales y hematológicas y aumento de la retención de ac. Úrico.
Ketorolaco	10mg/6-8h vía oral; 10-30mg/6-8h iv	Duración de tratamiento; 2 días iv y 7 días oral por riesgo de alteraciones gastrointestinales. Dosis máxima diaria; 90 mg en adultos y 60 mg en ancianos.

Tabla 56: Dolor de intensidad medio-moderada;

FÁRMACO	DOSIS	OBSERVACIONES
Morfina*	5 – 10 mg/3-4 h iv	No tiene techo terapéutico. Tolerancia y dependencia mínimas durante el tratamiento del dolor agudo. Efectos secundarios: Depresión respiratoria, estreñimiento, sedación y retención urinaria.
Meperidina	100 mg/3h iv, im	Acción anticolinérgica, es el que produce más alteraciones hemodinámicas. No produce espasmo del esfínter de Oddi. Evitar en IR y tratamiento prolongado por riesgo de neurotoxicidad.
Tramadol	50 – 100mg/6-8h oral o iv	Dependencia cruzada con opiáceos. En tratamientos prolongados puede aparecer dependencia.
Codeína	60 mg/24h.	La asociación de Paracetamol + Codeína consigue una buena potencia analgésica: 1000/60 (NNT 1,9), 600-650/60 (NNT 3,1) y 350/30 (NNT 5,3).

**Opioides mayores:*

1. **Morfina:** Opiode mayor de elección por vía oral.

- Inicio de tratamiento: La morfina de liberación rápida comienza su acción aproximadamente a los 20 min de su administración ($t_{max} = 60$ min). Administrar cada 4 horas. Ajustes de dosis cada 24 horas.
- Titulación de dosis: Los aumentos de la dosis total diaria hasta el ajuste serán entre 25-50% de la dosis previa. Si tras 2-3 incrementos no se consigue el control será necesario valorar posible resistencia a la Morfina.

- Equivalencias:

- *Paso a morfina de liberación sostenida:* Dividir la dosis total en dos tomas de morfina de liberación sostenida.

- *Paso de parenteral a oral:* La dosis total será un 50-100% superior a la dosis parenteral. 10 mg morfina parenteral equivalen a 30 mg de morfina oral aproximadamente.

- *Paso de oral a parenteral:* 30 mg de morfina oral cada 4 h equivale a 10 mg de morfina subcutánea cada 4 h, o bien a una infusión intravenosa continua de 2.5 mg/hora (dosis de 10 mg, dividida por 4 hs = 2.5 mg/hora).

- Rescate: La dosis de rescate se calcula como 1/6 de la dosis total diaria ó, según otros autores, un 10% del total.

- Los metabolitos activos de la morfina son aclarados a nivel renal. En IR se utilizarán dosis menores e intervalos mayores. La morfina de liberación rápida es segura en estos casos.

2. Fentanilo: Potencia superior a la de la morfina y de alta liposolubilidad, lo que le hace útil administrado por vía transdérmica. El calor local puede aumentar su paso a la circulación, por lo que se debe evitar la aplicación de calor local, y tener en cuenta el posible fenómeno de sobredosificación ante procesos febriles intensos (>40°C) y mantenidos.

- Dosis inicial:

- *Sin tratamiento anterior con opioides:* D_{max} de inicio, 25 microgramos/hora.

- *Tratamiento previo con opioides*⁶⁴:

1. Calcular las necesidades analgésicas de las 24 horas previas.

2. Convertir estas cantidades a la dosis de morfina equianalgésica.

Tabla 57: Dosis equianalgésicas de opioides.

Nombre del medicamento	Dosis Equianalgésica (mg)	
	IM*	oral
morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)** 60 (asumiendo dosis única o intermitentes)
hidromorfona	1,5	7,5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (rectal)
diamorfina	5	60
petidina	75	---
codeína	130	200
buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)

*Basado en un estudio de dosis única en el cual cada dosis intramuscular del fármaco mencionado se comparó con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son las recomendadas cuando se cambia de vía parenteral a vía oral.

** El rango de potencia para morfina oral/IM se basa en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

⁶⁴ Ficha técnica Durogesic®

3. Calcular la dosis correspondiente de fentanilo en parche a partir de la dosis calculada de morfina cada 24 horas.

Tabla 58: Equivalencia de dosis morfina oral-fentanilo transdérmico.

Morfina oral 24-horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® MATRIX (microgramos/hora)
<135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200

- Titulación de dosis: Incrementos cada tres días y utilizando parches de 12 ó 25 mcg/hora. Tenerse en cuenta las necesidades suplementarias de analgésicos (morfina oral 45/90 mg/día ≈ Durogesic® Matrix 12/25 mcg/hora) y la situación de dolor del paciente.

3. **Metadona**: Su uso como analgésico no es muy común. En las siguientes tablas podemos ver las equivalencias con morfina⁶⁵.

Total Daily Baseline ORAL Morphine Dose	Est. Daily ORAL Methadone as % of Total Daily Morphine Dose	Est. Daily IV Methadone as % of Total Daily Morphine Dose*
less than 100 mg	20% to 30%	10% to 15%
100 to 300 mg	10% to 20%	5% to 10%
300 to 600 mg	8% to 12%	4% to 6%
600 to 1000 mg	5% to 10%	3% to 5%
more than 1000 mg	less than 5%	less than 3%

*assumes a 2:1 ratio for converting from oral to IV methadone

Total daily baseline PARENTERAL morphine dose	Est. Daily PARENTERAL Methadone Requirement as % of Total Daily Morphine Dose
10 to 30 mg	40% to 66%
30 to 50 mg	27% to 66%
50 to 100 mg	22% to 50%
100 to 200 mg	15% to 34%
200 to 500 mg	10% to 20%

**Derived from Table 1, assuming 3:1 oral: parenteral morphine ratio

⁶⁵ Micromedex Healthcare.

Coadyuvantes: Han sido desarrollados y sintetizados para otras indicaciones diferentes al dolor, pero que han demostrado su eficacia en el control adecuado del mismo, completando la acción de los fármacos analgésicos. Estrictamente distinguimos:

- Fármacos coanalgésicos: Con acción analgésica demostrada por sí mismos (p.ej. ADT)
- Fármacos coadyuvantes: Sin capacidad analgésica propia, pero susceptibles de incidir sobre los factores que pueden modificar el umbral del dolor (hipnóticos, ansiolíticos...).

Tabla 59: Características de los principales coadyuvantes.

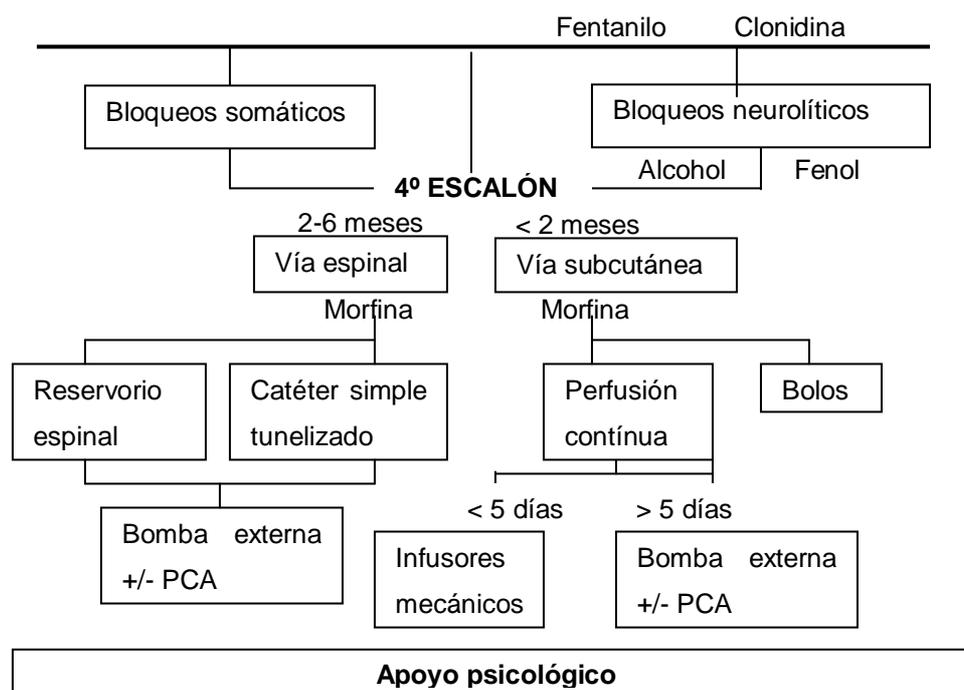
MEDICAMENTO/DOSIS	COMENTARIOS
<p>Antidepresivos AMITRIPTILINA <i>Dosis inicial: 25mg. Incrementos de 25mg hasta 100-150 mg/día.</i> PAROXETINA VENLAFAXINA <i>Dosis 150-225 mg/día</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles principalmente en dolor neuropático por desaferenciación. - Uso limitado por efectos anticolinérgicos. Terapia escalonada. - Dosis y tiempo para obtener efecto analgésico menor que como antidepresivo. - Mejor perfil de toxicidad para paroxetina pero menor experiencia. - Venlafaxina parece ser eficaz en neuropatía diabética y otras neuropatías.
<p>Anticonvulsivantes CARBAMAZEPINA <i>Dosis inicial: 100-200mg/día</i> <i>Dosis terapéutica: 100-400mg/6-8h</i> OXCARBAZEPINA <i>200 – 600mg/24h divididos em 2-3 dosis.</i> VALPROATO <i>200-600mg/día</i> FENTOÍNA <i>100mg/12-8h</i> GABAPENTINA <i>300-3600mg/día</i> LAMOTRIGINA <i>Iniciar a dosis bajas, ir aumentando de 25-50 mg diarios durante 15 días hasta Dm 200mg/24h.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles principalmente en dolor neuropático lancinante y paroxístico. - Pueden producir inmunosupresión, efectos centrales aditivos a la morfina. - Monitorización cuidadosa. - Experiencia limitada con los nuevos anticonvulsivantes. - Menos efectos secundarios.
<p>Corticosteroides DEXAMETASONA <i>Dosis variables: 1-100mg</i></p>	<p>Más efectivos cuando existe un componente inflamatorio o edematoso asociado al dolor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicados en compresión medular, aumento presión intracraneal, metástasis óseas... - Otras acciones beneficiosas: mejora el apetito, antiemética...
<p>Otros BACLOFENO, CLONIDINA, KETAMINA CAPSAICINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Indicados en dolor neuropático refractario a las anteriores alternativas. - Baclofeno es un relajante muscular útil en el dolor asociado a contractura muscular.
<p>Bifosfonatos ZOLEDRÓNICO: 4 mg/ 3-4 semanas PAMIDRONATO: 90mg IV /mes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Útiles en dolor por metástasis óseas principalmente con patrón osteolítico.

2. DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO

En estos pacientes el dolor, aun a pesar de no ser el único síntoma, sí es el que más angustia genera al paciente y a su familia. Es prioritario abordarlo de una forma **eficaz y precoz**.

La **sedación** no debería incluirse como una opción terapéutica real en el manejo del dolor, aunque sí legítima e inevitable en algunas ocasiones, pero que nos obliga a cuestionarnos seriamente la calidad de control de dolor que hemos ofrecido hasta ese momento.

El algoritmo propuesto sería igual al anterior hasta el tercer escalón, a partir de éste el árbol sería⁶⁶:



El manejo de los opioides potentes y los fármacos coadyuvantes por vía oral/transdérmica, será imprescindible para conseguir un control adecuado del dolor en esta fase. En el paciente terminal, el papel del bloqueo nervioso puede ser de tipo diagnóstico o terapéutico. Los bloqueos diagnósticos se hacen fundamentalmente en estos pacientes, para averiguar y predecir el posible éxito de un bloqueo neurolítico planeado.

Por otra parte, no podemos olvidar que la neurolisis no suele resolver todos los problemas que ocasiona el dolor oncológico, por lo que en muchas ocasiones, se precisa continuar con la administración de **fármacos analgésicos, coadyuvantes y apoyo psicológico**.

⁶⁶ "Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor crónico: decisiones específicas para el paciente terminal (II)" G. Cerdá-Olmedo y col. Rev Soc. Esp Dolor 7: 306-312, 2000

LA VÍA ESPINAL⁶⁷.

La principal **ventaja** del uso de opiodes espinales (intratecales o epidurales) en comparación con la administración sistémica, es la posibilidad de utilizar dosis diarias menores, la mayor duración por dosis y los menores efectos colaterales a nivel del sistema nervioso central, lo que se traduce en una mejor relación del paciente con su entorno. Las indicaciones para la utilización de esta vía en pacientes con dolor crónico en situación terminal incluyen:

- Pacientes con control algíco insuficiente, después de haber superado, sin éxito, los pasos anteriores del algoritmo: la vía oral (200-300 mg/día de morfina, con control sintomático parcial o nulo), la vía transdérmica y/o los bloqueos periféricos.
- Pacientes con un alivio eficaz de su dolor, pero a costa de soportar efectos secundarios importantes que alteran significativamente su calidad de vida.
- Una expectativa de vida por encima de los 2 meses.

La **infusión intratecal** (IT) es un sistema analgésico más potente, que proporciona una analgesia de mayor “calidad”, precisando dosis inferiores con menor presencia y gravedad de los efectos secundarios inherentes a los opiáceos y con muy baja incidencia de complicaciones, la mayoría de las cuales pueden resolverse sin prescindir de la utilización del sistema. Se considera un sistema caro si se emplea menos de 2 meses⁶⁹.

