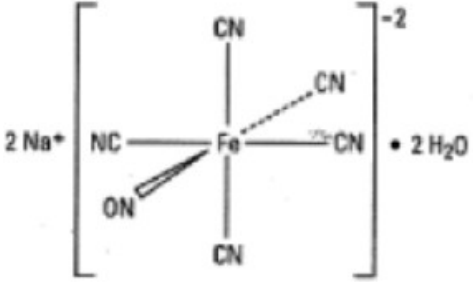


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Nitroprusiato de sodio dihidrato solución inyectable 50 mg/2 mL
Composición	Cada frasco ampolla contiene: nitroprusiato de sodio dihidrato 50 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución inyectable.
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos: derivados de nitroferricianuro. Código ATC: C02DD01
Vía de administración	I.V. Perfusión
Formula Estructural y Nombre Químico ₃	 <p>Ferrate(2-), pentakis(cyano-C)nitrosyl-, disodium, hydrate, (OC-6-22)-</p>
Datos Clínicos	
Indicaciones ₁	<p><u>-Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda.</u> <u>-Tratamiento de las crisis hipertensivas.</u> <u>-Reducción de la presión arterial para reducir el riesgo de hemorragia durante la cirugía.</u></p>
Dosis y Posología ₂	<p>Consideraciones sobre la dosificación El uso del nitroprusiato de sodio dihidrato en pacientes normotensos anestesiados que se someten a una cirugía con hipotensión deliberada debe limitarse a casos cuidadosamente seleccionados. Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta anormal en los pacientes normotensos. En caso de que se produzca una respuesta anormal, la perfusión de nitroprusiato de sodio dihidrato para inyección debe interrumpirse inmediatamente.</p> <p>Dosis recomendada y ajuste de dosis Dependiendo de la concentración deseada, 2 mL de nitroprusiato de sodio para Inyección (50 mg de dihidrato de nitroprusiato de sodio) deben ser diluidos en 500 a 1000 mL de dextrosa al 5 %. No deben utilizarse otros diluyentes. La solución diluida debe protegerse de la luz, utilizando funda opaca, papel de aluminio u otros materiales opacos. La solución de perfusión debe estar recién preparada y cualquier porción no utilizada debe ser descartada. La solución recién preparada para la perfusión tiene un tinte marrón muy débil. Si está muy coloreada, debe ser descartada.</p> <p>El período de almacenamiento desde el momento de la reconstitución hasta la finalización de la administración intravenosa no debe exceder de 24 horas. El líquido de perfusión utilizado para la administración del nitroprusiato de sodio no debe emplearse como vehículo para la administración simultánea de ningún otro medicamento.</p> <p>Al igual que con todos los productos medicamentos parenterales, los productos intravenosos deben ser inspeccionados visualmente para comprobar su claridad, partículas, precipitados,</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<p>decoloración y fugas antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No deben utilizarse soluciones que muestren turbidez, partículas, precipitados, decoloración o fugas. Deseche la porción no utilizada.</p> <p>La perfusión intravenosa de nitroprusiato de sodio dihidrato debe administrarse mediante una bomba de perfusión, un regulador de microgoteo o cualquier otro dispositivo similar que permita unamedición precisa del flujo. Se debe tener cuidado para evitar la extravasación.</p> <p><u>2 mL de nitroprusiato de sodio (50 mg de nitroprusiato de sodio dihidratado) en 1000 mL Inyección de dextrosa al 5% (50 mcg/mL)</u></p> <table border="1" data-bbox="558 627 1197 761"> <thead> <tr> <th><u>Dosis/kg</u></th> <th><u>mcg/kg/min</u></th> <th><u>mL/kg/min</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Promedio</td> <td>3.0</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>Rango</td> <td>0.5 a 8.0</td> <td>0.01 a 0.16</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>2 mL de nitroprusiato de sodio (50 mg de nitroprusiato de sodio dihidratado) en 500 mL Inyección de dextrosa al 5% (100 mcg/mL)</u></p> <table border="1" data-bbox="558 851 1197 985"> <thead> <tr> <th><u>Dosis/kg</u></th> <th><u>mcg/kg/min</u></th> <th><u>mL/kg/min</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Promedio</td> <td>3.0</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Rango</td> <td>0.5 a 8.0</td> <td>0.005 a 0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>En los pacientes que no reciben medicamentos antihipertensivos, la dosis media de nitroprusiato de sodio dihidrato, para adultos y adolescentes es de 3 mcg/kg/minuto (rango de 0,5 a 8 mcg/kg/minuto). Por lo general, a 3 mcg/kg/minuto, la presión sanguínea puede ser reducida entre un 30 y un 40 % por debajo de los niveles diastólicos previos al tratamiento y mantenerse.</p> <p>En los pacientes hipertensos que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, se requieren dosis más pequeñas.</p> <p>A fin de evitar niveles excesivos de tiocianato y disminuir la posibilidad de una caída precipitada de la presión arterial, rara vez deben utilizarse tasas de perfusión superiores a 8 mcg/kg/minuto. Si no se obtiene una reducción adecuada de la presión sanguínea en diez minutos a esta velocidad, debe interrumpirse la administración del nitroprusiato de sodio.</p> <p>La dosis de nitroprusiato de sodio dihidrato varía considerablemente de un paciente a otro, de ahí la necesidad de una titulación individual. La perfusión debe iniciarse en el rango de dosis más baja (0,5 mcg/kg/minuto) y ajustarse de manera escalonada (por ejemplo, incrementos de 0,2 mcg/kg/minuto generalmente cada cinco minutos) hasta obtener la reducción deseada de la presión arterial. Es necesario un control continuo y cuidadoso de la presión sanguíneaminuto a minuto. Puede ser necesario ajustar la velocidad de perfusión para mantener la presión sanguínea controlada sin problemas y prevenir los extremos de hipotensión e hipertensión.