

## VASOPRESORES

### INTRODUCCIÓN

Los fármacos adrenérgicos presentan acciones muy heterogéneas que varían según los receptores farmacológicos sobre los que actúen. Así, la estimulación de los receptores alfa produce vasoconstricción periférica, mientras que la estimulación de los receptores beta provoca efectos a nivel cardíaco, aumentando la contractibilidad y el ritmo de contracción del miocardio, y a nivel del músculo liso provocando su relajación.

Al igual que en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, dentro de este apartado vamos a tratar la epinefrina, etilefrina, isoprenalina y metoxamina, aunque hay otros fármacos, como la dopamina que pueden actuar como vasopresores, pero que ya han sido o serán tratados en otros números del Pharmaceutical Letter.

### Epinefrina

La epinefrina (adrenalina) es una catecolamina endógena, por lo que es un potente estimulante tanto de receptores alfa como beta de todos los tejidos inervados por el simpático, salvo las glándulas salivares y las arterias de la cara.

### ACTIVIDAD

Los efectos de la epinefrina tras actuar sobre los receptores beta se deben a una estimulación de la adenilato ciclasa que produce un aumento del AMPc, mientras que la estimulación de los receptores alfa disminuye la actividad de dicha enzima.

Como ya se ha comentado, la epinefrina actúa en diversos tejidos, destacando su acción sobre la musculatura lisa y cardíaca, y sus efectos metabólicos. Por ello, la epinefrina presenta acciones farmacológicas sobre el sistema respiratorio y cardiovascular y va a provocar una serie de alteraciones metabólicas.

A nivel respiratorio la epinefrina relaja la musculatura lisa por estimulación de los receptores beta, y contrae las arteriolas bronquiales por estimulación de receptores alfa. Gracias a ello, en pacientes que presentan constricción bronquial, la epinefrina disminuye el broncoespasmo y la congestión, aumentando la capacidad respiratoria. Además, la epinefrina disminuye la liberación de histamina lo que le confiere utilidad en el broncoespasmo.

A nivel miocárdico, la estimulación de receptores beta llevada a cabo por la epinefrina provoca un efecto cronotrope e inotropo positivo que aumenta el gasto cardíaco, el consumo de oxígeno y el trabajo cardíaco, disminuyendo la eficacia del corazón. En pacientes con parada cardiorespiratoria, la epinefrina puede transformar una asistolia a ritmo nodal pero, también es capaz de generar importantes arritmias que pueden llevar incluso a la fibrilación.

A dosis bajas la epinefrina produce una vasodilatación de las arterias del músculo esquelético pudiendo disminuir la resistencia periférica pero a dosis mayores se produce una vasoconstricción a nivel de la piel, mucosa y vísceras, produciéndose un aumento de la resistencia periférica y, con ello, de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. Esta vasoconstricción que provoca la epinefrina se puede utilizar a nivel tópico para evitar hemorragias y para aumentar la duración de los anestésicos locales.

A nivel metabólico, aumenta la glucogenolisis, reduce el consumo de la glucosa por los tejidos y la liberación de insulina produciendo un aumento de la glicemia. Así mismo, aumenta la lipólisis, con lo que en pacientes tratados con epinefrina, se suele encontrar elevado el nivel de ácidos grasos en sangre. También se observan aumentos en la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas de baja densidad.

### FARMACOCINÉTICA

La epinefrina no se puede administrar por vía oral, puesto que se degrada en el tracto gastrointestinal. Por vía subcutánea su acción se puede observar al cabo de 3-5 minutos, siendo algo más rápida por vía intramuscular. La duración de la acción es de varias horas por vía subcutánea, pudiendo llegar a 24 horas si se administra por vía intramuscular.

Tras la administración por vía parenteral es captada por las neuronas adrenérgicas y metabolizada por la monoamino oxidasa (MAO) y la catecol orto metil transferasa (COMT) hasta diversos metabolitos que se excretan por vía urinaria, entre los que destacan la metadrenalina y los derivados hidroxilados y sulfatados del ácido mandélico.

---

### Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.<sup>a</sup> José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.<sup>a</sup> Antonia Mangués (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Josep Monterde (FCH) • M.<sup>a</sup> Estela Moreno Martínez (FCH) • M.<sup>a</sup> Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Guillermo Serra (FCH) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario - (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

## PAPEL EN TERAPEÚTICA

La epinefrina presenta utilidad como broncodilatador para tratar el asma bronquial y el broncoespasmo asociado a bronquitis crónica, enfisema y otras enfermedades pulmonares obstructivas. Su administración subcutánea constituye el tratamiento de elección en el asma agudo debido a su rápido inicio de acción. Este uso es especialmente útil en pacientes que presentan taquipnea que dificulta notablemente el uso de inhaladores.