Fármacos: Se han establecido 5 líneas de tratamiento en la selección de fármacos para su infusión espinal:

- **Primera línea:** Amplia experiencia clínica y datos tanto clínicos como preclínicos que avalan seguridad y eficacia durante periodos prolongados de tiempo.
 - **Morfina;** Parece ser el fármaco más efectivo y mejor tolerado. Existen comercializadas presentaciones de sulfato y clorhidrato de morfina sin conservantes ni antioxidantes.

Las concentraciones a las que se emplean los sistemas de infusión son de hasta 50 mg/ml (en España la mayor concentración comercializada es de 40 mg/ml). *Dosis recomendada* 0,02-0,05mg/h con bolos adicionales de 0,2-0,5mg si es necesario. La dosis inicial se puede calcular en función del consumo previo de opiodes referido a mg de morfina oral (ratio 100:1 oral vs intratecal⁶⁸). Está descrita la formación de granulomas en infusiones de sulfato de morfina con

⁶⁷ “Guía práctica de infusión espinal” Grupo español de Neuromodulación.

⁶⁸ “Intrathecal Treatment in Cancer Patients Un responsive to Multiple Trials of Systemic Opioids” Sebastiano Mercadante and col. Clin Pain 23:9:793-798. Nov-Dec 2007.

duración superior a 28 días y a dosis superiores a 12 mg/día, que pueden alterar la función neurológica; como medida profiláctica se recomienda utilizar dosis y concentraciones bajas (15-30 mg/ml). Efectos Secundarios: disfunción sexual, alteración de la menstruación y otros problemas endocrinos⁶⁹. A dosis terapéuticas no es neurotóxica.

- Segunda línea: Limitado número de ensayos clínicos pero con amplia experiencia clínica. Elección en dolor neuropático. Se trata de asociaciones de morfina con:
 - **Bupivacaína:** Potencia la analgesia de la morfina y retrasa su tolerancia. Dosis habitual 1-3 mg/día, Dmax 30 mg/día siendo la concentración máxima recomendada 38 mg/ml. Permite disminuir la dosis de morfina en un 23%⁶⁹.
 - **Clonidina:** Dosis habitual 1mg/día siendo la concentración máxima a utilizar 0,2-0,6mg/ml (viales comercializados; C= 0,5mg/ml). Titulación previa de la dosis (Di 0,1 mg/ml y ascender en 10 mcg cada día) para reducir efectos secundarios (bradicardia, hipotensión y sedación)
- Tercera línea: Datos clínicos y científicos limitados.
 - Ziconitide. Antagonista de los canales de calcio tipo N y específica y selectivamente bloquea la liberación de glutamato. Di 0,1mcg/h (2,4 mcg/día), Dosis habitual 2,5-25 mcg con efectos adversos tolerables (confusión y constipación) y Dmax 0,9 mcg/h.
 - Morfina+clonidina+bupivacaína
- Cuarta línea: Pocos datos preclínicos y escasa experiencia. Si intolerancia a la morfina o hiperalgesia (rotación de opiáceos).
 - Fentanilo, Meperidina, Tramadol.
 - Baclofeno: Seguro y efectivo. Aprobado por la FDA para su utilización crónica por vía espinal en el tratamiento de la espasticidad pero los estudios como analgésico son escasos. Sólo se debe utilizar cuando existe dolor causado por la espasticidad, acompañado de rigidez y calambres musculares. Dosis 5-50 mcg vía subaracnoidea, 10-500mcg/día en infusiones subaracnoideas siendo la media de la Dm 90-703 mcg/día
- Quinta línea: Sólo para dolor intratable y situación clínica extrema. Escasa evidencia y experiencia clínica.
 - Midazolam, Ketorolaco, Ropivacaína, Gabapentina, Buprenorfina.

⁶⁹ “Systematic Review of Intrathecal Infusion Systems for Long-Term Management of Chronic Non-Cancer Pain” Vikram B and col. Pain Physician 2009; 12:345-360.

LA VÍA SUBCUTÁNEA.

Su lugar terapéutico es en el dolor del paciente en situación terminal, que no ha conseguido un control sintomático adecuado por la vía oral (incapacidad de deglución, inconsciencia, obstrucción intestinal....) o la realización de bloqueos neurolíticos si estuvieran indicados, y con una esperanza de vida inferior a los 2 meses. Con una esperanza de vida mayor, sería más rentable, en términos de calidad de vida, utilizar la vía espinal que permite una mayor calidad de la analgesia y evita la punciones subcutáneas repetidas. En muchos enfermos caquéticos, la aguja debe cambiarse cada 2 ó 3 días, aunque en general en los diversos trabajos se recomienda el cambio del lugar de punción cada 7 días.

Los picos plasmáticos de morfina administrada por vía subcutánea se alcanzan en 15 minutos y la vida media de eliminación es alrededor de 150 minutos.

EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DE LOS OPIOIDES:

1. Estreñimiento

Debe tratarse de forma **profiláctica**.

- I. Ablandadores de heces: Docusato sódico 50 mg/día + abundantes líquidos y fibra.
- II. A las 48 h sin evacuación: Bisacodil 5 mg al acostarse. Leche de magnesio.
- III. A las 72 horas, excluir impactación y resolver si es preciso con extracción manual
- IV. Bisacodil + Enemas

Recientemente se está empleando polietilenglicol + electrolitos vía oral en sobres, resultando muy útil tanto en la profilaxis como en casos de impactación.

2. Náuseas y vómitos:

Para prevenirlos se aconseja administrar, al menos el primer día de tratamiento con el opioide, metoclopramida antes de la toma. Tratamiento:

- I. Metoclopramida (especialmente si existe retraso del vaciado gástrico) 10-30 mg/8h VO, ó 0,1-0,3 mg/Kg IV.
- II. Haloperidol 1-3 mg al acostarse
- III. Ante cuadros sintomáticos importantes se utilizan anti 5-HT₃ como Ondansetron 4-8 mg/8 h VO ó IV.
- IV. Clorpromazina (por su acción antidopaminérgica) 10-25 mg/6h

3. Sedación:

Valorar la suspensión de fármacos concomitantes que pueden potenciar sus efectos depresores (hipnóticos, antidepresivos..). Como medida de profilaxis se aconseja tomar bebidas estimulantes o utilizar los preparados retard. Tratamiento:

- I. Valorar la disminución de las dosis y asociar coadyuvantes.
- II. Asociar fármacos estimulantes: Anfetaminas (metilfenidato 10 mg/12 h) o cafeína.
- III. También puede ser indicación de pasar a una vía que nos permita una mayor analgesia con menor dosis total de opioide.

4. Depresión Respiratoria:

No ocurre si la dosificación es correcta. Tratamiento:

- Naloxona de 5-10 mgr/Kg IV. Se puede repetir a intervalos de 2-3 minutos hasta conseguir el efecto deseado. (si es necesaria una perfusión continua se hará a un ritmo de 2,5 mgr/Kg/h).

5. Retención urinaria:

Frecuencia de presentación muy variable (0-80%). No es dosis-dependiente y es más frecuente en pacientes jóvenes y con el uso de morfina. Tratamiento: Sondaje vesical transitorio.

6. Prurito:

Efecto secundario frecuente al utilizar la vía espinal. Sólo un 1% tiene carácter severo. Localizado fundamentalmente en cara, cuello y mitad superior del tórax. Tratamiento: Difenhidramina 25 mg IV, Ondasentrón 4-8 mg/8-12 h IV

7. Alteraciones mentales:

Pueden ser muy variadas, desde sensación de euforia que facilita el efecto analgésico y la dependencia física, hasta fenómenos disfóricos, síndromes psicoticomiméticos (efecto Kappa) hasta cuadros psicóticos con alucinaciones verdaderas.

8. Tolerancia y Dependencia física:

Son fenómenos que se presentan con el uso continuado de opioides pero que no deben limitar en modo alguno su utilización. No deben confundirse con la dependencia psicológica o adicción. La tolerancia significa que para conseguir un mismo efecto analgésico es necesaria la utilización progresiva de dosis más altas de opioide. Su mecanismo patogénico es muy complicado y no desvelado al completo en la actualidad.

PARÁMETROS ANALÍTICOS A VALIDAR:

Monitorizar función renal si el tratamiento analgésico se realiza con fármacos de eliminación renal y/o nefrotóxicos (morfina, AINES...).

RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.

1. “Guía práctica de fármacos y dolor” E García-Quetglas y J.R. azanza. 2006.
2. “Guía práctica de infusión espinal” Grupo español de Neuromodulación.
3. “Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor crónico: una propuesta necesaria (I)” G. Cerdá-Olmedo y col. Rev Soc. Esp Dolor 7: 225-233, 2000
4. “Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor crónico: decisiones específicas para el paciente terminal (II)” G. Cerdá-Olmedo y col. Rev Soc. Esp Dolor 7: 306-312, 2000

ANEXOS.

ANEXO 1: DOSIS MÁXIMAS DE MEDICAMENTOS EN PSIQUIATRÍA

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÁXIMAS ADULTOS	ADMINISTRACIÓN	AJUSTE
Alprazolam	ORAL: 10 mg/día (depresión) ^{70,71,72,73}	Repartir en 3 tomas	IR,IH (EVITAR)
Amisulprida	ORAL: 1200mg/día ^{70,71,72,73}	Repartir en 3 tomas	EDAD, IR
Amitriptilina	ORAL: 300 mg/día ^{70,71,72,73}	Repartir en 3 tomas o monodosis al acostarse	EDAD
Aripiprazol	ORAL: 30 mg/día ^{70,71,72,73}		
Biperideno	ORAL: 16mg/día ⁷³ IV,IM: 8mg/día ⁷⁰	Después de las comidas. Repartir en 2-3 tomas	
Bromazepam	ORAL: 36 mg/día ⁷²	Repartir en 3 tomas	EDAD,IR,IH
Bupropion	ORAL: 300 mg/día ^{70,71,72}	Preferiblemente por las mañanas. Intervalo mínimo entre tomas: 8h	IR,IH
Citalopram	ORAL: 60 mg/día ^{70,71,72}	Monodosis vespertina o nocturna.	EDAD,IH
Citicolina	ORAL: 2000mg/día ^{70,72}		
Clometiazol	ORAL: 3.072 mg/día (abstinencia alcohólica) ⁷⁴	Reducción progresiva de dosis inicial en 10-15 días.	EDAD, IR, IH
Clomipramina	ORAL: 250mg/día ^{70,72,73}	Repartir en 3 tomas	IR, IH
Clonazepam	ORAL: 20 mg/día IV: 10mg/día ^{70,71,72}		EDAD
Clorpromazina	ORAL: 300 mg/día ^{70,71,72}	Repartir en 3 tomas	IH (EVITAR)
Clotiapina	ORAL:80mg/día (2 tomas) IV,IM: 360mg/día ⁷⁰		IH (EVITAR)
Clozapina	ORAL: 900mg/día ^{70,71,72}	Repartir en 2-3 tomas	IH (EVITAR)
Diazepam	ORAL: 10 mg/6 horas (Sd privación alcohólica) ⁷⁴ IV: 0.1-0.2 mg/kg/8h (Deprivación alcohólica) ⁷⁴		IH, EDAD
Donepezilo	ORAL: 10 mg/día cada 4-6 semanas.	Al acostarse	IR,IH SEVERA
Escitalopram	ORAL: 20 mg/día ^{70,72,73}		IR SEVERA, IH

⁷⁰ Guía de terapia farmacológica. Medimecum 2011.