</p> <p>La presión sanguínea suele empezar a descender inmediatamente o al menos a los pocos minutos. Se recomienda no dejar que la presión sanguínea caiga a un ritmo demasiado rápido y no bajar la presión sistólica por debajo de 60 mmHg. Una reducción demasiado rápida de la presión sanguínea puede provocar arcadas o vómitos, espasmos musculares, diaforesis y agitación. Estos síntomas disminuyen rápidamente cuando la velocidad de perfusión se reduce o se detiene temporalmente.</p> <p>En las emergencias hipertensivas, la perfusión de nitroprusiato de sodio dihidrato puede continuar hasta que el paciente pueda ser tratado seguramente solo con medicamentos antihipertensivos orales.</p>	<u>Dosis/kg</u>	<u>mcg/kg/min</u>	<u>mL/kg/min</u>	Promedio	3.0	0.06	Rango	0.5 a 8.0	0.01 a 0.16	<u>Dosis/kg</u>	<u>mcg/kg/min</u>	<u>mL/kg/min</u>	Promedio	3.0	0.03	Rango	0.5 a 8.0	0.005 a 0.08
<u>Dosis/kg</u>	<u>mcg/kg/min</u>	<u>mL/kg/min</u>																	
Promedio	3.0	0.06																	
Rango	0.5 a 8.0	0.01 a 0.16																	
<u>Dosis/kg</u>	<u>mcg/kg/min</u>	<u>mL/kg/min</u>																	
Promedio	3.0	0.03																	
Rango	0.5 a 8.0	0.005 a 0.08																	
Contraindicaciones₁	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hipersensibles al nitroprusiato de sodio dihidrato, a cualquier ingrediente de la formulación o componente del recipiente. 																		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<ul style="list-style-type: none"> Nitroprusiato de sodio dihidrato para inyección no debe utilizarse en el tratamiento de la hipertensión compensatoria (por ejemplo, derivación arteriovenosa o coartación de la aorta). Esta también contraindicado en los pacientes de riesgo quirúrgico (ASA riesgo 5), en pacientes con anemia o hipovolemia no corregida o en aquellos con circulación cerebral inadecuada conocida. La hipotensión controlada durante la anestesia inducida por el nitroprusiato de sodio dihidrato está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas, enfermedades renales graves, atrofia óptica de Leber, ambliopía del tabaco y estados de enfermedad asociados con la deficiencia de vitamina B12.
<p>Precauciones y advertencias₁</p>	<p>Advertencias y precauciones serias</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitroprusiato de sodio dihidrato sólo debe usarse como perfusión, en una mezcla de dextrosa al 5 %. No usar para inyección directa. Nitroprusiato de sodio dihidrato puede causar disminuciones precipitadas en la presión arterial. En los pacientes que no son monitoreados apropiadamente, estas disminuciones pueden llevar a lesiones isquémicas irreversibles o a la muerte. El nitroprusiato de sodio debe utilizarse sólo cuando el equipo y el personal disponibles permitan controlar continuamente la presión arterial. Salvo cuando se utiliza brevemente o a tasas de perfusión bajas (<2 mcg/kg/min), la inyección de nitroprusiato de sodio dihidrato da lugar a importantes cantidades de ión cianuro, que pueden alcanzar niveles tóxicos y potencialmente letales. La tasa de dosis habitual es de 0,5 a 8 mcg/kg/min, pero la perfusión a una dosis superior nunca debe durar más de 10 minutos. Si la presión arterial no se ha controlado adecuadamente después de 10 minutos de perfusión a 8 mcg/kg/min, la administración del nitroprusiato de sodio dihidrato debe terminarse inmediatamente. Las tasas de perfusión superiores a 8 mcg/kg/min prácticamente nunca son necesarias. Aunque el equilibrio ácido-base y la concentración de oxígeno venoso deben vigilarse y pueden indicar toxicidad por cianuro, estas pruebas de laboratorio proporcionan una orientación imperfecta. Se han producido muertes debidas a intoxicación por cianuro tras la administración de nitroprusiato de sodio dihidrato. Un factor es común a todos los casos conocido son las perfusiones de grandes cantidades de nitroprusiato a altas tasas, ya que la desintoxicación depende de acción enzimática, por lo que siempre debe considerarse la rara posibilidad de que se produzcan en los seres humanos enzimas deficientes o atípicas. Los pacientes más propensos a tener dificultades son los que son resistentes al efecto hipotensor o aquellos en los que el mantenimiento del nivel de presión sanguínea seleccionado es difícil o imposible. Es obligatorio prestar atención constante a las características de la relación dosis-respuesta del paciente. Si las tasas de perfusión superan los 8 mcg/kg/min, se debe determinar la naturaleza de la respuesta (respuesta efectiva constante a una dosis más alta; taquicardia; resistencia - ninguna o menos de la respuesta esperada). Tan pronto como se determine la taquifilaxia o resistencia, la perfusión de nitroprusiato de sodio dihidrato debe interrumpirse inmediatamente. En los casos de respuesta anormal, debe vigilarse el equilibrio ácido-base, ya que la acidosis metabólica es prueba de la toxicidad del cianuro. <p>Cardiovascular</p> <p>Se debe disponer de instalaciones, equipos adecuados y de personal capacitado para vigilar con frecuencia la presión sanguínea. Los efectos hipotensivos del nitroprusiato de sodio dihidrato se producen rápidamente, la presión arterial suele comenzar a elevarse inmediatamente y vuelve a los niveles anteriores al tratamiento en un plazo de uno a diez minutos cuando se retrasa o se detiene la perfusión. Debe utilizarse con precaución e inicialmente en dosis bajas en pacientes de edad avanzada, ya que pueden ser más sensibles a los efectos hipotensivos de la droga.</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL**