Como se ha comentado antes, la epinefrina también es útil en el tratamiento de reacciones alérgicas, de modo que revierte la urticaria, prurito, angioedema, etc. asociado a reacciones a alérgenos. Se considera el fármaco de elección en el tratamiento del shock anafiláctico, administrado por vía subcutánea o intramuscular. En casos de shock, disnea aguda, o cuando la vía aérea esté comprometida, se puede recurrir a la vía intravenosa.

Los efectos alfa adrenérgicos de la epinefrina aumentan el flujo de sangre durante la resucitación cardiopulmonar, aumentando la presión de la sangre en la aorta, en la diástole y el flujo sanguíneo miocárdico y cerebral, lo que la convierte en el fármaco de elección en la resucitación cardiopulmonar, usado por vía endovenosa o incluso intracardiaca. La epinefrina se debe utilizar tras la ventilación artificial, compresión cardíaca y tras fallo en la recuperación mediante desfibrilador. No se debe usar en el shock cardiogénico porque aumenta la demanda de oxígeno del corazón, ni en el shock hemorrágico o traumático.

Puede ser útil en diversas arritmias, de modo que puede recuperar la actividad eléctrica cardíaca en la asistolia y la contractilidad cardíaca en disociaciones electromecánicas. Debido a que puede causar fibrilación ventricular, no debe usarse en esta entidad.

La epinefrina presenta una notable utilidad por vía tópica, en que se usa para prolongar la duración de acción de los anestésicos locales, controlar sangrados superficiales o disminuir la presión intraocular en el glaucoma, todos ellos ampliamente documentados en este fármaco.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de la epinefrina están relacionados con la hiperactividad adrenérgica, siendo frecuentes y moderadamente importantes. Así, la epinefrina puede producir sensación de intranquilidad, ansiedad, tensión, miedo, cefalea, vértigo, palidez y dificultades respiratorias.

A nivel cardiovascular se puede presentar hipertensión, taquicardia, bradicardia refleja o palpitaciones. Más grave puede ser la aparición de angina de pecho y arritmias que pueden llegar a ser fatales.

Debido a la vasoconstricción, se ha observado la aparición de necrosis en el punto de inyección, especialmente en pacientes que reciben repetidas inyecciones en el mismo lugar.

## POSOLOGÍA

La dosis utilizada en adultos es de 0.01-0.02 mg/kg en todas sus indicaciones cambiando, de unas a otras, tan solo la vía de administración. Así la vía intravenosa se usa sólo para la resucitación cardiorespiratoria, parada cardíaca o colapso, pudiéndose repetir la dosis cada 5 minutos en función de la respuesta obtenida.

Ha existido mucha controversia acerca de la necesidad de utilizar dosis más altas de adrenalina en la resucitación cardiovascular (hasta 0.1-0.2 mg/kg) pero no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que las dosis altas mejoren la supervivencia al alta hospitalaria respecto a las dosis estándar antes reseñadas.

En reacciones anafilácticas agudas y broncoespasmo se utiliza la vía intramuscular o subcutánea, con dosis repetidas cada 10 minutos en función de la presión arterial y el pulso, hasta la mejoría del cuadro.

## Etilefrina

La etilefrina es una fenilamina que destaca por su actividad alfa-adrenérgica. Se puede administrar por vía parenteral y por vía oral.

## ACTIVIDAD

La etilefrina presenta actividad preferente sobre los receptores alfa, aunque puede activar ligeramente los receptores beta. Por ello, la principal actividad de la etilefrina es la vasoconstricción, que produce un aumento de la resistencia periférica con el correspondiente aumento de la presión arterial.

La actividad sobre los receptores beta, a pesar de ser más ligera que en el caso de la epinefrina, es suficiente para mostrar efectos inotropos positivos, y a nivel de aumento del gasto cardíaco.

Presenta menos efectos metabólicos que la epinefrina, de modo que no produce efectos significativos sobre la glucosa, los electrolitos o las proteínas en la sangre.

## FARMACOCINÉTICA

La etilefrina se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad que varía según la forma farmacéutica, pero que en ningún caso es alta (8% para gotas, 12% en comprimidos y 17% para las formas de liberación retardada). La absorción se produce rápidamente, de modo que el pico de concentración plasmática se produce a los 30 minutos en las gotas o comprimidos y, a los 60 minutos en las formas de liberación retardada. Presenta un volumen de distribución de 2.3 L/Kg y se une a proteínas plasmáticas en un 23%.

Se metaboliza en el hígado o en la pared intestinal por conjugación con sulfatos o glucurónidos, así como por desaminación hasta ácido hidroximandélico. Todos ellos son metabolitos inactivos. Estos metabolitos se eliminan por vía renal, junto a un 10-28% de etilefrina que se elimina inalterada. La vida media de eliminación de la etilefrina es de 2-2.5 horas.