⁷¹ Programa dosis máxima. Disponible en: <http://www.dosismaxima.es> Consultado el 14 de septiembre de 2011

⁷² Ficha Técnica del producto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

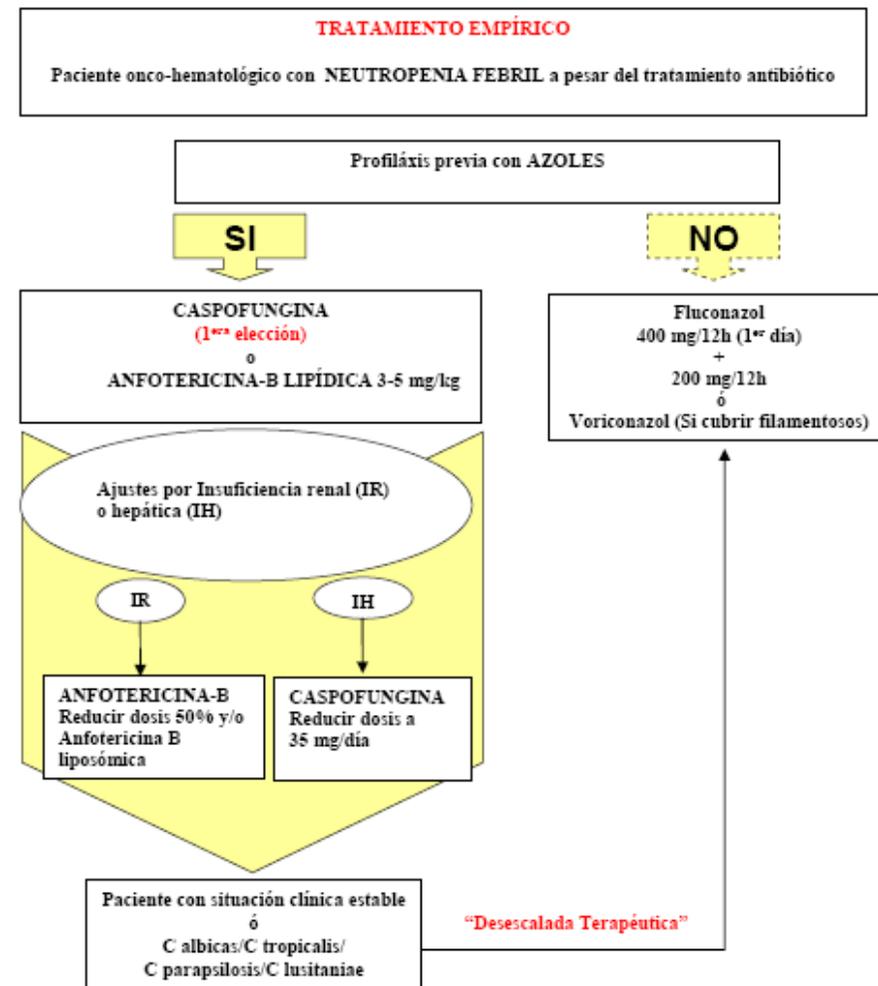
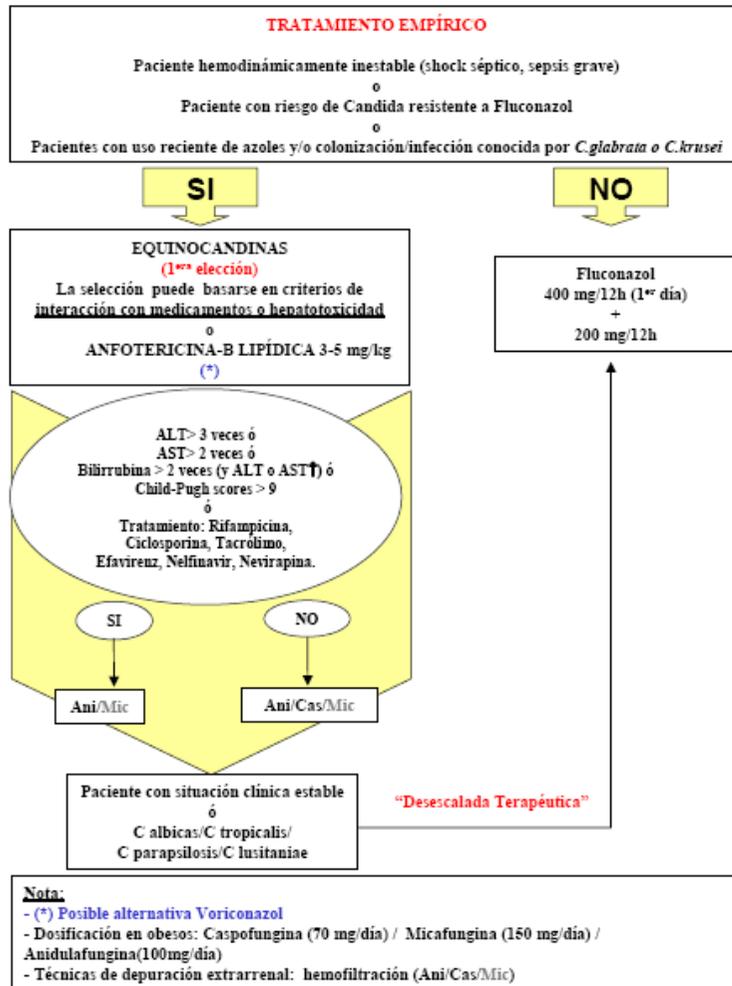
⁷³ MICROMEDEX 2.0. Consultado el 8 de Febrero de 2013.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÁXIMAS ADULTOS	ADMINISTRACIÓN	AJUSTE
Flufenazina	SC,IM: 125mg/mes ⁷⁰	Repartir en 3 tomas	IR, IH (PRECAUCIÓN)
Flunitrazepam	ORAL: 2 mg/día	30 min antes de acostarse	EDAD,IR,IH
Fluoxetina	ORAL: 80mg/día ^{70,72,74}	Preferiblemente al despertar.	EDAD, IR SEVERA,IH
Fluvoxamina	ORAL: 300mg/día ^{70,71,72,73}	Preferiblemente dosis nocturna	IR (PRIMER MES TRATAMIENTO) IH SEVERA
Gabapentina	ORAL: 3.600mg/día ^{70,71,72}	Repartir en 3 tomas	IR
Imipramina	ORAL: 300 mg/día ⁷⁰		
Levetiracetam	ORAL: 3.000mg/día ^{70,71,72}	Cada 12h	IR,IH SEVERA
Levomepromazina	ORAL:300mg /día ^{70,71}		IR,IH (EVITAR)
Litio	ORAL: 2.400mg/día ⁷⁰ (Según monitorización)	Repartir en 2 tomas	IR
Lorazepam	ORAL: 20 mg/día ^{70,71}		IH
Lormetazepam	ORAL: 2 mg/día (dosis alta) ^{70,71}	15-30 min antes de acostarse	
Maprotilina	ORAL: 225mg/día ⁷³		IH
Mianserina	ORAL: 200mg/día ⁷⁴		EDAD, IH
Mirtazapina	ORAL: 45 mg/día ^{71,72}		
Olanzapina	ORAL: 20 mg/día IM: 3 inyecciones/día y 3 días de tratamiento ^{70,71}		IR,IH
Oxcarbazepina	ORAL:2400 mg/día ^{70,71,72}		IR
Paliperidona	ORAL:12 mg/día ^{70,71,72}	Tomar por la mañana, con o sin el desayuno.	IR
Paroxetina	ORAL:60 mg/día ^{70,71,72}	Preferiblemente al despertar.	EDAD,IR,IH SEVERA
Periciazina	ORAL:320 mg/día ⁷³	Repartir en 2-3 tomas	IR, IH (PRECAUCIÓN)
Pimozida	ORAL:20 mg/día ⁷²		EDAD, IH
Quetiapina	ORAL: 1.200 mg/día ⁷⁴	Los comprimidos deben tragarse enteros. Repartir en al menos 2 tomas.	IH
Reboxetina	ORAL:12 mg/día ^{70,72,73}	Repartir en 2 tomas	EDAD, IR SEVERA,IH
Risperidona	ORAL:16 mg/ día ^{70,71,72}		IR, IH
Risperidona depot vial 50 mg (cada 14 días) IM	75 mg/15 días ⁷⁴		
Sertralina	ORAL: 200 mg/día ^{70,71,72,73}		IH PRECAUCIÓN
Sulpirida	ORAL: 3.200mg/día ⁷³	Repartir en 2-3 tomas	IR
Tiaprída	ORAL: 800mg/día ⁷⁴		IR
Trazodona	ORAL:600 mg/día ^{70, 72,73,74}		EDAD, IH
Valproico	ORAL: 3.000mg/día (dosis alta) ^{70,71}	Repartir en 3 tomas	IR,IH CONTRAINDICADO
Venlafaxina	ORAL: 375 mg/día; Retard 225mg/día ^{70, 72,74}	Repartir en 2-3 tomas	IR, IH

⁷⁴ Manual de Psicofarmacología. M. Salazar, C. Peralta, FJ. Pastor. 2ª Edición 2011

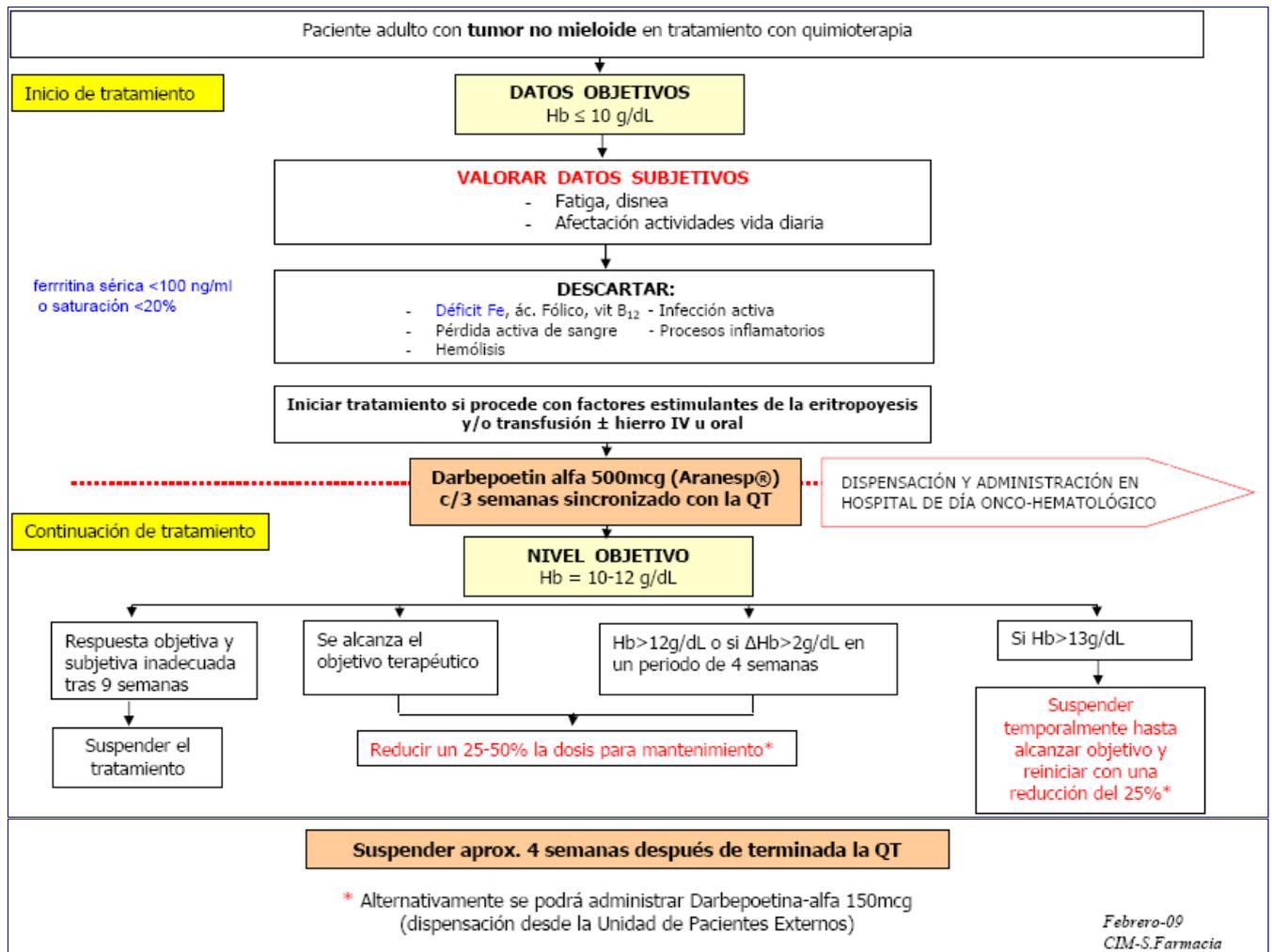
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÁXIMAS ADULTOS	ADMINISTRACIÓN	AJUSTE
Ziprasidona	ORAL: 160 mg/día (2 tomas) ⁷⁴ IM: 40 mg/día, 3 días consecutivos ^{70,72}	Tomar con alimentos.	
Zolpidem	ORAL: 40 mg/día (parkinsonismo asociado a antipsicóticos) ⁷⁴	Repartir en cuatro tomas.	EDAD
Zuclopentixol	ORAL: 150mg/día		

ANEXO 2: ALGORITMO TRATAMIENTO CANDIDIASIS / CANDIDEMIA⁷⁵:

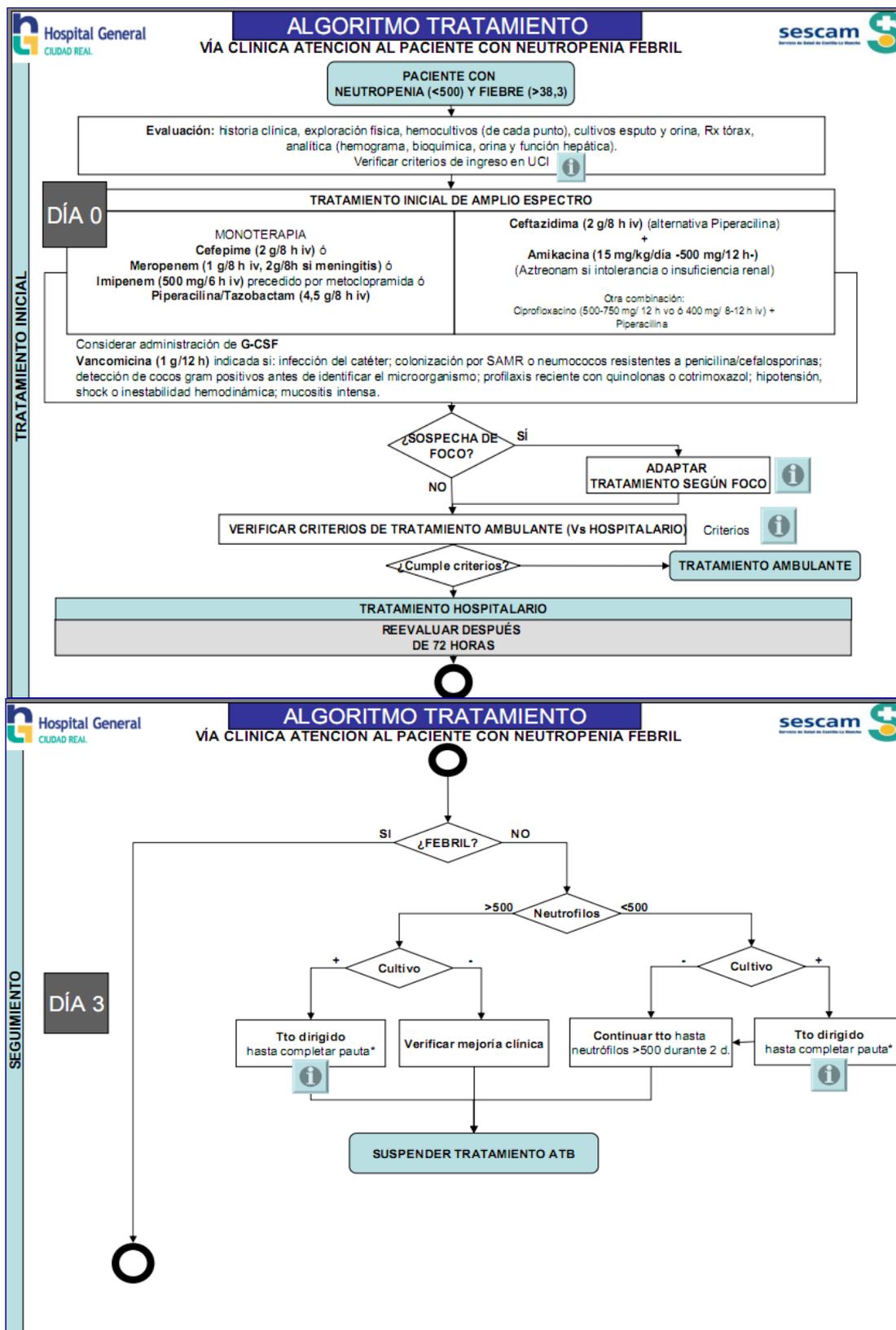


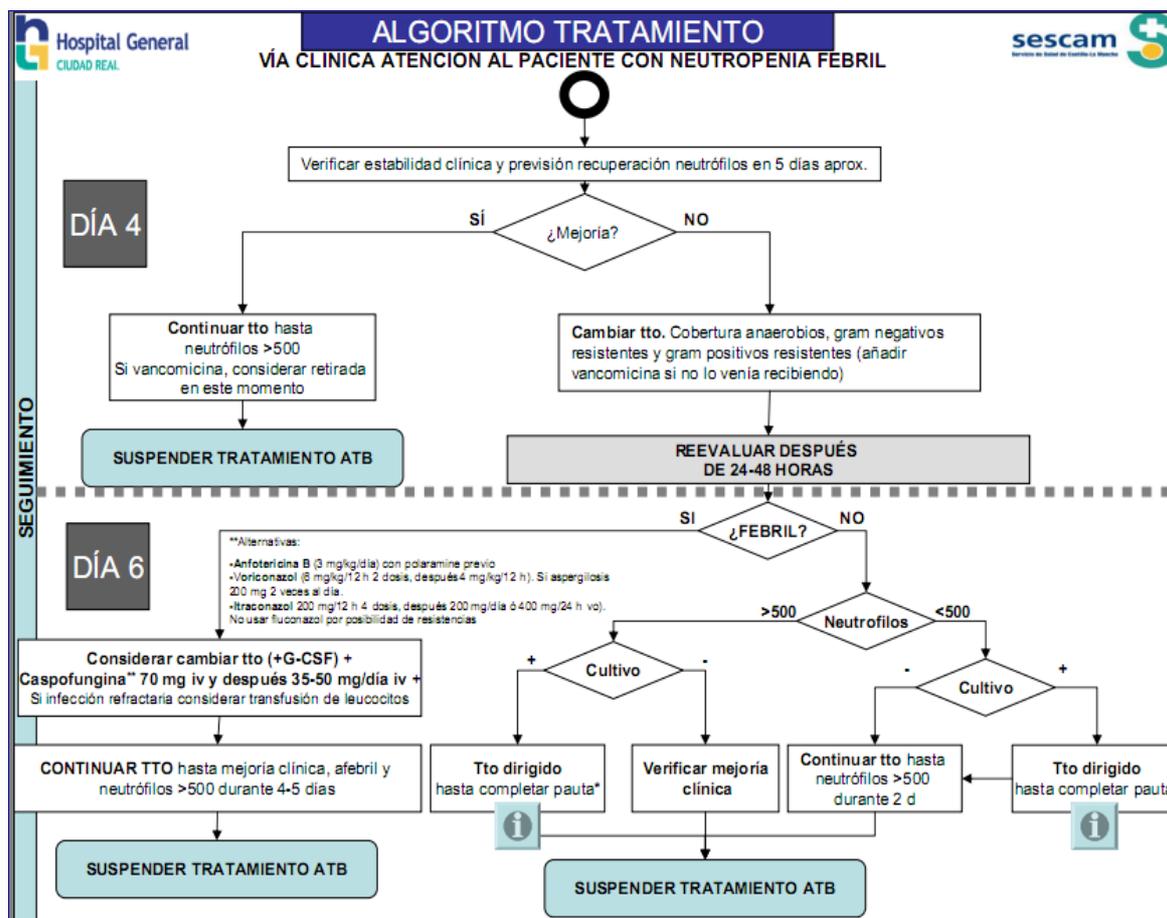
⁷⁵ Esquema de tratamiento de Candidemia y candidiasis. Comisión de Farmacia y Terapéutica.

ANEXO 3; PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN Y DISPENSACIÓN DE DARBEPOETINA-ALFA EN EL MANEJO DEL PACIENTE ADULTO CON ANEMIA SINTOMÁTICA EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA.



ANEXO 4; VÍA CLÍNICA TRATAMIENTO NEUTROPENIA FEBRIL.





ALGORITMO TRATAMIENTO
VÍA CLÍNICA ATENCIÓN AL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Hospital General CIUDAD REAL sescam

DURACIÓN DE TTO ANTIBIÓTICO

La **duración total del tratamiento antibiótico** depende de la recuperación leucocitaria, de la rapidez en la mejoría, del lugar específico de la infección, del patógeno causante y de la/s enfermedad/es del paciente. Se sugieren los siguientes tiempos:

- Infección cutánea o de tejidos blandos: 7-14 días.
- Infección sanguínea por gram negativos: 10-14 días.
- Infección por gram positivos: 7-14 días.
- Infección por S. aureus: al menos 2 semanas desde el primer hemocultivo negativo y con ecocardiograma transesofágico negativo.
- Candida: al menos 2 semanas después del primer hemocultivo negativo.
- Aspergillus: 12 semanas.
- Sinusitis: 10-21 días.
- Neumonía bacteriana: 10-21 días.
- Infección por herpes simple o varicela-zoster: aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante 7-10 días.
- Influenza: oseltamivir durante 5 días.

ANEXO 5; CRITERIOS STOPP-START.

1. CRITERIOS STOPP (Screening Tool of Older Person´s Prescriptions)

A. SISTEMA CARDIOVASCULAR

1. **Digoxina** a largo plazo a dosis $>125 \mu\text{g}/\text{día}$ en IR (FG $<50\text{ml}/\text{min}$) (mayor riesgo de toxicidad)
2. **Diurético** de asa para edema de tobillo sin señales clínicas de insuficiencia cardíaca (sin evidencia de eficacia, las medias de compresión suele ser más apropiado)
3. **Diurético** de asa como monoterapia en primera línea para la hipertensión (alternativas más seguras y eficaces disponibles)
4. **Diuréticos** tiazídicos en pacientes con antecedentes de gota.
5. **Beta-bloqueante** no selectivos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (aumento de riesgo de broncoespasmo)
6. **Beta-bloqueante** en combinación con verapamilo
7. **Verapamilo/Diltiazem** en Insuficiencia Cardíaca NYHA III ó IV
8. **Antagonistas del calcio** en estreñimiento crónico (puede exacerbar el estreñimiento)
9. **Aspirina y warfarina/acenocumarol** en combinación sin antagonistas H₂ (excepto cimetidina por su interacción con warfarina) o IBP (Riesgo elevado de hemorragia gastrointestinal)
10. **Dipiridamol** en monoterapia en prevención cardiovascular 2^a (sin evidencia de eficacia)
11. **Aspirina** en antecedentes de úlcera péptica sin antagonistas H₂ o IBP (riesgo de sangrado)
12. **Aspirina** a $>150\text{mg}/\text{día}$ (mayor riesgo de sangrado y sin evidencia de aumento de eficacia)
13. **Aspirina** sin antecedentes de síntomas vasculares coronarios, cerebrales o periféricos o eventos oclusivos (no indicado)
14. **Aspirina** en mareos no atribuibles a enfermedad cardiovascular (no indicado)
15. **Warfarina/Acenocumarol** para la primera y no complicada trombosis venosa profunda durante más de 6 meses (ningún beneficio añadido demostrado)
16. **Warfarina/Acenocumarol** para la primera embolia pulmonar no complicada durante más de 12 meses (ningún beneficio añadido demostrado)
17. **Aspirina, clopidogrel, dipiridamol o warfarina/acenocumarol** en pacientes con trastornos en la coagulación (alto riesgo de sangrado)

B. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PSICÓTROPÓS.

1. **Antidepresivos tricíclicos** (ATC) en demencia (riesgo empeoramiento del deterioro cognitivo)
2. **ATC** en glaucoma (pueden agravar el glaucoma)
3. **ATC** con anomalías conductoras cardíacas (efectos pro-arritmicos)
4. **ATC** en pacientes con estreñimiento (pueden empeorar el estreñimiento)
5. **ATC** con opiáceos o bloqueantes de canales del calcio (riesgo de estreñimiento severo)
6. **ATC** prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de retención urinaria)
7. Tratamientos prolongados (>1 mes) con **benzodiazepinas** de acción prolongada (Clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) y benzodiazepinas con metabolitos de acción prolongada (diazepam) (riesgo de sedación, confusión, alteración del equilibrio, caídas)
8. Tratamientos prolongados (>1 mes) con **neurolépticos** como hipnóticos a largo plazo (riesgo de confusión, hipotensión, efectos adversos extrapiramidales, caídas)
9. Tratamientos prolongados (>1 mes) con **neurolépticos** en parkinsonismo (puede empeorar los síntomas extrapiramidales)
10. **Fenotiazidas** en pacientes con epilepsia (puede reducir el umbral convulsivo)
11. **Anticolinérgicos** en el tratamiento de efectos adversos extrapiramidales de neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
12. **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** en pacientes con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia no iatrogénica con niveles $<130 \text{mmol}/\text{L}$ en los últimos 2 meses)
13. Uso prolongado (>1 semana) de **antihistamínicos de primera generación** como difenhidramina, clorfeniramina, ciclicina, prometazina (riesgo de sedación efectos anticolinérgicos)

C. SISTEMA GASTROINTESTINAL

1. **Difenoxilato, loperamida y codeína-fosfato** para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida (riesgo de retraso en el diagnóstico, puede exacerbar el estreñimiento con diarrea por desbordamiento, puede precipitar un megacolon tóxico en enfermedad inflamatoria intestinal, puede retrasar la recuperación de gastroenteritis no diagnosticada)
2. **Difenoxilato, loperamida y codeína-fosfato** para el tratamiento de gastroenteritis infecciosa severa (riesgo de exacerbación o de prolongación de la infección)
3. **Proclorperazina** (Stemetil) o **metoclopramida** en parkinsonismo (riesgo de exacerbación del parkinsonismo)
4. **IBP** en enfermedad de úlcera péptica a dosis de tratamiento por más de 8 semanas (reducir dosis o suspender)
5. **Antiespasmódicos anticolinérgicos** en estreñimiento crónico (riesgo de exacerbación del estreñimiento)

D. SISTEMA RESPIRATORIO

1. **Teofilina** en monoterapia para EPOC (alternativas seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos debido al estrecho índice terapéutico)
2. **Corticoesteroides** sistémicos en lugar de corticoesteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de EPOC moderada-severa (exposición innecesaria a efectos a largo plazo de esteroides sistémicos)
3. **Ipratropio** nebulizado en glaucoma (puede exacerbar el glaucoma)

E. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO.

1. **AINes** en pacientes con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, salvo si están combinados con antagonistas H2, IBP o misoprostol (riesgo de recidiva de la úlcera péptica)
2. **AINes** en hipertensión moderada-severa (riesgo de exacerbación de la hipertensión)
3. **AINes** en insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca)
4. **Uso a largo plazo de AINes** (>3 meses) para alivio sintomático de artritis leve (es preferible el uso de analgésicos simples que, por lo general, son tan eficaces en el alivio del dolor)
5. **AINes y warfarina/acenocumarol** juntos (riesgo de hemorragia gastrointestinal)
6. **AINes** en IRC (riesgo de deterioro de la función renal)
7. Uso a largo plazo de **corticoesteroides** (>3 meses) como monoterapia en artritis reumatoide y osteoartritis (riesgo de efectos adversos de mayor relevancia)
8. Uso a largo plazo de **AINes o colchicina** en el tratamiento crónico de la gota donde no hay contraindicación para el uso de alopurinol (alopurinol es el tratamiento profiláctico de primera elección en la gota).