Debido al rápido inicio de la acción y a la potencia del nitroprusiato de sodio **dihidrato**, debe administrarse con el uso de una bomba de perfusión, un micro regulador de goteo o cualquier otro dispositivo similar que permita la medición precisa del flujo.

Si en la situación clínica, durante la **perfusión** del nitroprusiato de sodio **dihidrato**, se reduce o elimina el estrés inducido por dolor o manipulación, el paciente podría experimentar una reducción de la presión arterial mayor de la esperada, a menos que la tasa de **perfusión** se disminuya según sea necesario.

Endocrino y Metabolismo

El nitroprusiato de sodio **dihidrato** se metaboliza en cianuro y luego en tiocianato que a su vez es excretado por el riñón. Si se utilizan cantidades excesivas de nitroprusiato de sodio, puede producirse toxicidad por tiocianato (por ejemplo, tinnitus, visión borrosa [miosis], hiperreflexia, delirium). La estimación de los niveles de tiocianato en la sangre ayudará a determinar la toxicidad, pero puede no reflejar la toxicidad por cianuro. El tiocianato es ligeramente neurotóxico en niveles séricos de 60 mg/L (1 mmol/L). La toxicidad del tiocianato es mortal cuando los niveles son tres o cuatro veces más altos (200 mg/L).

Dado que el tiocianato inhibe tanto la absorción como la unión del yodo, se debe tener precaución en el uso de nitroprusiato de sodio en pacientes con hipotiroidismo.

Hematológico

Las **perfusiones** de nitroprusiato de sodio **dihidrato** a velocidades superiores a 2 mcg/kg/min generan iones de cianuro (CN-) más rápido de lo que el cuerpo puede disponer normalmente. Cuando se administra tiosulfato de sodio, la capacidad del cuerpo para la eliminación de CN- se incrementa enormemente. La metahemoglobina, normalmente presente en el cuerpo, puede amortiguar una cierta cantidad de CN-, pero la capacidad de este sistema se agota por el CN- producido por unos 500 mcg/kg de nitroprusiato de sodio **dihidrato**. Esta cantidad de nitroprusiato de sodio se administra en aproximadamente una hora cuando la droga se administra a 8 mcg/kg/min.