## PAPEL EN TERAPEÚTICA

Los efectos vasoconstrictores de la etilefrina aumentan la presión arterial, especialmente la sistólica, lo que le permite actuar sobre estados de hipotensión. El papel de la etilefrina como terapia única para el tratamiento de la hipotensión tanto idiomática como ortostática se encuentra en entredicho puesto que aunque se ha utilizado en el tratamiento de la hipotensión ortostática para superar crisis agudas, su acción es irregular y transitoria.

La combinación de la etilefrina con la dihidroergotamina se ha mostrado útil en tratamientos continuados, de al menos una semana, de modo que con dicha combinación se han observado aumentos en la presión arterial, tanto sistólica como diastólica en posición supina, y menores disminuciones de la presión al incorporarse.

A principios de los años 90 se utilizó la etilefrina para la prevención del síncope vasovagal, pero en el año 99 se puso de manifiesto mediante un estudio multicéntrico (estudio internacional para el síncope vasovagal) que la etilefrina oral no era superior a placebo en la prevención de episodios espontáneos de síncope vasovagal.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

Los efectos adversos de la etilefrina son semejantes a los producidos por la epinefrina, de modo que están relacionados con la hiperactividad adrenérgica, y son frecuentes y moderadamente importantes. Los efectos adversos más característicos son a nivel cardiovascular pudiendo presentarse hipertensión, taquicardia, bradicardia refleja, palpitaciones, dolor anginoso y arritmias. También puede producir ansiedad, temblor, insomnio, agitación, confusión, irritabilidad y cefalea.

Excepcionalmente puede producir hipotensión con mareos, sofocos, anorexia, náuseas y vómitos.

#### **POSOLOGÍA**

La dosis utilizada para la hipotensión, única indicación aprobada en España, es de 10 mg/8-12 horas para las gotas y los comprimidos, y de 25 mg/12-24 horas para la forma retardada.

Por vía parenteral (tanto intramuscular, como subcutánea o intravenosa) se administran 10 mg/4-6 horas.

## **Isoprenalina**

La isoprenalina es una catecolamina sintética que presenta actividad casi exclusivamente beta, de modo que sólo es capaz de estimular receptores alfa en presencia de bloqueo beta.

#### **ACTIVIDAD**

La activación de los receptores beta por parte de la isoprenalina provoca relajación del músculo liso del árbol bronquial, estimulación cardíaca y vasodilatación periférica. Al igual que la epinefrina es capaz de inhibir la liberación de histamina en respuesta a alérgenos.

A nivel cardiovascular, presenta efecto cronotrope e inotropo positivo, aumentando el gasto cardíaco, y con ello el consumo de oxígeno del corazón. Por ello, disminuye el rendimiento del miocardio, lo que puede conducir a insuficiencia e hipoxia cardíaca. Este incremento del gasto cardíaco aumenta la presión arterial sistólica, mientras que la vasodilatación produce una disminución de la presión arterial diastólica, con lo que la presión arterial media puede permanecer invariable, o bien disminuir ligeramente.

#### **FARMACOCINÉTICA**

Tras la administración oral de isoprenalina esta se metaboliza rápidamente en el tracto gastrointestinal lo que, unido a su absorción irregular, impide la utilización de esta vía. Tras su administración subcutánea se absorbe bien. La duración de acción tras la administración intravenosa es de aproximadamente 8 minutos en dosis bajas, llegando a 50 minutos a dosis altas.

Se metaboliza por conjugación en el tracto gastrointestinal y por acción de la COMT en el hígado, pulmones y otros tejidos hasta metabolitos inactivos. Algunos de ellos incluso presentan actividad betabloqueante, pero ésta es poco importante debido a su corta vida media. La eliminación es fundamentalmente renal (80% del fármaco). Un 50% de lo excretado vía urinaria se encuentra en forma inalterada.

#### **PAPEL EN TERAPÉUTICA**

La isoprenalina se podría usar en el tratamiento del asma bronquial y de broncoespasmos reversibles asociados a enfermedades pulmonares obstructivas, así como en los broncoespasmos asociados a anestesia. El hecho de su escasa selectividad sobre los receptores beta<sub>2</sub> resta utilidad por vía inhaladora frente a fármacos específicos para este receptor y por ello con escasa repercusión a nivel cardíaco. En cuanto al tratamiento por vía parenteral de los ataques agudos es la epinefrina el fármaco de elección.

La isoprenalina puede ser utilizada por vía parenteral para el tratamiento de la hipersensibilidad del seno carotídeo, el síndrome de Adams-Stokes (se trata de un estado repentino de inconsciencia que puede acompañarse de convulsiones, y que tiene su origen en un bloqueo cardíaco) o arritmias ventriculares secundarias a bloqueos del nodo aurículoventricular puesto que acorta el tiempo de conducción y el período refractario del seno aurículoventricular. Así mismo se ha utilizado en el tratamiento de arritmias ventriculares como las Torsades de Pointes, en las que ha demostrado utilidad como terapia de primera línea. No debe utilizarse en taquicardias causadas por intoxicación por glucósidos cardiotónicos. En resucitación cardiopulmonar se puede usar isoprenalina pero, siempre como alternativa a otros fármacos como la atropina o la epinefrina.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas más frecuentes son insomnio, intranquilidad y sequedad en la boca.