F. SISTEMA UROGENITAL.

1. **Antimuscarínicos** en pacientes con demencia (riesgo de aumento de confusión y agitación)
2. **Antimuscarínicos** en pacientes con glaucoma crónico (riesgo de exacerbación aguda de glaucoma)
3. **Antimuscarínicos** en pacientes con estreñimiento crónico (riesgo de exacerbación del estreñimiento)
4. **Antimuscarínicos** en pacientes con prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)
5. **Alfa-bloqueantes** en pacientes con incontinencia frecuente (uno o más episodios de incontinencia al día) (riesgo de frecuencia urinaria y empeoramiento de la incontinencia).
6. **Alfa-bloqueantes** en pacientes con sonda vesical a largo plazo (>2 meses) (no indicados)

G. SISTEMA ENDOCRINO.

1. **Glibenclamida o clorpropamida** en DM tipo II (riesgo de hipoglucemia prolongada)
2. **Beta-bloqueante** en pacientes con DM y episodios frecuentes de hipoglucemia (≤ 1 episodio al mes) (riesgo de enmascarar síntomas hipoglucémicos)
3. **Estrógenos** en pacientes con antecedentes de cáncer de mama o TEV (aumentan el riesgo de recurrencia)
4. **Estrógenos** sin progestágenos en pacientes con útero intacto (riesgo de Ca de endometrio)

H. FÁRMACOS QUE AFECTAN NEGATIVAMENTE A PACIENTES QUE SUFREN CAÍDAS.

1. **Benzodiazepinas** (sedantes, pueden causar reducción de sensación de equilibrio)
2. **Neurolépticos** (pueden causar alteración en la marcha, parkinsonismo)
3. **Antihistamínicos** de primera generación (sedantes, pueden afectar al sentido)
4. **Vasodilatadores** en pacientes con hipotensión postural (bajadas de recurrentes de la PAS >20 mmHg) (riesgo de síncope, caídas)
5. **Opioides** a largo plazo en pacientes con caídas recurrentes (riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo)

I. ANALGÉSICOS.

1. Uso de **opiáceos** potentes a largo plazo, p.ej. morfina o fentanilo, como primera línea en el tratamiento del dolor leve-moderado.
2. Uso de **opiáceos** por más de 2 semanas en pacientes con estreñimiento crónico sin uso concomitante con laxantes (riesgo de estreñimiento severo)
3. **Opiáceos** a largo plazo en pacientes con demencia a no ser que esté indicado como tratamiento paliativo o manejo del dolor crónico moderado-severo (riesgo de exacerbación del deterioro cognitivo)

J. DUPLICIDAD TERAPÉUTICA.

Cualquier duplicidad terapéutica como 2 opiáceos, AINEs, ISRS, diuréticos de asa, IECA (considerar la optimización de la monoterapia con un único subgrupo farmacoterapéutico antes de la adición de un nuevo tipo de fármaco)

CRITERIOS START (Screening Tools to Alert doctors to Right Treatment)

A. SISTEMA CARDIOVASCULAR

1. **Warfarina/Acenocumarol** en presencia de FA crónica
2. **Aspirina** en FA crónica cuando warfarina está contraindicada.
3. **Aspirina o clopidogrel** en antecedentes enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica con aterosclerosis en pacientes con ritmo sinusal.
4. **Antihipertensivos** cuando TAS>160mmHg
5. **Estatinas** en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica en los que el estado funcional no depende de las actividades de la vida diaria y la esperanza de vida es mayor a 5 años.
6. **IECA** en pacientes con IC crónica.
7. **IECA** tras IAM
8. **β -bloqueante** en angina estable crónica.

B. SISTEMA RESPIRATORIO.

1. **Agonistas β_2** inhalados o anticolinérgicos en asma o EPOC leve-moderada.
2. **Corticoesteroides** inhalados para asma o EPOC moderado-severo cuando FEV₁<50%.
3. **Oxígeno** domiciliario en fallo respiratorio crónico tipo 1 documentado (pO₂<8kPa, pCO₂<6,5kPa) o tipo 2 (pO₂<8kPa, pCO₂>6,5kPa).

C. SISTEMA NERVIOSO.

1. **L-DOPA** en Enfermedad de Párkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad resultante.
2. **Antidepresivos** en presencia de síntomas depresivos moderado-severo durante al menos 3 meses.

D. SISTEMA GASTROINTESTINAL.

1. **IBP** en pacientes con reflujo gastroesofágico o estenosis péptica que requiere dilatación.
2. **Suplemento de fibra** en enfermedad crónica diverticular sintomática con estreñimiento.

E. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO.

1. Fármacos moduladores de la enfermedad (**FARMEs**) en pacientes con enfermedad reumatológica moderada-severa durante >12 meses.
2. **Bifosfonatos** en pacientes en tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides.
3. **Calcio y vitamina D** en pacientes con osteoporosis conocida (fractura por fragilidad previa, cifosis dorsal adquirida)

F. SISTEMA ENDOCRINO.

2. **Metformina** en DM tipo 2 \pm síndrome metabólico (en ausencia de IR; FG<50 ml/min)
3. **IECA o ARA** en diabetes con nefropatía (análisis de orina con proteinuria o microalbuminuria >30 mg/24h \pm bioquímica sérica de IR)
4. **Antiplaquetarios** en DM con factores de riesgo cardiovascular mayores (hipertensión, hipercolesterolemia, antecedentes de tabaco)
5. **Estatinas** en DM si coexisten factores de riesgo cardiovascular mayores.

ANEXO 6: CRITERIOS DE BEERS.

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
<p>ANTICOLINÉRGICOS (excepto ADT). Antihistamínicos de primera generación (solos o en combinación con otros fármacos).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bromfeniramina (en combinación con paracetamol y cafeína en Ilvico[®]) ○ Carbinoxamina (en combinación con fenilefrina en Rhinocap[®] y con Pseudoefedrina en Rinomax[®]) ○ Clorfeniramina (Bisolgrip[®], Couldina[®], Desenfriol[®]...) ○ Clemastina (Tavegil[®]). ○ Ciproheptadina (Periactin[®], Stolina[®]...) ○ Dexbromfeniramina (en combinación con Pseudoefedrina en Disofrol[®]). ○ Dexclorfeniramina (Polaramine[®]) ○ Difenhidramina (Bisolvon[®] antit, Soñodor[®]). ○ Doxilamina (Dormidina[®], Dormirel[®]) ○ Hiroxizina (Atarax[®]) ○ Prometazina (Frinova[®] y en combinación con carbocisteína en Actithiol[®]). 	<p>El aclaramiento queda reducido en ancianos, además se desarrolla tolerancia cuando se utiliza como hipnótico; mayor riesgo de confusión, sequedad de boca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos y toxicidad.</p> <p>El uso de difenhidramina en situaciones especiales, tales como el tratamiento agudo de la reacción alérgica severa puede ser apropiado</p>	<p>Evitar</p>	<p>Hidroxizina y prometazina; alta. Resto; moderada.</p> <hr/> <p>Fuerte</p>	<p>AntiH1 no sedantes;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ebastina (Ebastel[®])
<p>ANTIPARKINSONIANOS.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Trihexifenidil (Artane[®]) 	<p>No se recomienda para la prevención de los síntomas extrapiramidales con antipsicóticos. Existen fármacos más eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson</p>	<p>Evitar</p>	<p>Moderada.</p> <hr/> <p>Fuerte</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Levodopa/Benserazida (Madopar[®]). ○ Levodopa/Carbidopa (Sinemet[®]). ○ Apomorfina (Apo-go Pen[®]). ○ Selegilina (Plurimen[®])

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
ANTIESPASMÓDICOS. ○ Mebeverina (Duspatalin®). ○ Escopolamina.	Elevado efecto anticolinérgico, eficacia discutida.	Evitar excepto en cuidados paliativos (↓ secreciones bronquiales).	Moderada. <hr/> Fuerte	
ANTITROMBÓTICOS. ○ Dipyridamol (Persantin®). ○ Ticlopidina.	Puede producir hipotensión ortostática. La forma intravenosa es aceptable para su uso en pruebas de esfuerzo cardíaco. Existen alternativas más eficaces.	Evitar Evitar	Moderada. <hr/> Fuerte Moderada/Fuerte	○ AAS (Adiro). ○ Clopidogrel. ○ Triflusal (Disgren)
ANTIBIÓTICOS. ○ Nitrofurantoína (Furantoína®).	Potencial toxicidad pulmonar; Existen alternativas más seguras. Falta de eficacia si Clcr <60 ml/min debido a que se da una Cp del fármaco insuficiente en la orina.	Evitar a largo plazo y en Clcr <60 ml / min	Moderada. <hr/> Fuerte	
BLOQUEANTES ALFA1 ADRENÉRGICOS. ○ Doxazosina (Carduran®). ○ Prazosina (Minipres®). ○ Terazosina (Magnurol®, Alfaprost®...).	Alto riesgo de hipotensión ortostática. No se recomienda como tratamiento de rutina para la hipertensión. Existen fármacos alternativos con índice bº/riesgo superior.	Evitar su uso como antihipertensivo.	Moderada. <hr/> Fuerte	
ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL. ○ Clonidina (Catapresan®). ○ Metildopa (Aldomet®).	Alto riesgo de efectos adversos sobre el SNC. Puede provocar bradicardia e hipotensión ortostática, no se recomienda como tratamiento de rutina para la hipertensión.	Evitar clonidina como antihipertensivo de primera línea.	Baja. <hr/> Fuerte	<u>IECAs:</u> Enalapril, Captopril, Ramipril. <u>ARA II:</u> Losartan. <u>Bloq canales Calcio;</u>
ANTIARRÍTMICOS (Clase Ia, Ic y III). ○ Amiodarona (Trangorex®). ○ Dronedarona (Multaq®). ○ Flecainida (Apocard®). ○ Procainamida (Biocoryl®). ○ Propafenona (Rytmonorm®). ○ Sotalol (Sotapor®). ○ Disopiramida (Dicorynan®)	Los datos disponibles sugieren que se consigue un mejor balance bº/riesgo controlando la frecuencia que el ritmo cardíaco. La amiodarona se asoció con múltiples efectos tóxicos; enfermedad tiroidea, trastornos pulmonares, y prolongación del intervalo QT	Evitar antiarrítmicos como 1ª línea de tratamiento de la fibrilación auricular. Evitar dronedarona en fibrilación auricular permanente o insuficiencia cardíaca.	Alta (Dronedarona, moderada) <hr/> Fuerte Baja <hr/> Fuerte	<u>Bloq canales Calcio;</u> ○ Diltiazem. ○ Verapamilo. <u>Beta bloqueantes;</u> ○ Atenolol. ○ Bisoprolol.
	Potente inotropo negativo, además puede inducir fallo cardíaco en ancianos. Fuerte anticolinérgico.	Evitar	Baja <hr/> Fuerte	Otros antiarrítmicos

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
○ Digoxina > 0.125 mg/día.	En Insuficiencia cardíaca, dosis mayores no se asocian con efectos beneficiosos adicionales, sin embargo, puede aumentar el riesgo de toxicidad.	Evitar	Moderada Fuerte	Digoxina; 0.125 mg/día
○ Nifedipino de liberación inmediata (Adalat [®])	Potente hipotensor. Riesgo de precipitar isquemia miocárdica.	Evitar	Alta Fuerte	<u>Bloq canales Calcio:</u> ○ Diltiazem, Verapamilo, Amlodipino, Nicardipino, Nimodipino.
○ Espironolactona > 25 mg/día.	En insuficiencia cardíaca, riesgo de hiperpotasemia mayor en ancianos, especialmente si toman >25 mg / día o toma concomitante AINEs, IECAs, ARA, o suplementos de potasio.	Evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca o Clcr<30ml/min.	Moderada. Fuerte	
ADT, SOLOS O EN COMBINACIÓN: ○ Amitriptilina (Tryptizol [®] , Deprelio [®]). ○ Clomipramina (Anafranil [®]). ○ Doxepina > 6 mg/día (Sinequan [®]). ○ Imipramina (Tofranil [®]). ○ Perfenazina-amitriptilina (Mutabase [®]). ○ Trimipramina (Surmontil [®]).	Altamente anticolinérgicos, sedantes y con riesgo de causar hipotensión ortostática; perfil de seguridad de baja dosis doxepina (≤ 6 mg/d) es comparable con la del placebo.	Evitar	Alta. Fuerte	
ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN. ○ Clorpromazina. ○ Aripiprazol. ○ Flufenazina. ○ Asenapina. ○ Haloperidol. ○ Clozapina. ○ Loxapina. ○ Iloperidona. ○ Molindona. ○ Lurasidona. ○ Perfenazina. ○ Olanzapina. ○ Pimozida. ○ Paliperidona. ○ Promazina ○ Quetiapina. ○ Tioridazina. ○ Risperidona. ○ Tiotixene. ○ Ziprasidona. ○ Trifluoperazina. ○ Trifluopromazina.	Elevan el riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad en pacientes con demencia.	Evitar el uso en problemas conductuales de la demencia a menos que las opciones no farmacológicas hayan fracasado y el paciente sea una amenaza para sí mismo o para otros.	Moderada. Fuerte	