Neurológico

Si la presión sanguínea se reduce con demasiada rapidez, especialmente en pacientes hipertensos con encefalopatía, se pueden producir signos de subperfusión cerebral, como confusión y somnolencia.

Consideraciones perioperatorias

Las siguientes advertencias se aplican al uso del nitroprusiato de sodio **dihidrato** para producir hipotensión controlada durante la anestesia:

- Se debe tener extrema precaución en los pacientes con riesgos quirúrgicos especialmente ASA clase 4 y 4E.
- La tolerancia a la pérdida de sangre, la anemia y la hipovolemia pueden disminuir. Si es posible, la anemia y la hipovolemia preexistentes deben corregirse antes de emplear la hipotensión controlada.
- Las técnicas de anestesia hipotensiva pueden alterar la relación de perfusión de la ventilación pulmonar. Los pacientes que no toleran un espacio de aire muerto adicional a una presión parcial de oxígeno ordinario pueden beneficiarse de una presión parcial de oxígeno más alta.
- La resistencia y la taquifilaxia se producen con mayor frecuencia en los pacientes normotensos a los que se les ha administrado nitroprusiato de sodio. La inducción de hipotensión deliberada en individuos jóvenes y sanos puede resultar más difícil que en otros segmentos de la población.
- Al interrumpir la perfusión de nitroprusiato de sodio **dihidrato**, con el fin de controlar la hipotensión durante la anestesia, se ha observado en raras ocasiones hipertensión de rebote.

Renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<p>Dado que el tiocianato inhibe tanto la absorción como la fijación del yodo, se debe tener precaución al utilizar el nitroprusiato de sodio dihidrato para inyección en pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p>Los niveles sanguíneos de tiocianato deben determinarse si se va a extender el tratamiento. Esta vigilancia es crítica en pacientes con disfunción renal grave. Aunque las infusiones intravenosas de nitroprusiato de sodio dihidrato no están destinadas a un uso a largo plazo, siempre cuando los niveles de tiocianato en la sangre se midan diariamente y no excedan el 10 mg por ciento (100 mg/L), probablemente sea seguro continuar con la perfusión hasta que el paciente pueda ser tratado con seguridad con medicamentos antihipertensivos orales. La diálisis peritoneal puede ser útil si se encuentran niveles demasiado altos de tiocianato.</p> <p>Sensibilidad/Resistencia Existe una marcada variación en la sensibilidad individual a la acción antihipertensiva del nitroprusiato de sodio. Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto intravenoso del nitroprusiato de sodio dihidrato que los sujetos normotensos. Varios autores han informado de taquifilaxia en pacientes varones jóvenes durante anestesia hipotensiva. Sin embargo, hasta la fecha no se ha informado sobre taquifilaxia con nitroprusiato de sodio en el tratamiento de emergencias hipertensivas.</p> <p>Geriatría El nitroprusiato de sodio dihidrato para inyección debe utilizarse con precaución e inicialmente en dosis bajas en pacientes de edad avanzada, ya que pueden ser más sensibles a los efectos hipotensivos de la droga.</p> <p>Precauciones sobre excipientes²: Este medicamento contiene sodio, debe tenerse en cuenta en pacientes en los pacientes con una dieta baja en sodio.</p>
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción₁	<p>Los pacientes que también reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes (concretamente, hidralazina o hexametonio) son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio dihidrato y la dosis de nitroprusiato de sodio dihidrato debe ajustarse a la baja en consecuencia.</p>
Fertilidad, embarazo y lactancia₁	<p>Mujeres embarazadas No se ha establecido la seguridad del nitroprusiato de sodio dihidrato en las mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Por lo tanto, sólo debe administrarse cuando se hayan sopesado los beneficios potenciales con los posibles riesgos para la madre y el niño.</p> <p>Madres lactantes No se sabe si el nitroprusiato de sodio dihidrato y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de que el nitroprusiato de sodio dihidrato provoque reacciones adversas graves en los lactantes, debe decidirse si se suspende la lactancia o si se suspende el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.</p>
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria₁	<p>No reporta</p>
Reacciones adversas₁	<p>Se han producido muertes secundarias a envenenamiento por cianuro tras la administración de nitroprusiato de sodio dihidrato.</p> <p>Se han observado náuseas, arcadas, emesis, diaforesis, temor, dolor de cabeza, inquietud, agitación, fasciculaciones musculares, malestar retroesternal y dolor en el pecho, palpitaciones, mareos, desmayos, debilidad, erupción cutánea, dolor abdominal, confusión y somnolencia con una reducción demasiado rápida de la presión arterial. Sin embargo, estos síntomas desaparecieron rápidamente al disminuir la velocidad de la perfusión o</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<p>interrumpir temporalmente la perfusión y no reaparecieron con una velocidad de administración más lenta y continuada. Puede producirse una irritación del lugar de la inyección.</p> <p>Se ha informado de un caso de hipotiroidismo después de una terapia prolongada con nitroprusiato de sodio por vía intravenosa. Los niveles de tiocianato en la sangre fueron de 9,5 mg/100 mL después de 21 días de administración de nitroprusiato de sodio a este paciente con hipertensión grave y enfermedad renal.</p> <p>Se ha informado de la existencia de metahemoglobinemia en la literatura. Las perfusiones denitroprusiato de sodio dihidrato pueden causar el secuestro de la hemoglobina como metahemoglobina. La metahemoglobinemia clínicamente significativa (>10 %) se ve sólo raramente en pacientes que reciben nitroprusiato de sodio. Se debe sospechar de una metahemoglobinemia en pacientes que han recibido >10 mg/kg de nitroprusiato de sodio dihidrato y que muestran signos de deterioro en el suministro de oxígeno.</p>
Sobredosis ₁	<p>La sobredosis de nitroprusiato puede manifestarse como hipotensión excesiva, toxicidad por cianuro o toxicidad por tiocianato. En casos moderados, los signos son disnea, dolor de cabeza, vómitos, mareos, ataxia y pérdida de conciencia. La sobredosis masiva produce coma con pulso imperceptible, ausencia de reflejos, pupilas ampliamente dilatadas, color rosado, sonidos cardíacos distantes, hipotensión y respiración muy superficial. No se ve alivio con sólo oxígeno. Puede producirse la muerte. Una sobredosis elevada también da lugar a la aparición de hipercalemia y acidosis metabólica, que requerirán medidas apropiadas para su corrección.</p> <p>Tratamiento de la toxicidad del cianuro: los niveles de cianuro pueden ser medidos por muchos laboratorios y se dispone de estudios de gases en la sangre que pueden detectar la hiperoxemia venosa o la acidosis. La acidosis puede no aparecer hasta más de una hora después de la aparición de niveles peligrosos de cianuro, por lo que no se debe esperar a que se realicen pruebas de laboratorio.