Al igual que con otros fármacos adrenérgicos, a nivel cardiovascular se pueden observar arritmias ventriculares, taquicardias, hipertensión o dolor en el pecho. También se puede presentar nerviosismo, ansiedad, dolor de cabeza, náuseas, vómitos o temblor.

#### **POSOLOGÍA**

La dosis recomendada para el broncoespasmo durante la anestesia es de 10-20 mcg endovenosos, repetidos según necesidad. Como cardiotónico o en el shock se disuelven 1-2 mg en 500 de suero glucosado al 5%, tras lo cual se infunde a 0.5-2 ml/min. Durante la infusión se ha de mantener una continua monitorización electrocardiográfica. La vía subcutánea o intramuscular sólo se usa en condiciones excepcionales en las cuales se administra de 100 a 200 mcg que se pueden repetir según necesidad.

# Metoxamina

La metoxamina es una amina sintética que presenta actividad adrenérgica preferentemente sobre los receptores alfa. Se puede administrar tan solo por vía parenteral.

## ACTIVIDAD

La actividad de la metoxamina sobre los receptores alfa le confiere propiedades vasoconstrictoras sin provocar estimulación cardíaca debido a la ausencia de actividad sobre receptores beta.

La vasoconstricción provocada por la metoxamina a nivel periférico provoca un aumento en la resistencia periférica y, con ello, de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. No provoca vasoconstricción a nivel de las arterias cardíacas o pulmonares.

A nivel cardíaco, por un mecanismo reflejo al aumento de presión, la metoxamina enlentece la conducción aurículoventricular, prolonga el potencial de acción y con ello el período refractario en el músculo cardíaco. La principal acción de la metoxamina a nivel cardíaco es la bradicardia.

## FARMACOCINÉTICA

Tras la administración endovenosa de metoxamina los efectos vasopresores de ésta se pueden observar a los 0.5-2 minutos. Tras la administración intramuscular, el nivel plasmático máximo se obtiene a los 15-20 minutos. La duración de acción tras administración intramuscular es de hora y media y, tras administración endovenosa de aproximadamente 10-15 minutos.

## PAPEL EN TERAPÉUTICA

La metoxamina por sus efectos vasopresores presenta utilidad en el tratamiento de la hipotensión que puede presentarse durante la anestesia general. Presenta especial utilidad en el tratamiento con anestésicos como ciclopropano, halotano, u otros anestésicos que inducen arritmias cardíacas. No está tan claro su papel en la anestesia espinal, en el que se cuestiona su uso por la disminución que produce del gasto cardíaco. En cualquier caso, la metoxamina solo se debe utilizar en pacientes en los cuales la hipotensión sea la causa de una perfusión inadecuada de órganos vitales.

Por su capacidad de disminuir la velocidad de conducción aurículoventricular se ha utilizado en el tratamiento de taquicardias supraventriculares, especialmente en pacientes que también presentan hipotensión o shock, aunque la administración de anticolinesterásicos de acción corta, como el edrofonio, puede ser más segura.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de la metoxamina son similares a los de la epinefrina, y son consecuencia de su acción adrenérgica. A causa de ello puede producir inquietud, ansiedad, nerviosismo, temblores o distrés respiratorio. También se pueden producir hipertensiones importantes las cuales pueden ser el origen de episodios de hemorragias cerebrales.

Por la vasoconstricción que produce a nivel renal, puede dar lugar a una disminución de la filtración glomerular y, con ello, del volumen de orina y de la excreción de iones.

A diferencia de otros vasopresores, puede causar bradicardia y disminución del gasto cardíaco pero, con un aumento del trabajo cardíaco como consecuencia del aumento de la resistencia periférica, lo que puede ocasionar o empeorar enfermedades cardíacas.

## POSOLOGÍA

La dosis habitual en adultos tanto por vía endovenosa como intramuscular es de 5-10 mg. La administración por vía endovenosa se ha de realizar en 5-10 minutos. No se debe administrar una segunda dosis hasta que no haya dejado de actuar la anterior.

## “Otros medicamentos cardiovasculares”

Dentro de este apartado, el catálogo incluye aquellos fármacos que actúan sobre el ductus arteriosus de los neonatos.

Así, el alprostadilo es la prostaglandina E<sub>1</sub> indicado para mantener abierto el ductus arteriosus en neonatos, patología en la que se muestra muy eficaz. Esta apertura en determinados neonatos con defectos cardíacos congénitos es indispensable para poder vivir. El tratamiento con alprostadilo se considera un tratamiento paliativo, no definitivo, pero permite que se mantenga el ductus arteriosus abierto hasta que se pueda realizar cirugía curativa.