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
BARBITÚRICOS. ○ Pentobarbital ○ Fenobarbital.	Alta tasa de dependencia física. Riesgo de sobredosis a dosis bajas.	Evitar	Alta Fuerte	
BENZODIAZEPINAS. Acción corta e intermedia. ○ Alprazolam. ○ Lorazepam. ○ Oxazepam (Suxidina®). ○ Triazolam (Halzion®). Acción larga. ○ Clorazepato. ○ Clordiazepóxido (Huberplex®). ○ Clonazepam. ○ Diazepam. ○ Flurazepam(Dormodor®).	Los ancianos tienen mayor sensibilidad a las BZD y un metabolismo más lento de los agentes de acción prolongada. En general, todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes. Su uso puede ser apropiado para los trastornos convulsivos, trastornos de los movimientos oculares rápidos del sueño, Sd abstinencia de las BZD, Sd retirada de etanol, trastorno de ansiedad generalizada grave, anestesia periprocedimiento y cuidados paliativos.	Evitar para el tratamiento del insomnio, agitación o delirio.	Alta Fuerte	
HIPNÓTICOS NO BZD. ○ Zolpidem. ○ Zaleplon (Sonata®).	Agonistas de los receptores de BZD que tienen efectos adversos similares a los de las BZD en ancianos (delirio, caídas, fracturas).	Evitar el uso crónico (>90 días)	Moderada Fuerte	
ANDRÓGENOS. Testosterona (Testex®, Testim®)	Riesgo de problemas cardíacos. Contraindicados en hombres con Cáncer de próstata.	Evitar excepto en hipogonadismo moderado-severo.	Moderada Fuerte	
ESTRÓGENOS con o sin progestágenos	Potencial cancerígeno (mama y el endometrio). Falta de efecto cardioprotector y protección cognitiva en mujeres mayores. Los estrógenos vaginales en el tratamiento de sequedad vaginal son seguros y eficaces en mujeres con Ca de mama, especialmente en dosis de estradiol <25mcg dos veces por semana.	Evitar vía oral y tópica (parche). La crema vaginal se acepta a dosis bajas en dispareunia, ITU y otros síntomas vaginales.	Oral y parche; alta. Tópica; Moderada. Fuerte	
HORMONA DE CRECIMIENTO	Efecto sobre la composición corporal es pequeño. Se asocia con edema, artralgia, síndrome del túnel carpiano, ginecomastia y alteración de la glucosa en ayunas	Evitar excepto como tratamiento sustitutivo tras extirpación de glándula pituitaria.	Alta. Fuerte	

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
INSULINA , escala móvil	Riesgo de hipoglucemia sin mejora en el manejo de la hipergluc sin importar ámbito de la atención.	Evitar	Moderada <hr/> Fuerte	
MEGESTROL	Efecto mínimo en peso, aumenta el riesgo de eventos trombóticos y posiblemente la mortalidad.	Evitar	Moderada <hr/> Fuerte	
SULFONILUREAS DE LARGA DURACIÓN o Glibenclamida (Daonil, Euglucon)	Mayor riesgo de hipoglucemia grave y prolongada en los ancianos.	Evitar	Alta <hr/> Fuerte	
o Metoclopramida.	Efectos extrapiramidales como discinesia tardía. Riesgo aún mayor en los ancianos frágiles.	Evitar, excepto en gastroparesis	Moderada <hr/> Fuerte	
o Aceite mineral.	Riesgo de aspiración y efectos adversos; alternativas más seguras disponibles	Evitar	Moderada <hr/> Fuerte	
AINES NO SELECTIVOS DE LA COX. o Aspirina >325mg/día o Diclofenaco. o Ibuprofeno. o Ketoprofeno. o Ac. Mefenámico (Coslan®). o Meloxicam. o Nabumentona (Relif®). o Naproxeno. o Piroxicam.	Aumenta riesgo de sangrado gastrointestinal y úlcera péptica en grupos de alto riesgo, incluidos mayores de 75 años, en tratamiento con corticosteroides oral o parenteral, anticoagulantes o antiplaquetarios. El uso de IBP o misoprostol reduce el riesgo. Causan úlceras gastrointestinales, hemorragia o perforación en aprox el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses y en aprox 2-4% de los pacientes tratados durante 1 año. Estas tendencias se mantienen con mayor duración de uso.	Evitar su uso crónico excepto si no existen otras alternativas y el paciente puede tomar un fármaco gastroprotector.	Moderada <hr/> Fuerte	
o Indometacina. o Ketorolaco, incluido el parenteral.	Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal y enfermedad de úlcera péptica en grupos de alto riesgo. De todos los AINEs, indometacina tiene más efectos secundarios	Evitar	Indometacina: Moderada Ketorolaco: Alta <hr/> Fuerte	
Pentazocina	Efectos adversos sobre el SNC, incluyendo confusión y alucinaciones, con más frecuencia que otros estupefacientes.	Evitar	Baja <hr/> Fuerte	

FÁRMACO/GRUPO TERAPÉUTICO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA GRADO RECOMEND.	ALTERNATIVA GFT
RELAJANTES MUSCULARES. <ul style="list-style-type: none"> ○ Carisoprodol (Mio Relax[®]). ○ Ciclobenzaprina (Yurelax[®]). ○ Metocarbamol (Robaxin[®]) 	La mayoría de los relajantes musculares son mal tolerados por ancianos, debido a los efectos adversos anticolinérgicos, sedación, el riesgo de fractura. La eficacia a dosis toleradas es cuestionable.	Evitar	Moderada <hr/> Fuerte	

ANEXO 7; MEDICACIÓN CRÓNICA EN EL PERIOPERATORIO; CARACTERÍSTICAS INTRÍNECAS DE LOS FÁRMACOS.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
GRUPO A: APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO		
HIPOGLUCEMIANTES ORALES	<p>Suspender la mañana de la cirugía para prevenir la aparición de episodios hipoglucémicos EXCEPTO:</p> <p>*METFORMINA; suspender 48-72 h antes de la IQ. La metformina puede producir acidosis láctica si se produce insuficiencia renal transitoria durante la cirugía^{76,77,78,79,80}.</p> <p>*Sulfonilureas de acción larga (GLIBENCLAMIDA): sustituir por otras de vida media más corta (glipizida o gliclazida) entre 48 y 72 horas antes de la cirugía^{77,79}.</p>	<p>-La hiperglucemia interfiere con la cicatrización y aumenta el riesgo de infección, pero la hipoglucemia es más peligrosa ya que puede inducir un daño cerebral irreversible y pasar desapercibido en el paciente sedado o anestesiado.</p> <p>-Durante y tras la IQ utilizar temporalmente insulina rápida SC o IV para controlar la glucemia^{76,77,78,79,80}.</p> <p>-Postoperatorio: Reinstaurar el tratamiento habitual cuando el paciente reinicia la ingesta oral o bien cuando la función renal se ha normalizado en los pacientes tratados con metformina^{76,77,79,80,81}.</p>
INSULINA	<p style="text-align: right;">^{76,81}</p> <p>CONTINUAR</p> <p>Objetivo: glucemias perioperatorias 150-200 mg/dL⁷⁷</p> <p>Las insulinas de acción prolongada (lenta, detemir, glargina) son interrumpidas el día antes y sustituidas por insulina rápida, para minimizar el riesgo de hipoglucemia^{77,79}.</p>	<p>-Durante la IQ la vía de administración depende del tipo de cirugía: <u>Cirugía mayor, larga y/o necesidades diarias elevadas de insulina,</u> debe administrarse en infusión intravenosa ajustada al estrés, duración de la cirugía y a las necesidades del paciente^{76,77,81}.</p> <p>Se administra en glucosa 5-10% para evitar hipoglucemia y con potasio para facilitar la entrada de glucosa en las células. (Evitar suplementos de potasio en pacientes con hiperkalemia o fallo renal crónico)^{76,77,79}.</p> <p>En <u>cirugía menor</u> se puede administrar la mitad o dos tercios de la dosis usual de insulina subcutánea (SC)⁷⁶.</p> <p>-Postoperatorio: Administrar la dosis habitual de insulina subcutánea si se observa tolerancia oral de alimentos⁷⁷</p>
GRUPO B: SANGRE Y LÍQUIDOS CORPORALES		
ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES		
Acenocumarol	<p>Suspender 5 días antes, excepto⁸²:</p> <p>- IQ dental, dermatológica u oftalmológica menor.</p> <p>Puede ser necesaria la administración de vitamina K antes de la IQ para lograr un INR adecuado. En pacientes con válvula cardíaca metálica, FA o TEV, sustituir por HBPM.</p>	<p>Reiniciar 12-24 horas después, cuando se observe una hemostasia adecuada^{82,87}.</p>

⁷⁶ R. Juvany Roig, G. Mercadal Orfila, R. Jódar Masanés. Manejo perioperatorio de la medicación crónica no relacionada con la cirugía. An. Med. Interna (Madrid) Vol. 21, N.º 6, pp.291-300,2004.

⁷⁷ Protocolo para el manejo perioperatorio de la medicación crónica Cristina Roure Nuez, David López Sisamón, Margarita Prats Riera Grupo de trabajo sobre el manejo perioperatorio de la medicación habitual de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

⁷⁸ Castanheira L and col. "Guidelines for the management of chronic medication in the perioperative period: Systematic review and formal consensus" Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2011) 36, 446-467.

⁷⁹ Rahman MH "Peri-operative care and diabetes" The Pharmaceutical Journal Vol 272, 323-325. 2004.

⁸⁰ Protocolo de actuación: medicación habitual en el periodo perioperatorio" Hospital Universitario Son Dureta. 2006.

⁸¹ Medicina preventiva Santa Fe. España. Consultado el 25 Julio 2011.
http://www.medicinapreventiva.com.ve/medicamentos_preoperatorios.html

⁸² Douketis JD and col. "The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy" American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest;133:6 June, 2008 Supplement.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
AAS	Suspender 7-10 días antes excepto⁸²: - Riesgo elevado de eventos cardíacos. - IQ revascularización coronaria (CABG) - Intervención coronaria percutánea - En pacientes con stent de metal o de fármacos que requieren IQ antes de las 6 semanas y 12 meses, respectivamente, de la colocación del stent. - IQ dental, dermatológica y oftálmica menores.	Reiniciar 24 horas después cuando se observe una hemostasia adecuada. Inhibición irreversible de COX-1. Posibilidad de sustitución por flurbiprofeno
Clopidogrel Ticlopidina	Suspender 7-10 días antes excepto⁸²: - Intervención coronaria percutánea - En pacientes con stent de metal o de fármacos que requieren IQ antes de las 6 semanas y 12 meses, respectivamente, de la colocación del stent.	Reiniciar 24 horas después cuando se observe una hemostasia adecuada.
HIPOLIPEMIANTES		
Estatinas	Continuar	Pueden prevenir los eventos vasculares por; estabilización de la placa, ↓inflamación, ↓trombogénesis. Valorar ajuste de dosis en caso de hipoperfusión de hígado (simvastatina y lovastatina) o de de riñón (pravastatina) ya que puede aumentar el riesgo de miopatía ⁸⁴ .
Otros hipolipemiantes	Suspender un día antes	Aumenta riesgo de miopatía y rabiomiolisis especialmente en combinación con estatinas ^{76,78,84} .
GRUPO C: APARATO CARDIOVASCULAR		
CARDIOTERAPIA		
Digoxina	Continuar	Su suspensión puede conducir a un empeoramiento de la enfermedad de base ⁷⁸ . Monitorizar niveles ⁷⁶
Amiodarona	Continuar todos los antiarítmicos	Su elevada vida media no hace factible su suspensión ⁸³ . Monitorizar posible bradicardia resistente a atropina, toxicidad pulmonar y hepática y vasodilación intensa. Si se usa para una alteración menor (despolarización prematura atrial o ventricular), suspender ⁷⁶
Nitratos	Continuar	La suspensión puede provocar una vasoconstricción de rebote y un empeoramiento en la isquemia miocárdica ⁷⁸ .
Antagonistas Del Calcio	Continuar	Reduce la mortalidad postoperatoria ⁷⁸ . Disminuyen el riesgo de isquemia y de arritmia auricular en cirugía no cardíaca ⁸⁴ . Precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40%) ⁸³
ANTIHIPERTENSIVOS		
Agonista α_2 (Clonidina)	Continuar	Su retirada repentina se ha asociado con hipertensión de rebote peligrosa, especialmente a dosis de clonidina > 0,8 mg/día ^{76,78,84} .
Antagonistas α (Doxazosina)	Continuar	Valorar suspensión en cirugía de cataratas (Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio)
IECA y ARA II	Controversia. La opinión más generalizada es la suspensión del tratamiento un intervalo posológico antes.	Aumentan la incidencia de episodios de y la necesidad de vasoconstricción en el perioperatorio ^{76,78,83,84,85} . Pueden mejorar el flujo sanguíneo, el aporte de O ₂ y la función renal en pacientes de riesgo (disfunción ventricular izquierda) ⁷⁶ . Algunos autores proponen la continuación de tratamiento o la sustitución por un IECA de acción corta (captoprilo) en caso de que la indicación sea la hipertensión ⁸⁴ .