</p> <p>La sospecha razonable de toxicidad por cianuro es motivo suficiente para iniciar el tratamiento. El tratamiento de la toxicidad por cianuro consiste en suspender la administración del nitroprusiato de sodio para inyección, proporcionar un tampón para el cianuro mediante el uso de nitrito de sodio para convertir tanta hemoglobina en metahemoglobina como el paciente pueda tolerar con seguridad y luego infundir tiosulfato de sodio en cantidad suficiente para convertir el cianuro en tiocianato.</p> <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspensión inmediata del nitroprusiato de sodio dihidrato o cualquier otra medicación. • Si el paciente está consciente, las ampollas de nitrito de amilo deben ser administradas por inhalación inmediatamente, una por 30 segundos cada dos minutos, a menos que la presión sea inferior a 80 mm Hg. Si hay un retraso en la obtención de la solución de nitrito de sodio al 3 %, el nitrito de amilo puede repetirse según lo indicado. • A continuación, tan pronto como sea posible (pero no junto con el nitrito de amilo), se inyectarán por vía intravenosa 10 mL de nitrito de sodio al 3 % durante un período de tres minutos (puede ser necesaria una perfusión intravenosa de noradrenalina para mantener la presión sanguínea durante esta inyección). • Se deben administrar 50 mL de tiosulfato de sodio al 25 % por vía intravenosa durante un período de diez minutos después de la administración del nitrito de sodio. • Se deben instituir medidas de apoyo tan pronto como sea posible (por ejemplo, respiración artificial con 100 % de oxígeno). • La administración de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio puede tener que repetirse si reaparecen los síntomas, pero las dosis deben reducirse en un 50 %. • La diálisis peritoneal puede ser útil para reducir los niveles de tiocianato. • Se debe realizar una vigilancia constante de los niveles de cianuro y tiocianato en la sangre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<ul style="list-style-type: none"> • Si se produce una hipoxemia grave y prolongada debido a una metahemoglobinemia excesiva, puede ser necesaria la inhalación de oxígeno puro o una transfusión de sangre. • El tratamiento ulterior debe ser sintomático. <p>Se debe utilizar un antídoto de cianuro si es necesario.</p>
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas₁	<p>Mecanismo de acción</p> <p>El nitroprusiato de sodio dihidrato es un potente agente antihipertensivo intravenoso de acción rápida. La acción antihipertensiva del nitroprusiato de sodio se debe probablemente al grupo nitroso(NO). Su efecto es casi inmediato y suele terminar cuando se interrumpe la perfusión intravenosa. La breve duración de la acción del medicamento se debe a su rápida biotransformación. El efecto hipotensivo es aumentado por los agentes bloqueadores ganglionares. Los efectos hipotensivos del nitroprusiato de sodio dihidrato son causados por la vasodilatación periférica como resultado de una acción directa sobre los vasos sanguíneos, independientemente de la inervación autonómica. No se observa relajación en el músculo liso del útero o del duodeno in situ en los animales.</p> <p>El nitroprusiato de sodio dihidrato administrado por vía intravenosa a pacientes hipertensos y normotensos produjo una marcada disminución de la presión arterial, un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, una leve disminución del gasto cardíaco y una disminución moderada de la resistencia vascular periférica total calculada.</p> <p>La disminución de la resistencia vascular periférica total calculada sugiere una vasodilatación arteriolar. Las disminuciones del índice cardíaco y de accidentes cerebrovasculares observadas pueden deberse a la acumulación vascular periférica de sangre.</p> <p>Los efectos hipotensivos del nitroprusiato de sodio dihidrato administrado por vía intravenosa se deben a la vasodilatación periférica y a la reducción de la resistencia periférica como resultado de una acción directa sobre las paredes de los vasos sanguíneos, independientemente de la inervación autonómica.</p>
Propiedades farmacocinéticas₁	<p>El componente activo del nitroprusiato de sodio dihidrato es el radical de nitroprusiato libre. El carácter evanescente del efecto hipotensor de la droga se debe a la destrucción del radical activo. El nitroprusiato de sodio dihidrato infundido se distribuye rápidamente a un volumen que es aproximadamente co-extensivo con el espacio extracelular. La droga se elimina de este volumen mediante una reacción intraeritrocítica con hemoglobina (Hgb) y la vida media circulatoria resultante del nitroprusiato de sodio dihidrato es de unos dos minutos.</p> <p>Los productos de la reacción nitroprusiato/ hemoglobina son la cianometahemoglobina (cyanmetHgb) y el ión cianuro (CN⁻). El uso seguro del nitroprusiato de sodio para inyección debe guiarse por el conocimiento del metabolismo posterior de estos productos.</p> <p>Las características esenciales del metabolismo del nitroprusiato son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una molécula de nitroprusiato de sodio dihidrato se metaboliza por combinación con hemoglobina para producir una molécula de cianometahemoglobina y cuatro iones CN⁻. • La metahemoglobina, obtenida de la hemoglobina, puede secuestrar el cianuro como cianometahemoglobina. • El tiosulfato reacciona con el cianuro para producir tiocianato. • El tiocianato se elimina en la orina. • El cianuro no eliminado de otra manera se une a los citocromos y • El cianuro es mucho más tóxico que la metahemoglobina o el tiocianato. <p>El ión cianuro se encuentra normalmente en el suero; se deriva de los sustratos dietéticos y del humo del tabaco. El cianuro se une ávidamente (pero de forma reversible) al ión férrico (Fe⁺⁺⁺), la mayoría de cuyas reservas corporales se encuentran en la metahemoglobina de</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