La indometacina, potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, se usa por vía intravenosa para cerrar el ductus arteriosus en aquellos neonatos en que este es persistente. La indometacina se considera una alternativa a la terapia inicial sintomática, que consiste en soporte respiratorio, restricción de líquidos y terapia con diuréticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adgey A. Adrenaline dosage in cardiac arrest. *Heart*. 1998; 80 (4): 412-414.
2. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. Effect of Etilerine in Preventing Syncopal Recurrence in Patients with Vasovagal Syncope: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 1999; 99 (11): 1452-1457.
3. Tisdale JE, Patel RV, Webb CR, Borzak S, Zarowitz BJ. Proarrhythmic Effects of Intravenous Vasopressors. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 269-281.
4. Morrison Y, Thompson DF. Isoproterenol Treatment of Torsades de Pointes. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (2): 189-190.
5. García-Sevilla JA, Meana JJ. Transmisión Catecolaminérgica. *Fármacos Agonistas Catecolaminérgicos*. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 3ª edición. Ed Científicas y Técnicas. 1997.
6. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 2000.
7. Bhatt V, Nahata MC. Pharmacologic management of patent ductus arteriosus. *Clin Pharm* 1989; 8: 17-33.
8. Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en <http://www.cof.es/bot>
9. Drug Information 2000. American Society of Health-System Pharmacists.
10. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 12/1999). Drug Evaluation Monograph of Epinephrine.
11. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 12/1999). Drug Evaluation Monograph of Etilerine.
12. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 12/1998). Drug Evaluation Monograph of Isoproterenol.
13. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 3/1999). Drug Evaluation Monograph of Methoxamine.
14. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 12/1999). Drug Evaluation Monograph of Alprostadil.
15. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 12/1999). Drug Evaluation Monograph of Indomethacin.

# DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

G04B4A      **OTROS MEDICAMENTOS UROLÓGICOS – ALPROSTADILO (CAVERJET®)**  
Medical Letter VE 1991; 13 (7): 26

### **Administración intracavernosa para la impotencia**

La PROSTAGLANDINA E1 (actualmente llamada alprostadilo) ha sido ensayada recientemente en INYECCIÓN INTRACAVERNOSA como tratamiento de la IMPOTENCIA.

ESTUDIOS: un estudio a doble ciego controlado y cruzado con hombres afectados por impotencia psicogénica ha demostrado que 5-10 µg de alprostadilo producían una erección suficiente para una relación sexual 32 veces sobre 40, mientras que las inyecciones de placebo resultaron ineficaces. En los estudios comparativos el alprostadilo resultó más eficaz que la papaverina sola e igual de eficaz que la asociación papaverina (SUSTEIN®)-fentolamina (no en España).

EFFECTOS ADVERSOS: dolores testiculares pasajeros, pero a veces importantes inmediatamente después de la inyección, priapismo en 1-2% de los casos (contra 10% con la papaverina y 5% con la asociación papaverina-fentolamina). La formación de nódulos fibrosos en el cuerpo cavernoso, frecuente con la papaverina sola o asociada, no ha sido descrita con el alprostadilo. Con todos estos medicamentos se han observado hipotensión ortostática y vértigos.

POSOLOGÍA: la dosis mínima eficaz ha de ser determinada por el médico (puede variar entre 0,05 a 40 µg, según los casos); luego puede ser inyectada por el propio paciente. En general se prepara una solución de alprostadil en NaCl 0,9% (estable 6 meses en el refrigerador).

C06A1A      **AGENTES VASOPRESORES – VASOPRESORES**  
Prescrire 1994; 14 (143): 478-480

### **Mal evaluados para la hipotensión ortostática**

El 3-6% de las personas de edad avanzada que se valen por si mismas, sufren, al levantarse, un descenso de presión arterial acompañado de vértigo y malestar, que puede provocarles una caída o un síncope. Ante tales síntomas es conveniente averiguar si existe (y corregir) una deshidratación o una causa yatrogénica (medicación con antihipertensivos, diuréticos, alfa-bloqueantes, derivados nitrados, neurolépticos, antiparkinsonianos dopaminérgicos, antidepresivos tricíclicos o ansiolíticos). Si no es este el caso, el tratamiento se basa en medidas higienodietéticas: evitar levantarse con brusquedad y echarse rápidamente desde los primeros síntomas, usar medias para varices y aumentar el consumo de sal.

La dihidroergotamina (DIHYDERGOT®) por vía oral o por vía s.c. (no en España por vía s.c.), la midodrina (no en España) y la fludrocortisona (ASTONIN®) han demostrado ser eficaces en caso de hipotensión ortostática severa (bajada de tensión > 20 mmHg después de 1-2 min en pie). En vista de sus efectos adversos no se aconsejan estos tratamientos para formas corrientes moderadas. En tales casos puede recurrirse a los simpaticomiméticos (tipo etilefrina = EFORTIL®) o a la dihidroergotamina, a dosis convencionales, aunque su eficacia no está demostrada con seguridad.