⁸³ Steven E. Pass and Robert W.Simpson "Discontinuation and reinstatement of medicatons during the perioperative period" Am J-Health-Syst Pharm Vol 61; 899-912 Mayo 2004

⁸⁴ Muluk V, Macpherson DS. "Perioperative Medication Management" UpToDate.com (v17.2)

⁸⁵ Smith and Jackson. "Beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor bloquers: should they be stopped or not befote ambulatory anaesthesia?" Anesthesiology 2010, 23:687-690.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
DIURÉTICOS	Suspender 24 horas antes	Puede aumentar la incidencia de hipotensión favorecida también por la vasodilatación sistémica inducida por anestésicos ^{76,78} . Tiazidas y diuréticos del asa pueden provocar HipoKalemia e hipovolemia y ahorradores de potasio, hiperKalemia ^{76,78,86} .
BETA-BLOQUEANTE	Continuar ± Dosis adicional	Efecto cardioprotector, disminuyen la isquemia por reducción de la demanda miocárdica de O ₂ , además, puede ayudar a prevenir o controlar las arritmias ^{84,86} . Puede ser necesaria una dosis extra ⁸⁶ . La suspensión del tratamiento no es tan importante cuando se usan como antihipertensivos o profilaxis de migraña ⁸⁴ .
SUPLEMENTOS DE K	Suspender un día antes	Monitorizar ⁸⁶ .
GRUPO H: TERAPIA HORMONAL		
HORMONAS TIROIDEAS Y ANTITIROIDEAS	CONTINUAR ^{76,77,79} El control de la glándula tiroidea es fundamental para una cirugía segura ^{76,79} .	LEVOTIROXINA Su larga vida media de 6-7 días minimiza cualquier riesgo de perder una o dos dosis. Está disponible la forma farmacéutica por vía intravenosa para los pacientes que lo requieran ^{77,81} . Teniendo en cuenta que la dosis IV debe ser un 50-75% de la vía oral ⁷⁷ . PROPILTIOURACILO , METIMAZOL Están disponibles en formulaciones para uso oral, por lo que si el paciente es incapaz de tolerar la vía oral es necesario la utilización de una sonda nasogástrica para su administración ⁸¹ .
ANTICONCEPTIVOS ORALES	-Si cirugía de alto riesgo de tromboembolismo venoso (TE): Suspender 4 a 6 semanas antes de la IQ ^{76,77,79,81,84,87} -Si bajo riesgo TE: mantenerlos y hacer profilaxis tromboembólica ^{77,79,87,84} .	-Postoperatorio , en el caso de suspensión, esperar a 15 días después de la deambulación completa y reiniciar en la siguiente menstruación ^{76,77,78,79,87}
CORTICOIDES	CONTINUAR ^{76,78,79,81,87} Para evitar los efectos adversos derivados de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (EHHA) ^{76,79} .	-Si dosis ≤ 5 mg/ día de prednisona(*) deben continuar únicamente con la dosis habitual ^{76,79} -Si dosis >5 mg/día de prednisona (*) deben recibir además dosis suplementarias variables según el tipo de cirugía: *En cirugía menor se recomienda administrar 25 mg de hidrocortisona(*) por vía intravenosa (IV) únicamente el día de la cirugía *En cirugía moderada 50-75 mg de hidrocortisona(*) por vía IV el día de la cirugía, disminuyendo hasta la dosis habitual en 1-2 días *En cirugía mayor 100-150 mg de hidrocortisona (*) por vía IV el día de la cirugía reduciendo hasta la dosis habitual en 1-2 días (*) u otro corticoide a dosis equivalente
TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA	SUSPENDER 4-6 semanas antes de la cirugía y hacer profilaxis tromboembólica ^{76,77,78,79,87,84}	-Postoperatorio: Reiniciar 15 días después de la movilización completa ^{76,77,79}
MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS	*Raloxifeno (tratamiento de la osteoporosis): SUSPENDER 7 días antes de la cirugía, pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo ^{77,79} . *Tamoxifeno (tratamiento de la neoplasia de mama): Debe valorarse el beneficio/riesgo de mantener el tratamiento ^{76,77,79,84} .	-Postoperatorio: Reiniciar 15 días después de la movilización completa ^{77,79}

⁸⁶ Nafisa K and col. "Perioperative Medication Management" <http://emedicine.medscape.com/article/284801-overview>

⁸⁷ PPH preoperative medication procedure. [http://www.pph.org/media/file/Pharmacy/PreopMeds\(2\).pdf](http://www.pph.org/media/file/Pharmacy/PreopMeds(2).pdf)

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
CALCITONINA	CONTINUAR ^{76,79} No se han descrito interacciones medicamentosas específicas o contraindicaciones para su uso perioperatorio ⁷⁶	Para la indicación de osteoporosis valorar suspensión del tratamiento durante ingreso hospitalario ⁷⁹ .
BIFOSFONATOS	CONTINUAR ⁷⁷	<p>-DÍA DE CIRUGÍA: SUSPENDER^{76,77,79}. Requieren mantener al paciente erguido 30 minutos tras su administración para evitar la esofagitis por reflujo; debido a la dificultad de cumplir esta premisa en el postoperatorio inmediato hace recomendable su suspensión.</p> <p>Comprobar que la indicación de bisfosfonatos es para osteoporosis para los consejos anteriores. En otras indicaciones valorar mantenimiento con la dosis semanal que requiere cuidados de administración sólo un día a la semana⁷⁹.</p> <p>-Postoperatorio: Reiniciar en cuanto sea posible una correcta administración oral⁷⁷.</p>
GRUPO L:		
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)		
Azatioprina, Sulfasalazina ⁸⁸	Suspender un día antes.	Reiniciar 72 h después de la cirugía.
Leflunomida ⁸⁹	Suspender dos semanas antes	
Hidrocloroquina ⁸⁸	No suspender.	Suspender dos semanas antes en pacientes con IR, riesgo de desarrollar infecciones o con diabetes mellitus no controlada.
Metotrexate ⁹⁰	No suspender, Continuar con la pauta semanal.	
FAMES biológicos		
Adalimumab, Etarcept, Tocilizumab	Suspender dos semanas antes.	Reanudar 2 semanas después de la cirugía
Infliximab	Suspender un mes antes.	
GRUPO M: SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO		
Inhibidores de la COX-1		
AINE de semivida corta (2-5 h) Diclofenaco, Flurbiprofeno, Ibuprofeno; ketoprofeno; Mefenámico ácido. Metamizol y Paracetamol.	Suspender 24 h antes ⁷⁷ .	Reiniciar cuando se considere que la función renal es estable ⁷⁷ . En pacientes con artritis utilizar terapia alternativa con analgésicos o corticoides a dosis bajas ⁸⁶ .
AINE de semivida media Indometacina: 24 h antes. Ketorolaco: 24 h antes.	Suspender al menos 24 h ⁸⁰ .	
AINE de semivida larga (>12h). Naproxeno: 72 h antes. Diclofenaco: 12 h antes. Piroxicam, sulindac.	Suspender 2-3 días antes ⁸⁰	
AINES acetilados Meloxicam, nabumetona.	No es necesario suspender ⁸⁷	
Inhibidores de la COX-2		
	Suspender 2-3 días antes de la IQ, a pesar de que tienen un efecto mínimo sobre la agregación plaquetaria ^{76,80} .	Reiniciar cuando se considere que la función renal es estable en el postoperatorio. En pacientes con insuficiencia renal, se suspenderán 48-72 h antes de la cirugía.

⁸⁸ Lee A and coll. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18; (2):CD002765

⁸⁹ Rosandich PA, Kelley JT 3rd, Conn DL "Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers" Curr Opin Rheumatol. 2004 May; 16 (3):192-8

⁹⁰ Mushtaq S, Goodman SM, Scanzello CR. "Perioperative management of biologic agents used in treatment of rheumatoid arthritis" Am J Ther 2011 Sep;18(5):426-34.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
GRUPO N: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
ANTIEPILÉPTICOS	Las crisis epilépticas pueden incrementar sustancialmente los riesgos de la cirugía (aspiración pulmonar, dehiscencia de sutura...) por tanto se deben asegurar concentraciones terapéuticas de antiepilépticos y anticonvulsivos para evitar la reaparición de las convulsiones (excepto en neurocirugía cuando se quiere extirpar el foco epiléptico) ^{76,86} . Se han descrito múltiples interacciones con fármacos del perioperatorio pero, en general, el b ⁰ > riesgo ⁷⁸	
Ac Valpróico, Fenitoína y Fenobarbital	Continuar incluso durante la cirugía⁸⁶.	Continuar tanto si se usa como antiepiléptico como estabilizador del ánimo ⁸⁴ .
Carbamazepina	Continuar.	Si es necesario se puede sustituir por Fenitoína iv (bolo 18 mg/kg y Dm 4-8 mg/kg/8h), o fenobarbital iv si alergia a fenitoína (6mg/kg), el día previo y hasta observar tolerancia oral. Si el paciente es alérgico a ambos, administrar Prednisona (60 mg/día) durante 2 días ⁸⁶ .
Topiramato	Continuar	Considerar reducir dosis en postoperatorio (riesgo de acidosis de anión Gap)
PSICOANALÉPTICOS	La suspensión de medicamentos de este grupo farmacoterapéutico puede ocasionar Síndrome retirada o recaída de la enfermedad.	
ATC	Continuar	La suspensión puede incrementar el riesgo de delirio, confusión, síntomas depresivos ⁷⁸ , sin embargo, algunos autores recomiendan la suspensión gradual en pacientes considerados no sanos (ASA _≥ 2). En tal caso, en el postoperatorio se reiniciará gradualmente por su efecto ortostático ⁹¹ . Incrementan el riesgo de arritmias en combinación con algunos anestésicos inhalados y simpaticomiméticos (bloqueo α -adrenérgico y el bloqueo de la recaptación de NA) por ello se valorará su suspensión una semana antes en pacientes con dosis bajas y riesgo elevado de arritmias ^{83,84} .
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Continuar pero valorar: - Riesgo sangrado. - Gravedad patología. Suspender 3 semanas antes si la Intervención Quirúrgica conlleva un elevado riesgo sangrado (neurocirugía y cirugía espinal) siempre que la patología de base no sea muy severa ⁸⁴	Evitar la asociación conjunta con medicamentos serotoninérgicos (meperidina, tramadol y pentazocina) ya que hay publicado algún caso de Síndrome serotoninérgico asociado a esta combinación ^{76,80,91} . Se ha descrito un aumento del riesgo de sangrado por el descenso en la concentración de serotonina intraplaquetaria siendo este riesgo mayor en pacientes en tratamiento concomitante con AAS o AINEs, por ello, algunos autores consideran la suspensión del tratamiento en pacientes mayores de 80 años y en tratamiento concomitante con AAS o AINEs ^{78,84,91} .
Inhibidores de la Monoaminoxidasa	IMAO reversible: Suspender 24h antes IMAO irreversible: Suspender o sustituir por IMAO reversible 2 semanas antes. Si es inevitable el uso de anestesia IMAO no-segura: Suspender en cualquier caso 2 semanas antes.	IMAO produce un acúmulo de aminas biógenas en SNC y SNP, que junto con la administración de agentes simpaticomiméticos puede aumentar la liberación de NA y por tanto Hipertensión ⁷⁸ . <u>Anestesia IMAO no segura;</u> incluye petidina o dextrometorfano. <u>Anestesia IMAO segura;</u> incluye morfina o fentanilo ⁹¹ Interacciones potencial/ fatales ⁸⁰ : - Crisis hiperT: asociados a simpaticomiméticos indirectos (efedrina) - Sd serotoninérgico: asociados a algunos opiáceos: petidina, dextrometorfano, pentazocina o tramadol.
Otros antidepr: Maprotilina, Mianserina, Mirtaz, Venlaf	Continuar	Poca evidencia de riesgo de complicaciones ⁹¹ .
Psicoestimulantes	Continuar	Pueden incrementar el riesgo de hipertensión y arritmias y reducir el umbral convulsivo. Interacción con vasoconstrictores.

⁹¹ Frits J. Huyse and col. "Psychotropic Drugs and the Perioperative Period: A Proposal for a Guideline in Elective Surgery" Psychosomatics 2006; 47:8–22.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
PSICOLÉPTICOS		
Antipsicóticos 1ª Gen	Continuar	
Antipsicóticos 2ª Gen	Monitorizar electrocardiograma y valorar suspensión en pacientes con intervalo QT prolongado y reiniciar al 2º-3er día ya que pueden incrementar riesgo de hipotensión y depresión cardíaca ⁸⁶	La retirada brusca puede dar lugar a disquinesia y/o agitación de rebote, síndrome de retirada (problemas psiquiátricos y síntomas extrapiramidales) ^{76,80,92} . Pueden incrementar el intervalo QT y provocar arritmias, principalmente administrados con anestésicos inhalados, quinolonas, eritromicina, amiodarona y sotalol ⁸⁴ .
Benzodiazepinas.	Continuar	Suspensión prolongada puede provocar Síndrome de retirada especialmente si se usan a dosis altas (ansiedad, confusión y convulsiones) ^{76,80,84}
Litio	No hay consenso Monitorizar niveles Reinicio postquirúrgico: cuando niveles de sodio, potasio y creatinina sean normales. A la misma dosis o ajustada si la función renal ha cambiado ⁹¹ .	Puede causar depleción de volumen e hipernatremia, por tanto monitorizar equilibrio hidroelectrolítico ⁸⁴ . Algunos autores recomiendan su suspensión 48-72 h antes de la cirugía (excepto en cirugía menor) ^{86,91}
ANTIPARKINSONIANOS		
	No se deben suspender porque pueden aparecer síntomas de parkinsonismo; la rigidez puede ocasionar problemas de ventilación complicando el postoperatorio. La suspensión prolongada puede dar lugar a un síndrome de retirada e incluso síndrome neuroléptico maligno ^{80,84} .	
Levodopa/Carbidopa	Continuar	Monitorizar hipotensión y reiniciar lo antes posible. Aunque la levodopa puede ocasionar arritmias por interacción con los anestésicos, no se recomienda la suspensión porque pueden tratarse con beta-bloqueantes ⁸⁰ .
Agonistas dopaminérgicos	No tomar la noche antes	Pueden incrementar el riesgo de arritmias e hipotensión, se recomienda reducir la dosis lo máximo posible ⁸⁴ . En caso necesario puede utilizarse apomorfina subcutánea combinada con domperidona rectal ⁷⁶ .
Anticolinérgicos	Continuar	Únicos fármacos disponibles por vía iv, en caso necesario deberán administrarse a la mínima dosis ⁷⁶ .
Selegilina	No administrar la mañana de la cirugía	Selegilina con petidina puede ocasionar rigidez, alucinaciones, fiebre, confusión, coma y muerte; así, debería evitarse su uso concomitante ⁷⁶ .
ANTICOLINESTERÁSICOS		
Piridostigmina y Neostigmina.	Continuar	Previene debilidad muscular que pudiera alterar la recuperación postquirúrgica ⁷⁶ .
OPIOIDES		
	Continuar	La suspensión prolongada puede provocar Síndrome de retirada especialmente si se usan a dosis altas ^{76,84} .
GRUPO R: SISTEMA RESPIRATORIO		
β-agonistas broncodilatadores y	Continuar	Sustituir por nebulizaciones si el paciente no puede realizar las inhalaciones correctamente ^{76,84} . Precaución en la analgesia postoperatoria (monitorizar sedación y depresión respiratoria si se emplean opioides) ⁸⁶ . Además, opioides como morfina, codeína e hidrocódeína se asocian con broncoespasmo, por tanto, deberían evitarse ⁹³ .
Análogos de teofilina	Continuar. Monitorizar niveles.	Puede causar arritmias graves y neurotoxicidad a concentraciones plasmáticas superiores al rango terapéutico recomendado. Puede ver afectado su metabolismo por fármacos utilizados en el preoperatorio ⁸⁴ .
Inhibidores leucotrienos de	Continuar ⁸⁴	
Corticoides	Continuar tanto corticoides sistémicos como inhalados	La suspensión brusca incrementa el riesgo de insuficiencia adrenal ⁷⁶ . Ver grupo H.

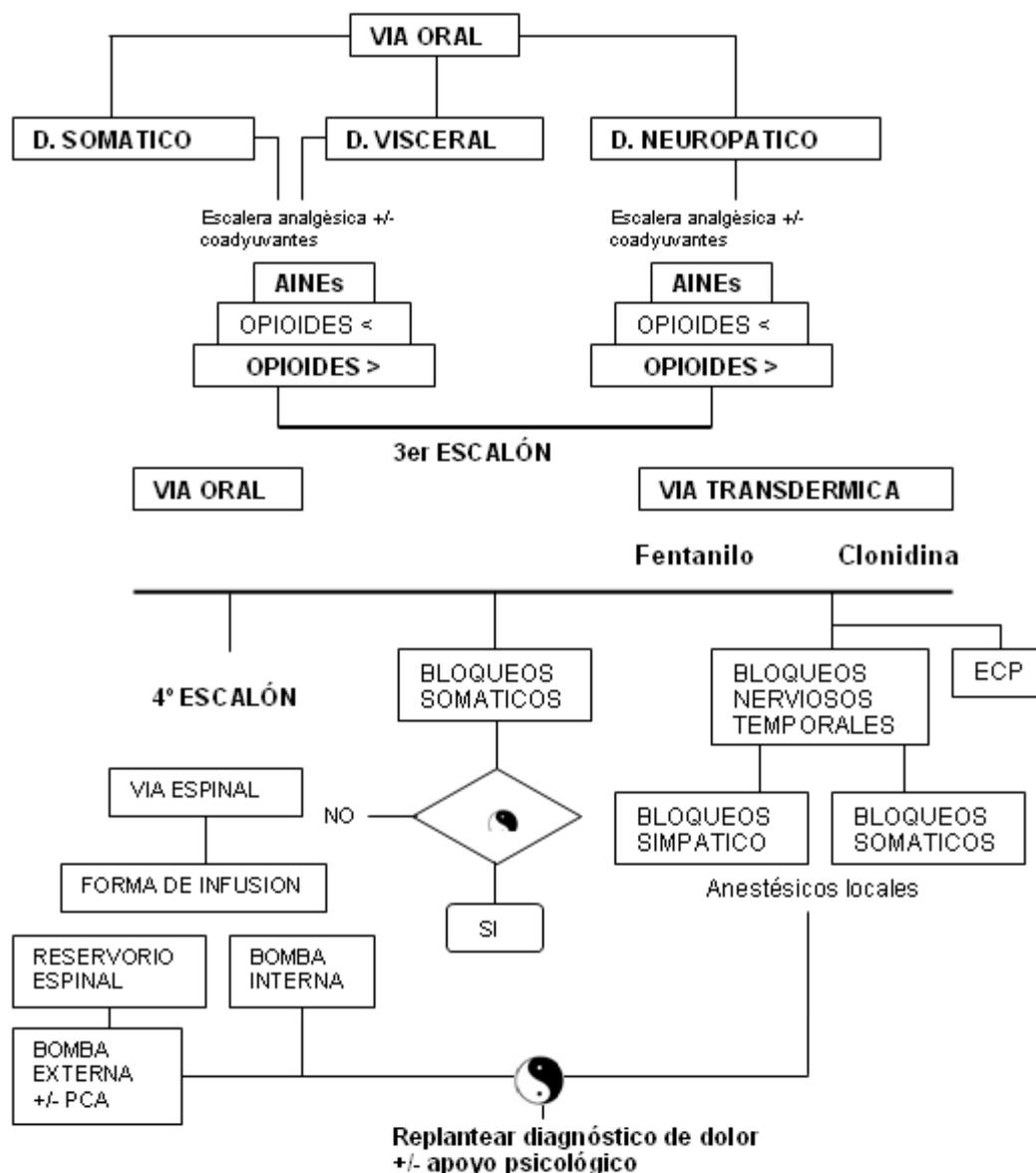
⁹² "Interrupción perioperatoria de la medicación crónica" Boletín Terapéutico Andaluz. 2010, vol 26 nº3.

⁹³ Nagelehout J, Sass E and Waters E. "Should I Continued or Discontinue That Medication?" AANA J.2009 Jun; 77(3):170.

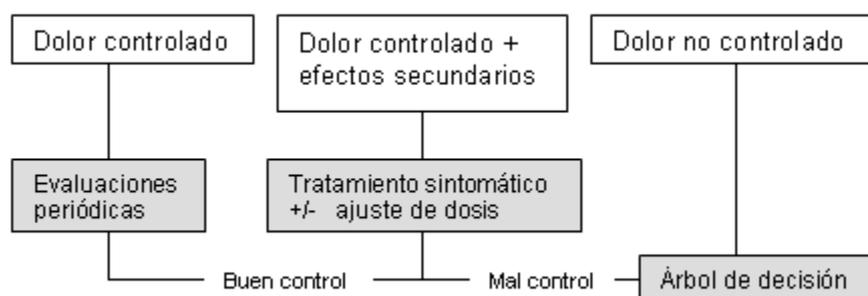
ANTES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		OBSERVACIONES
PLANTAS MEDICINALES^{77,94}		
Equinácea	Suspender lo antes posible una vez que se sepa que hay cirugía.	
Efedra	Suspender de 2-7 días antes de la IQ	
Ajo	Suspender al menos 7 días antes de la cirugía.	
Ginko	Suspender de 2-7 días antes de la IQ	
Ginseng	Suspender al menos 7 días antes de la cirugía.	
Valeriana	Suspender al menos 7 días antes de la cirugía (casos clínicos)	Ir disminuyendo la dosis durante las semanas previas a la IQ y bajo supervisión médica. Si no es posible, seguir tomándolo y en el postoperatorio administrar BDZ para evitar síndrome de abstinencia.
Hierba de San Juan o Hipérico	Suspender al menos 7 días antes de la cirugía.	No reiniciar si se requiere anticoagulación oral posterior.
Kava	Suspender de 2-7 días antes de la IQ	

⁹⁴ Durán García ME, Pérez Sanz C, Sanjurjo Sáez M. "Manejo perioperatorio de medicamentos y plantas medicinales de uso crónico" Revista de la O.F.I.L 2004, 14;2:43-54

ANEXO 8; ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO.



En cada evaluación (☯) se seguirá el siguiente algoritmo:



ANEXO 9: FÁRMACOS A MONITORIZAR.

FÁRMACO	MONITORIZACIÓN	OBSERVACIONES
Fármacos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica.		
Acenocumarol		Interac medicamento-medicamento.
Ácido acetilsalicílico	Contraindicado si Clcr<10 ml/min	Fármacos a monitorizar en IR.
Alopurinol	Ajuste en IH	Ajuste posológico de fármacos en IH.
Aminoglucósidos	Monitorización farmacocinética.	Interac medicamento-medicamento.
Amitriptilina	Ajuste en IH (iniciar con dosis al 50% y monitorizar respuesta)	Ajuste posológico de fármacos en IH.
Amoxicilina-Clavulánico		Fármacos a monitorizar en IR.
Atenolol		Fármacos a monitorizar en IR.
Bemiparina		Fármacos a monitorizar en IR.
Boceprevir	Hemogramas (incluida formula leucocitaria).	Medicamentos plan gestión de riesgos.
Carbamazepina		Interac medicamento-medicamento.
Caspofungina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Ciclosporina		Interac medicamento-medicamento.
Ciprofloxacino		Fármacos a monitorizar en IR.
Claritromicina		Fármacos a monitorizar en IR.
Clindamicina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> Leucocitos > 3.500 cel/ml Neutrófilos > 2.000 cel/ml. 	Medicamentos de especial control.
Codeína		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Diazepam		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Digoxina	Monitorización farmacocinética.	Interac medicamento-medicamento.
Doxiciclina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Enalapril		Fármacos a monitorizar en IR.
Enoxaparina		Fármacos a monitorizar en IR.
Eritromicina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Espironolactona	Contraindicado si Clcr<10 ml/min	Fármacos a monitorizar en IR.
Fenitoina sodica		Interac medicamento-medicamento.
Fenobarbital		Interac medicamento-medicamento.
Fingolimod	Electrocardiograma y presión arterial antes y trascurridas 6 horas de la primera administración. Recuento sanguíneo, transaminasas y bilirrubina.	Medicamentos plan gestión de riesgos.
Fluconazol		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Fluoxetina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Glibenclamida		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Haloperidol		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Imipenem		Fármacos a monitorizar en IR.
Isoniazida		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Lenalidomida		Medicamentos de especial control.
Levodopa		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Levofloxacino		Fármacos a monitorizar en IR.
Levotiroxina sodica		Interac medicamento-medicamento.
Litio carbonato		Interac medicamento-medicamento.
Metformina	Contraindicado si Clcr<30 ml/min	Fármacos a monitorizar en IR.
Metoclopramida		Fármacos a monitorizar en IR.
Metotrexato		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Metronidazol		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Morfina		Ajuste posológico de fármacos en IH.

FÁRMACO	MONITORIZACIÓN	OBSERVACIONES
Paracetamol		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Piperacilina/ Tazobactam		Fármacos a monitorizar en IR.
Ranitidina		Fármacos a monitorizar en IR. Ajuste posológico de fármacos en IH.
Rifampicina		Interac medicamento-medicamento. Ajuste posológico de fármacos en IH.
Sales de potasio	Se revisará la analítica de todos aquellos pacientes en cuya prescripción figuren 80 mEq de potasio diario o más.	Medicamentos de alto riesgo.
Sertralina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Simvastatina	Dosis máxima en IR, 10 mg	Fármacos a monitorizar en IR.
Sodio bicarbonato		Interac medicamento-medicamento.
Teloprevir	Hemograma (incluida la fórmula leucocitaria) y bioquímica (electrolitos, creatinina, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, TSH).	Medicamentos plan gestión de riesgos.
Tenofovir		Fármacos a monitorizar en IR.
Teofilina anhidra		Interac medicamento-medicamento.
Tigeciclina		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Valpróico		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Verapamilo		Ajuste posológico de fármacos en IH.
Voriconazol	Clcr < 50 ml/min se recomienda administrarlo vía oral. Ajuste en IH.	Fármacos a monitorizar en IR. Ajuste posológico de fármacos en IH.
Fármacos NO incluidos en la Guía Farmacoterapéutica.		
Abiraterona	Presión arterial, potasemia y retención de líquidos.	Medicamentos plan gestión de riesgos.
Acitretina	Visión, transaminasas, colesterol y triglicéridos.	Medicamentos de especial control.
Isotretinoína	Niveles de lípidos (en ayunas) y transaminasas.	Medicamentos de especial control.
Cabergolina	Sólo en tratamientos crónicos. Electrocardiograma.	Medicamentos de especial control.
Sertindol	ECG (alarga el intervalo QT) al inicio, a las 3 semanas, cuando se alcanzan los 16mg, y a los 3 meses.	Medicamentos de especial control.
Vigabatrina	Visión	Medicamentos de especial control.