los eritrocitos (metHgb) y en los citocromos mitocondriales. Cuando el CN- se infunde o se genera dentro del torrente sanguíneo, esencialmente todo se une a la metahemoglobina hasta que la metahemoglobina intraeritrocítica se ha saturado.

Cuando el Fe⁺⁺⁺ de los citocromos se une al cianuro, los citocromos son incapaces de participar en el metabolismo oxidativo. En esta situación, las células pueden ser capaces de satisfacer sus necesidades energéticas utilizando vías anaeróbicas, pero de ese modo generan una carga corporal cada vez mayor de ácido láctico. Otras células pueden ser incapaces de utilizar estas vías alternativas y pueden morir hipóxicas. Los niveles de CN en los eritrocitos empaquetados suelen ser inferiores a 1 mmol/L (menos de 25 mcg/L); los niveles se duplican aproximadamente en los fumadores pesados.

En un estado estable y saludable, la mayoría de las personas tienen menos del 1% de su hemoglobina en forma de metahemoglobina. El metabolismo de los nitroprusiats puede conducir a la formación de metahemoglobina: a) mediante la disociación de la cianometahemoglobina formada en la reacción original del nitroprusiato de sodio con el Hgb y b) mediante la oxidación directa del Hgb por el grupo nitroso liberado. Sin embargo, se necesitan cantidades relativamente grandes de nitroprusiato de sodio para producir una metahemoglobinemia importante.

A niveles fisiológicos de metahemoglobina, la capacidad de unión de CN de los eritrocitos empaquetados es un poco menos de 200 mcmol/L (5 mg/L). La toxicidad del citocromo se observa a niveles sólo ligeramente más altos y se ha informado de muertes en niveles de 300 a 3.000 mcmol/L (8 a 80 mg/L). En otras palabras, un paciente con una masa de glóbulos rojos normal (35 mL/kg) y niveles normales de metahemoglobina pueden amortiguar alrededor de 175 mcg/kg de CN-, lo que corresponde a poco menos de 500 mcg/kg de nitroprusiato de sodio infundido.

Parte del cianuro se elimina del cuerpo como cianuro de hidrógeno caducado, pero la mayor parte se convierte enzimáticamente en tiocianato (SCN-) por la tiosulfato-cianuro de azufre transferasa (rodanasa, EC 2.8.1.1), una enzima mitocondrial. La enzima suele estar presente en gran exceso, por lo que la reacción está limitada por la disponibilidad de donantes de azufre, especialmente tiosulfato, cistina y cisteína.

El tiosulfato es un constituyente normal del suero, producido a partir de la cisteína por medio de β - mercaptopiruvato. Los niveles fisiológicos de tiosulfato suelen ser de unos 0,1 mmol/L (11 mg/L), pero son aproximadamente el doble de este nivel en los niños y en los adultos que no están comiendo. El tiosulfato infundido se elimina del cuerpo (principalmente por los riñones) con un t_{1/2} de unos 20 minutos. Cuando el tiosulfato es suministrado sólo, por mecanismos fisiológicos normales, la conversión de CN- a SCN- generalmente procede a cerca de 1 mcg/kg/min. La tasa de eliminación de CN- corresponde al procesamiento en estado estacionario de una perfusión de nitroprusiato de sodio **dihidrato** de un poco más de 2mcg/kg/min. El CN- comienza a acumularse cuando las infusiones de nitroprusiato de sodio superan esta tasa.

El tiocianato (SCN-) es también un constituyente fisiológico normal del suero, con niveles normales típicamente en el rango de 50 a 250 mcmol/L (3 a 15 mg/L). La eliminación del SCN- es principalmente renal, con un t_{1/2} de unos tres días. En la insuficiencia renal, el t_{1/2} puede duplicarse o triplicarse. La administración oral de nitroprusiato de sodio no produce la dramática disminución de la presión sanguínea que se observa con la administración intravenosa. Los efectos de la administración oral crónica son similares a los que se obtienen con el tiocianato de potasio oral.

En los pacientes hipertensos, las dosis depresoras moderadas de nitroprusiato de sodio **dihidrato** inducen una vasodilatación renal que equivale aproximadamente a la disminución de la presión, sin un aumento apreciable del flujo sanguíneo renal o una disminución de la filtración glomerular.

En sujetos normotensos, la reducción aguda de la presión arterial media a 60-75 mmHg mediante la perfusión de nitroprusiato de sodio **dihidrato** causa un aumento significativo de la actividad de la renina del plasma venoso renal en correlación con un grado de reducción de la presión. La respuesta renal a la reducción de la presión fue más llamativa en los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