M01A1A      **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDICOS, SOLOS  
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**  
Bol Ter Andal 1992; 8 (8): 30-1

### **Empleo de aine durante el embarazo**

Todos los AINES atraviesan la barrera placentaria pero no se ha establecido claramente su teratogenia.

Por su mecanismo de acción, basado en inhibir la síntesis de prostaglandinas, pueden originar algunas complicaciones: prolongación del embarazo y del parto, hemorragias en la madre y el neonato, anemia y toxemia gravídica, cierre prematuro del ductus arteriosus (con hipertensión pulmonar persistente en el neonato) e insuficiencia renal.

Para evitar estos problemas se proponen las siguientes medidas:

- Para tratar el dolor intermitente y la fiebre leve, el agente de elección es el paracetamol (GELOCATIL®).
- Como la incidencia de efectos adversos aumenta en el último trimestre, se desaconseja el empleo de AINE en dicho período.
- El resto del embarazo y sólo si son imprescindibles (enfermedades reumáticas) se emplearán los de semivida corta y sin metabolitos activos, como ibuprofeno (DORIVAL®), flurbiprofeno (FROBEN®) y ketoprofeno (FASTUM®). No deberían emplearse los más potentes como indometacina (INACID®), salicilatos y pirazonas que producen más efectos adversos.

C05A      **ANTIVARICOSOS Y ANTIHEMORROIDALES  
HEMORROIDES ASOCIADAS AL EMBARAZO**

Bol Ter Andal Monogr 1995; 8: 14-16

**Tratamiento de hemorroides durante el embarazo**

Aproximadamente un tercio de las embarazadas sufren hemorroides. El tratamiento inicial es dietético (con medidas similares a las descritas para el estreñimiento - Ver ficha: Estreñimiento asociado al embarazo) e higiénico (baños de asiento en agua tibia, lavarse con agua fría y jabón tras cada defecación). La prevención del estreñimiento con laxantes formadores de bolo también mejora los hemorroides.

Los antihemorroidales tópicos se consideran seguros, ya que pasan en pequeñas cantidades al torrente circulatorio. A pesar de ello hay que tener precaución, pues muchos de ellos contienen principios activos que pueden ser perjudiciales para el feto.

Los anestésicos locales se administran en la zona perianal, y en períodos cortos de tiempo, su uso prolongado puede dañar la mucosa anal.

Los vasoconstrictores para uso externo (p. ej. efedrina, epinefrina) no se deben administrar en el embarazo, pues al absorberse en las mucosas pueden conducir a nerviosismo, náuseas, pérdida de apetito e hipertensión. Los protectores (calamina, aceite de hígado de bacalao, glicerina, aceite mineral, óxido de zinc, etc.) son seguros, pues apenas se absorben. Se consideran de primera elección, salvo las sales de bismuto, que pueden inducir reacciones adversas. También se pueden usar agentes astringentes como el extracto de Hammamelis. Los corticoides tópicos pueden absorberse y causar daño fetal, por lo que se desaconseja su uso continuo en embarazadas.

El ácido tánico, los compuestos con boro, la atropina y el resorcinol, no se deben utilizar puesto que su absorción en el área anorectal puede producir toxicidad.

C05C1A      **ANTIVARICOSOS SISTÉMICOS Y VASOPROTECTORES POR VÍA SISTÉMICA  
EL RUSCO ESPINOSO**

Deutsche Apotheker Zeitung 2000; 140 (6): 103-107

**Un venotónico eficaz**

El rusco espinoso (arrayán salvaje, brusco, jusbarba, *Ruscus aculeatus*) es un arbusto de hojas perennes de la familia de las Asparagaceae, que crece en los países de la cuenca mediterránea. La planta florece dando unas florecillas blanquecinas, a partir de las cuales se desarrollan a continuación unas bayas rojas.

Los principales componentes son saponinas esteroideas, que dan agliconas - la ruscogenina y la neoruscogenina - por hidrólisis.

Desde la antigüedad, se utilizaba *Ruscus* (en forma de maceración de hojas y de frutos en vino o de cocimiento de raíces) como diurético, para favorecer la menstruación o para tratar la ictericia y los dolores de cabeza. En los años 50 se empezó a estudiar la planta medicinal según los métodos de las ciencias experimentales: en experimentación animal, los extractos de rizoma de rusco (*Rusci aculeati rhizoma*) provocan, después de administración i.v., una constricción de la musculatura venosa. Esta acción se basa en una activación de receptores adrenérgicos post-sinápticos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  a nivel de la musculatura lisa así como en un aumento de liberación de la noradrenalina presináptica almacenada. El efecto tonificante actúa exclusivamente sobre las venas, mientras que a nivel de las arterias, se nota más bien una dilatación.

Distintos estudios clínicos han evidenciado una acción venotónica y una reducción de la permeabilidad capilar de los productos a base de extracto de *Ruscus*, tanto en administración oral como en aplicación local. En caso de retinopatía diabética se ha observado una neta mejoría de los parámetros bioquímicos, después de un tratamiento de tres meses. Además, ha podido detenerse la progresión de alteraciones de la retina. Todos los estudios han coincidido en la buena tolerancia de los productos a base de *Ruscus*, aspecto que juega un papel determinante, sobre todo teniendo en cuenta que se recomienda una utilización a largo plazo.

Por consiguiente, los productos a base de *Ruscus* (FABROVEN, por ejemplo) son aconsejables como tratamiento de ayuda del tratamiento compresivo, en caso de enfermedades venosas.

# Información de nuevos medicamentos



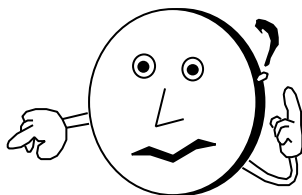
Aporta mejoras



Eventualmente  
útil



No aporta nada  
nuevo



## DACLIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor aprobado recientemente en España como profilaxis de rechazo agudo en pacientes que reciben por primera vez un trasplante renal alogénico. Se administra conjuntamente con ciclosporina y corticoides.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

El Daclizumab se une de forma selectiva a la subunidad alfa del receptor de la interleuquina 2 que se expresa en las células T activadas. De esta forma inhibe la activación de los linfocitos T dependientes de IL-2. Esta es una vía muy importante en la respuesta inmunitaria celular implicada en el rechazo. El fármaco ha sido diseñado por ingeniería genética y sólo las regiones hipervariables de la inmunoglobulina son de origen murino, este tipo de anticuerpos monoclonales se denominan humanizados.

### FARMACOCINÉTICA:

Presenta un volumen de distribución de 6 L, un aclaramiento de 15 mL/h y una vida media de 480 h. La posología recomendada asegura concentraciones terapéuticas del fármaco durante más de 90 días post trasplante.

### POSOLÓGIA:

1 mg/kg IV desde 15 minutos hasta 24 horas antes del trasplante, se debe repetir la infusión 4 veces más después del trasplante a intervalos de 2 semanas. No existe una posología definida para niños.

### EFECTOS ADVERSOS:

Diversos estudios indican que la incidencia de efectos adversos fue similar en el grupo tratado con daclizumab y en el grupo placebo. Los más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, hipertensión, hipotensión, dolor torácico, taquicardia, edema en las extremidades, disnea, edema pulmonar, tos y trombosis. Faltan estudios en población pediátrica, aunque según resultados preliminares parece que la hipertensión y deshidratación es más frecuente en niños que en adultos.

### PAPEL EN TERAPÉUTICA:

Los ensayos clínicos realizados con daclizumab muestran que cuando se añade a la terapéutica convencional (ciclosporina y corticoides), con o sin azatioprina, reduce el rechazo agudo renal a los 6 y 12 meses post trasplante. También alarga el tiempo de rechazo. La supervivencia de los pacientes y del órgano es superior. No se ha mostrado eficaz en la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped en el trasplante de médula ósea, pero parece que puede ser eficaz en la profilaxis de otros trasplantes como el de hígado. Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos en el tratamiento de la artritis y esclerosis múltiple todavía sin resultados disponibles. No existen ensayos comparativos con fármacos con la misma indicación como el basiliximab.

### CONCLUSIÓN:

La administración de daclizumab conjuntamente con la terapia inmunosupresiva habitual reduce de forma significativa la incidencia de rechazo agudo y la mortalidad en pacientes sometidos a trasplante renal. Parece que el daclizumab es bien tolerado pero, la experiencia es limitada y hay que considerar las reacciones adversas graves que se han producido con otros anticuerpos monoclonales. También hay que tener en cuenta el elevado coste del tratamiento. No se disponen de datos seguros en cuanto a su utilización en pediatría y en la prevención primaria de otros trasplantes de órganos.

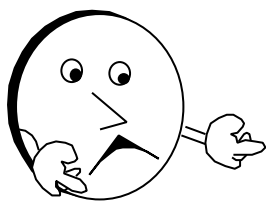
### DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

| Daclizumab | Zenapax®                   | Roche         |
|------------|----------------------------|---------------|
|            | Vial 5 mg/mL 5 mL 1 vial   | 80.419 ptas.  |
|            | Vial 5 mg/mL 5 mL 3 viales | 236.790 ptas. |

### BIBLIOGRAFIA:

1. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of Daclizumab.
2. Base de datos del medicamento del Consejo oficial de Colegios de farmacéuticos. Monografía daclizumab. Consultado en: <http://www.cof.es>
3. Vincenti F and col. Interleukin-2-Receptor Blockade with Daclizumab to prevent acute renal rejection in renal transplantation. N Engl J Med Vol 1998; 338:161-165.
4. Evaluación EMEA. En: <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/017599en.pdf>

# Información de nuevos medicamentos



## FOSFENITOÍNA

La fosfenitoína es un profármaco de la fenitoína que se ha comercializado en España para el tratamiento por vía parenteral del *status epilepticus* y la prevención o tratamiento de las convulsiones asociadas a neurocirugía o traumatismo craneoencefálico.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

La fosfenitoína se metaboliza a fenitoína que es la responsable del efecto anticonvulsivante. La fenitoína inhibe los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia.

### FARMACOCINÉTICA:

La fosfenitoína se absorbe de forma completa cuando se administra por vía intramuscular, obteniéndose el pico de concentración de fosfenitoína y fenitoína a los 30 minutos y 3 horas de la administración, respectivamente. El pico de fenitoína tras la administración endovenosa de fosfenitoína, se obtiene a los 18 minutos. La fosfenitoína se une a las proteínas plasmáticas (85-99%) en una proporción superior a la fenitoína. Por ello, la fenitoína producida por su metabolismo se ve desplazada de la unión a proteínas, aumentando los niveles séricos de fenitoína libre, y alcanzándose los niveles terapéuticos de fenitoína en 15 minutos, frente a los 25 minutos que tarda cuando se administra fenitoína.

### EFFECTOS ADVERSOS:

Son los mismos que los ocasionados con la fenitoína. Se observan principalmente a nivel del sistema nervioso central, destacando nistagmo, mareos, parestesia, temblor o vértigo. También se puede presentar edema a nivel facial, rash, priapismo e hiperplasia gingival. La fosfenitoína presenta respecto a la fenitoína una mayor incidencia de prurito, aunque menos dolor y quemazón en el punto de inyección, menos agresividad a nivel tisular y menos toxicidad cardíaca como arritmias o bradicardias.

### POSOLOGÍA:

La dosis de fosfenitoína se ha de prescribir en equivalentes de fenitoína (PE), de modo que 1.5 mg de fosfenitoína equivalen a 1 mg de fenitoína. En el tratamiento del *status epilepticus*, La dosis de carga es de 15 mg de PE/kg, continuando con 4 a 5 mg de PE/kg/día, ajustándose la dosis de mantenimiento en función de la respuesta del paciente, y de la monitorización de niveles séricos de fenitoína. En el tratamiento y profilaxis de las convulsiones, las dosis son semejantes, aunque la dosis de carga se puede iniciar con 10 a 15 mg de PE/kg/día.

### PAPEL EN TERAPÉUTICA:

La fosfenitoína es un profármaco de la fenitoína cuya eficacia clínica ha sido demostrada mediante ensayos clínicos en el tratamiento de *status epilepticus* y como anticonvulsivante en neurocirugía y en traumatismos craneoencefálicos, donde además ha mostrado su valor en profilaxis. Su mayor solubilidad aporta algunas ventajas galénicas sobre la fenitoína, como es la posibilidad de tratamiento intramuscular, lo que representa una ventaja para el tratamiento ambulatorio. También produce menos dolor en el punto de inyección y una menor toxicidad a nivel cardíaco. El principal inconveniente de la fosfenitoína es su elevado precio.

### CONCLUSIONES:

La fosfenitoína es un profármaco que ha demostrado una eficacia similar que la fenitoína en el tratamiento del *status epilepticus* y en la prevención o tratamiento de las convulsiones que se producen asociadas a neurocirugía o traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, debido a su elevado precio, es la alternativa a la fenitoína en aquellos casos en que no se puede usar la vía endovenosa o en aquellas situaciones que no sean de emergencia y que se requiera la vía intramuscular.

### DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

| Fosfenitoína | Cereneu®               | Parke Davis         |
|--------------|------------------------|---------------------|
|              | 10 viales 500 mg/10 ml | P.V.P. 97.137 ptas. |

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado (expedition data 9/1999). Drug Evaluation Monograph of fosphenytoin.
2. Anónimo. Fosfenitoína. Panorama Actual Med. 2000; 24 (231) en [www.cof.es/consejo.htm](http://www.cof.es/consejo.htm)
3. Meek PD et al. Guidelines for Nonemergency Use of Parenteral Phenytoin Products: Proceedings of an Expert Panel Consensus Process. Arch Intern Med. 1999; 159 (22): 2639-2644.
4. Labiner DM. Data vs Opinion, Phenytoin vs Fosphenytoin: the Saga Continues. Arch Intern Med. 1999; 159 (22): 2631-2632.
5. Bradley AB. Fosphenytoin: A novel Phenytoin prodrug. Pharmacother. 1996; 16 (5): 777-791.

### Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/. Muntaner, 560, pral. 1.ª - 08022 BARCELONA  
Tel. 93 211 30 93 - E-mail: [dicaf@lix.intercom.es](mailto:dicaf@lix.intercom.es)

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.  
c/. Muntaner, 560, pral. 1.ª - 08022 BARCELONA  
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439  
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999