	<p>hipertensos renovasculares, con un aumento significativo de la liberación de renina del riñón afectado a presiones arteriales medias que oscilaban entre 90 y 137 mmHg. Además, la magnitud de la liberación de renina del riñón afectado fue significativamente mayor en comparación con la de los sujetos normotensos, mientras que, en el riñón contralateral no afectado, no se detectó ninguna liberación significativa de renina durante la reducción de la presión.</p>
<p>Datos preclínicos de seguridad₁</p>	<p>La administración intravenosa de nitroprusiato de sodio dihidrato en dosis de 0,125, 0,5 y 2,0mg/kg/día (en forma de inyecciones de 1 mL administradas en un período de dos minutos) se toleró en perros durante un período de dos semanas. Los resultados observados fueron coherentes con la vasodilatación transitoria y la disminución de la presión arterial que se sabe que se producen con el nitroprusiato de sodio por vía intravenosa.</p> <p>En los perros, la fuerza contráctil miocárdica medida por un arco de extensómetro no mostró ningún cambio definitivo con la administración de dosis más pequeñas de nitroprusiato de sodio dihidrato (1 a 4 mcg/kg), mientras que con dosis altas (8 a 16 mcg/kg) hubo una disminución de la fuerza contráctil en unos 60 a 90 segundos. La disminución estuvo precedida por una caída de la presión sanguínea que se produjo unos 15 segundos después de la perfusión, lo que sugiere que la disminución de la fuerza contráctil miocárdica no es un efecto primario del nitroprusiato de sodio dihidrato, sino que tal vez se deba a la disminución del llenado cardíaco por la acumulación relativa de sangre en la periferia. Los agentes bloqueantes adrenérgicos no lograron abolir su acción, y los agentes bloqueantes ganglionares autónomos aumentaron notablemente la respuesta hipotensiva.</p> <p>En los perros, la perfusión intravenosa de nitroprusiato de sodio dihidrato provocó un ligero aumento del flujo sanguíneo renal y una disminución de la resistencia vascular, sin que ello afectara a la máxima capacidad tubular de excreción de PHA ni a la máxima capacidad tubular de reabsorción de glucosa.</p> <p>Las LD50's de nitroprusiato de sodio dihidrato administrado por vía intravenosa, determinado según el método de Miller y Tainter (Proc Soc Exp Biol Med, 1944;57:261) en cuatro especies diferentes de animales son las siguientes: ratones, 8,4 ± 0,3 mg/kg; ratas, 11,2 ± 1,1 mg/kg; conejos, 2,8 ± 1,1 mg/kg; y perros, 5 mg/kg (aproximado).</p> <p>Se inyectó nitroprusiato de sodio dihidrato por vía intravenosa a 12 perros beagle de ambos sexos durante un período de dos minutos, a dosis de 0,125, 0,5 y 2,0 mg/kg/día durante dos semanas. Todos los perros sobrevivieron a las dos semanas. Después de cada inyección, los perros mostraron signos consistentes con la vasodilatación transitoria y el descenso de la presión arterial que se sabe que ocurre con el nitroprusiato de sodio dihidrato administrado por vía intravenosa. La glucosa en sangre se elevó temporalmente después de las inyecciones en las dosis altas y medias. Ligeros incrementos en los pesos relativos del hígado y las glándulas adrenales en la dosis alta pueden haber estado relacionados con la vasodilatación. El examen microscópico de los tejidos mostró congestión (dilatación vascular) del hígado, el riñón y el bazo en las dosis altas y medias, y del hígado en la dosis baja. No hubo cambios celulares adversos relacionados con la vasodilatación causada por el nitroprusiato de sodio. No se observaron otros cambios.</p> <p>McDowall y sus colaboradores (1974) han estudiado la hipotensión inducida por perfusión intravenosa de nitroprusiato de sodio dihidrato en babuinos e informaron que en cuatro de los ocho animales que recibieron dosis consideradas de cuatro a seis veces superiores a las "normales" en esta especie no se logró recuperar la presión arterial normal tras interrumpir la perfusión. Estos animales se encontraban en estado de acidosis metabólica y presentaban una absorción cerebral de oxígeno marcadamente deprimida. En los cuatro animales que recibieron dosis consideradas "normales" para esta especie se encontró que la presión arterial se recuperó rápidamente. La aparición temprana de la acidosis metabólica pareció ser coincidente en los animales resistentes a la hipotensión inducida por el nitroprusiato.</p> <p>Otro estudio realizado en perros (Stoyka y Schultz, 1975), informó de que la oxigenación cerebral fisiológica se mantenía a bajas presiones de perfusión logradas con la perfusión de nitroprusiato de sodio.</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NITROPRUSIATO DE SODIO DIHIDRATO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/2 mL

Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Hidróxido de sodio c.s.p. Agua para inyección c.s.p.
Incompatibilidades₁	No reporta
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a temperatura inferior a 30 °C. Protéjase del calor y la luz.
Naturaleza y contenido del envase	Frasco Ampolla vidrio tipo I.
Modo de preparación	Diluir el contenido de la ampolla en 500 mL de dextrosa al 5 %. Esta solución es estable a temperatura ambiente inferior a 30 °C durante 4 horas con o sin protección de la luz ambiente.
Fecha revisión monografía	29.12.2020
Referencias Bibliográficas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Government of Canada. Drug Product Database online query. Product monograph. PrSodium Nitroprusside for Injection. 25 mg/mL Sodium Nitroprusside Dihydrate. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046480.PDF 2. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf