

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS BIOQUÍMICAS Y
BIOTECNOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“ESTUDIO DE LAS PROBABLES INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS DE ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA DE LA UNIDAD DE
HEMODIALIS DEL HOSPITAL III ESSALUD –PUNO”**

Tesis presentada por la Bachiller:

MONICA MURIEL GÁLVEZ PACORICONA

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Asesor: Mgter. Angélica Corzo Salas

Arequipa – Perú
2016

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de tener este logro profesional.

A mi mamá y a mi tía Marianela por ser los pilares fundamentales en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida.

A mi tío Ubaldo que está en el cielo, que siempre me dio sus buenos consejos y confió en mí.

A Consuelo por su preocupación, amor, y apoyo en la vida.

A Libia, por el acompañamiento y apoyo incondicional en todos los aspectos.

A mis amigos, esas personas únicas que quiero tanto y son parte importante de mi vida.

Finalmente a todas las personas que me ayudaron en este proceso.

...Gracias.

DEDICATORIA

A mi MAMA por todo su esfuerzo, paciencia y sacrificio.



ÍNDICE

	Págs.
RESUMEN	18
SUMMARY	20
INTRODUCCIÓN	22
OBJETIVOS	24
HIPOTESIS	25
CAPITULO I MARCO TEÓRICO	26
1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	27
2. CLASIFICACIÓN DE LA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	28
2.1. Interacciones según la consecuencia de la interacción.....	28
2.1.1. Interacciones beneficiosas	28
2.1.2. Interacciones adversas	28
2.2. Interacción según el sitio de la interacción	28
2.2.1. Interacciones externas	28
2.2.2. Interacciones internas	28
2.3. Interacciones según el mecanismo por el que se produce la misma.....	29
2.3.1. Interacciones de carácter farmacéutico	29
2.3.2. Interacciones de carácter farmacodinámico	29
2.3.2.1. Interacciones de carácter farmacodinámico a nivel de receptores	30
2.3.2.2. Interacciones farmacodinámicas por sinergismos funcionales	30
2.3.3. Interacciones de carácter farmacocinético	31
2.3.3.1. Por cambios de la absorción	32
2.3.3.2. Por cambios en la distribución:.....	34
2.3.3.3. Por cambios en el metabolismo	36
2.3.3.4. Por alteraciones en la excreción.....	37
3. ANTIHIPERTENSIVOS.....	38
3.1. Diuréticos.....	39
3.1.1. Tiazídicos y fármacos relacionados.....	41
3.1.2. Diuréticos del asa	42
3.1.3. Diuréticos ahorradores de potasio	43
3.2. Fármacos simpaticolíticos	44

3.2.1. Antagonistas adrenérgicos beta	45
3.2.1.1. Farmacocinética	45
3.2.1.2. Mecanismo de acción	45
3.2.2. Agonistas adrenérgicos alfa.	48
3.2.3. Antagonistas adrenérgicos mixtos.	49
3.2.4. Fármacos de acción central.	49
3.2.5. Bloqueadores de neuronas adrenérgicas.	51
3.2.5.1. Fármacos que inhiben la síntesis de noradrenalina	51
3.2.5.2. Drogas que alteran el almacenamiento intravesicular de noradrenalina:	52
3.2.5.3. Bloqueadores de la liberación de noradrenalina:	52
3.3. Bloqueantes de los canales de calcio.	54
3.3.1. Mecanismo de acción.	54
3.3.2. Farmacodinamia :	55
3.3.2.1. Efectos cardiovasculares	55
3.3.2.2. Efectos vasculares	56
3.3.2.3. Otros efectos	56
3.3.2.4. Farmacocinética	57
3.3.2.5. Absorción, biodisponibilidad y distribución	57
3.3.2.6. Metabolismo, excreción y semivida	57
3.3.3. Efectos adversos y contraindicaciones.	58
3.3.4. Dihidropiridinas.	58
3.3.5. No dihidropiridinas.	58
3.4. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	58
3.5. Antagonistas del receptor de angiotensina II.	60
3.5.1. Mecanismo de acción	61
3.5.2. Farmacocinética y farmacodinámica	61
3.6. Vasodilatadores.	62
3.6.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas comunes	62
4. INSUFICIENCIA RENAL	63
4.1. Insuficiencia renal aguda.	63
4.1.1. Etiología	63
4.1.1.1. IRA prerrenal	63

4.1.1.2. IRA intrarrenal	64
4.1.1.3. IRA postrenal	64
4.1.2. Fisiopatología	64
4.1.2.1. La autorregulación	65
4.1.2.2. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona	65
4.1.3. Evolución de la IRA.	65
4.1.3.1. Fase inicial de agresión o lesión	65
4.1.3.2. Fase oligúrica	65
4.1.3.3. Fase diurética	65
4.1.3.4. Fase de recuperación	66
4.1.4. Manifestaciones clínicas.	66
4.1.4.1. Fase inicial	66
4.1.4.2. Fase oligúrica	66
4.1.4.3. Fase diurética	67
4.1.4.4. Fase de recuperación	67
4.1.5. Acciones terapéuticas	67
4.1.5.1. Tratamiento de la causa precipitante	68
4.1.5.2. Control del equilibrio hídrico	68
4.1.5.3. Terapia nutricional	68
4.2.1. Etiología.	69
4.2.2. Fisiopatología.	70
4.2.3. Manifestaciones clínicas.	70
4.2.3.1. Sistema urinario	71
4.2.3.2. Alteraciones digestivas.....	71
4.2.3.3. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-básico.....	71
4.2.3.4. Alteraciones hematológicas.....	72
4.2.3.5. Alteraciones del aparato locomotor.....	72
4.2.3.6. Alteraciones dermatológicas	72
4.2.4. Acciones terapéuticas	73
4.2.4.1. Control del equilibrio hídrico.	73
4.2.4.2. Control de electrolitos.	74
4.2.4.3. Terapia nutricional.	74
4.2.4.4. Diálisis o trasplante renal.	74

5. HEMODIALISIS	75
5.1. El acceso vascular en la hemodiálisis.	75
5.2. Aspectos técnicos de la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración.	75
5.3. Principios físicos de la diálisis.....	75
5.4. Elementos de la hemodiálisis.	76
5.4.1. El dializador	76
5.4.2. Esterilización	76
5.4.3. El circuito extracorpóreo	77
5.4.4. El líquido de diálisis	77
5.4.5. Anticoagulación.....	78
5.5. Técnicas de diálisis.....	78
5.5.1. Hemodiálisis convencional	78
5.5.2. Hemodiálisis de alta eficacia	79
CAPITULO II MATERIALES Y METODOS	80
2.1. Técnicas, Instrumentos y Materiales de Verificación	81
2.1.1. Técnicas.....	81
2.1.2. Instrumentos	81
2.2. Materiales de Verificación	81
2.3. Campo de Verificación.....	81
2.3.1. Ubicación espacial	81
2.3.2. Ubicación temporal.....	82
2.3.3. Unidades de estudio	82
2.3.3.1. Universo.....	82
2.3.4. Criterios de selección.....	82
2.3.4.1. Criterios de Inclusión	82
2.3.4.2. Criterios de exclusión.....	82
2.4. Estrategia de Recolección de Datos.....	83
2.4.1. Organización	83
2.5. Validación de instrumentos	83
2.6. Criterios para el manejo de los resultados	83
2.6.1. A nivel de recolección	83
2.6.2. A nivel de sistematización	83
2.6.3. A nivel de estudio de datos	84

CAPITULO III RESULTADOS Y DISCUSIONES	85
CAPITULO IV.....	135
CONCLUSIONES	135
RECOMENDACIONES	137
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	139
ANEXOS	145
ANEXO 1 FICHA FARMACOTERAPEUTICA	146
ANEXO 2 MEDICAMENTOS DISPENSADOS	148



ÍNDICE DE TABLAS

	Págs.
TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	29
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	32
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE DIURÉTICOS ANTIHIPERTENSORES	41
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSORES SIMPATICOLÍTICOS	44
TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSORES POR SU PRINCIPAL SITIO DE ACCIÓN.	53
TABLA 6. FRECUENCIA DE EDADES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD- PUNO	86
TABLA 7. FRECUENCIA DEL SEXO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA SEGÚN SEXO EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD- PUNO.....	88
TABLA 8. FRECUENCIA DE SEXO SEGÚN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	90
TABLA 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD – PUNO	92
TABLA 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	94

TABLA 11.	FRECUENCIA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	96
TABLA 12.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	98
TABLA 13.	FRECUENCIA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	100
TABLA 14.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS AGONISTAS CENTRALES ALFA 2 Y OTROS FARMACOS DE ACCION CENTRAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	102
TABLA 15.	FRECUENCIA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS AGONISTAS CENTRALES ALFA 2 Y OTROS FARMACOS DE ACCION CENTRAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	104
TABLA 16.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES	

	CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	106
TABLA 17.	FRECUENCIA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	108
TABLA 18.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES ATENOLOL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	110
TABLA 19.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	112
TABLA 20.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	114
TABLA 21.	FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	117
TABLA 22.	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN	

	LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	119
TABLA 23.	FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	121
TABLA 24.	FRECUENCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD - PUNO.....	122
TABLA 25.	INTERACCIONES FARMACOCINETICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	123
TABLA 26.	INTERACCIONES FARMACOCINETICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	123
TABLA 27.	INTERACCIONES FARMACOCINETICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	124
TABLA 28.	INTERACCIONES FARMACOCINETICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	124

TABLA 29.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD - PUNO	126
TABLA 30.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	127
TABLA 31.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	128
TABLA 32.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTA ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	129
TABLA 33.	INTERACCIONES FARMACODINAMICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	130
TABLA 34.	INTERACCIONES FARMACODINAMICA DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS AGONISTAS CENTRALES ALFA 2 Y OTROS FARMACOS DE ACCIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO	131
TABLA 35.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES	

	CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	132
TABLA 36.	INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	133
TABLA 37.	ENFERMEDADES CONCUMITANTES DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO.....	134



ÍNDICE DE FIGURAS

	Págs.
<i>FIGURA 1.</i> MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS. COPYRIGHT 2012 POR CARDIOFAMILIA.....	40
<i>FIGURA 2.</i> MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETABLOQUEADORES. COPYRIGHT 2010 POR BETABLOQUEANTES'S BLOG.....	46
<i>FIGURA 3.</i> MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL. COPYRIGHT 2011 ARNAL D. ANESTESIAR.ORG.....	51
<i>FIGURA 4.</i> MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO. COPYRIGHT 2010 POR ABPI.....	55
<i>FIGURA 5.</i> MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA. COPYRIGHT 2006 POR ARIA RAD.....	60
<i>FIGURA 6.</i> INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. COPYRIGHT 2010 POR 123RF USUARIO ALILA.....	70
<i>FIGURA 7.</i> PORCENTAJE DE EDADES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	87
<i>FIGURA 8.</i> PORCENTAJE DE SEXO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	89
<i>FIGURA 9.</i> PRESENCIA O AUSENCIA DE PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON LOAS ANTIHIPERTENSIVOS SEGÚN EL SEXO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	91

<i>FIGURA 10.</i> PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	97
<i>FIGURA 11.</i> PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	101
<i>FIGURA 12.</i> PORCENTAJE DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	105
<i>FIGURA 13.</i> PORCENTAJE DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	109
<i>FIGURA 14.</i> PORCENTAJE DE PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....	113

FIGURA 15. PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO. ELABORACIÓN PROPIA.....118



RESUMEN

En el presente trabajo se realizó un estudio para determinar las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de hemodiálisis del hospital III Essalud –Puno, durante los meses de enero a julio 2014. El objetivo del estudio fue identificar probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos usados en la terapia de insuficiencia renal con el resto de medicamentos, además de la clasificación de las probables interacciones medicamentosas de acuerdo a su mecanismo en farmacodinámicas o farmacocinéticas. En el periodo del desarrollo de la investigación se han evaluado a 72 pacientes mediante la revisión de recetas médicas y entrevista personal con los pacientes, identificándose 59 pacientes con medicamentos antihipertensivos en sus recetas en los que se observaron un total de 242 probables interacciones medicamentosas, donde la mayor cantidad de probables interacciones medicamentosas se presentó en el grupo de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con 33.06% del total de probables interacciones. Se dividieron las probables interacciones en farmacocinéticas y farmacodinámicas, identificándose 17 probables interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético, la mayor cantidad de estas probables interacciones se presentó en el grupo de fármacos bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridinas con 64.71%, destacándose la interacción farmacocinética entre el nifedipino (antihipertensivo bloqueante de los canales de calcio dihidropiridinas) y la ranitidina

con 6 casos. También se identificó 225 probables interacciones medicamentosas de tipo farmacodinámico, la mayor cantidad de estas probables interacciones se presentó en el grupo de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con 34.67%, destacándose la interacción farmacodinámica entre el captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) y la epoyetina alfa con 20 casos siendo estos los de mayor frecuencia.

Palabras clave: Antihipertensivo, interacción, farmacocinético, farmacodinámico.



SUMMARY

In the present work it was made an study to determinate the medicament interactions of the antihypertensive medications in people with chronic renal failure in the unid of hemodialysis at the hospital III Essalud –Puno, during the months of January to july of 2014 .The main objective of the study was to identify the interactions of the antihypertensives used in the therapy for the chronic renal failure when they react with the rest of the medications , beside the classification of the interactions according to their way to work in the body like interactions farmacodynamics o farmacokinetics .In this period of time the development of the investigation It has been evaluated 72 persons through the revision of the medical prescriptions and the personal interview , identifying 59 pacients with antihypertensives in their prescription in which we could see a total of 242 likely interactions of the anthypertensives where the biggest prevalence was the group of the inhibitor ECA with 33.06%of the total of the interactions .It was identify 17 famacokinetics interactions the biggest frecueny of this interactions it was in the group of calcium channel blokera dihidropiridina with 64.71%, highligning the interactions farmacokynetics with the most frecueny between nepHedipine and the ranitidine with 6 cases , also we identify 225 interactions of the farmacodynamics , the biggest frecueny was the one in the group of the inhibitor ECA with 34.67%, highlighting

the interaction pharmacodynamics with the biggest frequency between captopril (inhibitor ECA) and Epopetine alfa with 20 cases .

Key words: Antihypertensive, interaction, farmacokynetic, farmacodynamic



INTRODUCCIÓN

Dado que la insuficiencia renal crónica es una enfermedad donde existe un deterioro progresivo de la función renal que se caracteriza por presentar un descenso de la capacidad de filtrado de la sangre por parte de riñón y la consecuente acumulación de sustancias nitrogenadas en sangre, principalmente la urea y sus derivados, así como la creatinina, durante un periodo de tiempo superior a tres meses, luego se plantea la hemodiálisis que conlleva como todo tratamiento a tener efectos secundarios, calambres, anemia, fiebre o complicaciones óseas. Para contrarrestar dichos efectos secundarios se utiliza una variedad de medicamentos en los pacientes de la unidad de Hemodiálisis los cuales por la cantidad y el contenido pueden tener probables interacciones medicamentosas entre sí, en esta lista de medicamentos se encuentran los antihipertensivos que son prescritos en casi todos los pacientes con esta enfermedad que como su nombre lo menciona se utiliza en pacientes con hipertensión arterial que es una complicación común de la insuficiencia renal crónica.

Estudios previos aportan en sus investigaciones que la terapia antihipertensiva actual tiene algunos inconvenientes que limitan la eficacia de la propuesta terapéutica en la reducción de la hipertensión. En primer lugar, el resultado de la terapia antihipertensiva es subóptima y sólo un tercio de los pacientes hipertensos tratados logran controlar sus valores tensionales luego de la administración de fármacos antihipertensivos en monoterapia. Estudios clínicos y observacionales han demostrado que el control de la presión arterial se puede mejorar con la administración de asociaciones de fármacos antihipertensivos.

En cuanto a la administración de asociaciones de fármacos el tratamiento farmacológico de la hipertensión debe ser individualizado, para que no ponga en riesgo la vida humana ni resulte en detrimento de la salud del paciente en sentido alguno, y para que satisfaga el objetivo operacional del tratamiento (respuesta de la presión arterial) con uso mínimo de medicamentos y costo mínimo. El carácter biológico, psicológico y social singular de cada ser humano, el carácter multifactorial

de la génesis de la hipertensión esencial, y los diversos recursos farmacológicos disponibles requieren que se ejerza toda la sutileza del arte clínico para individualizar el tratamiento medicamentoso en cada paciente con hipertensión.



OBJETIVOS

Objetivo General

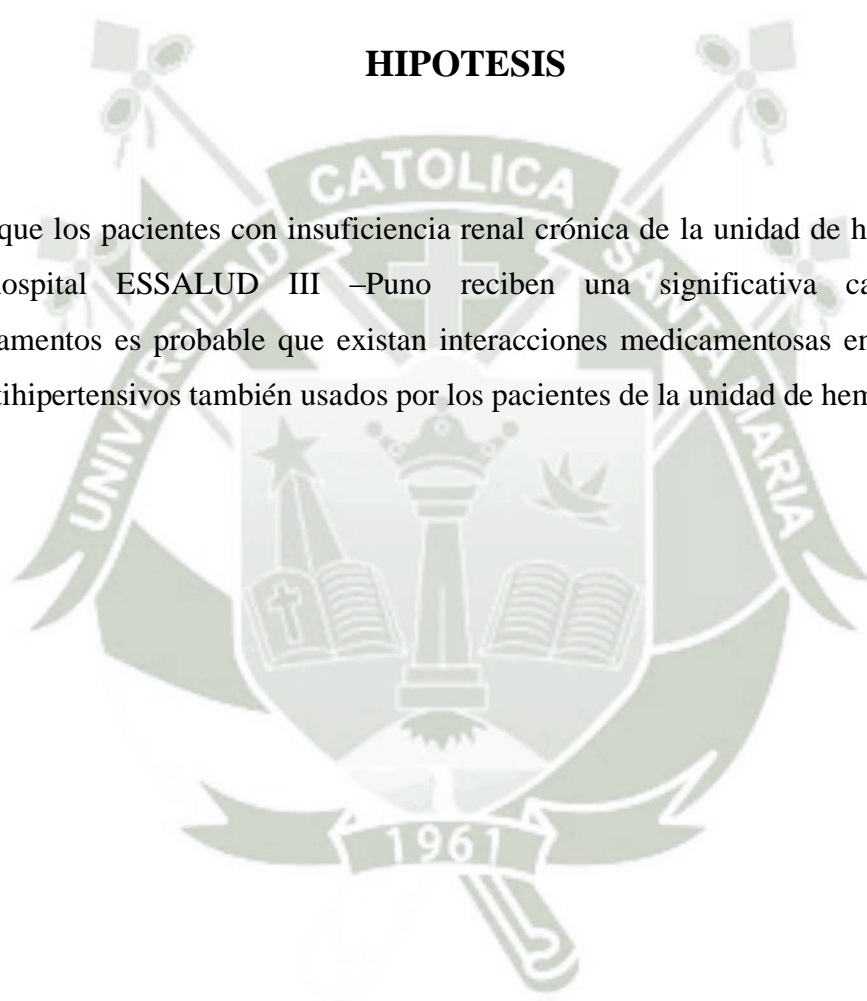
- Estudiar las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos usados en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD –Puno.

Objetivos específicos

- Identificar las probables interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos usados en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD –Puno.
- Identificar las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos usados en pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD –Puno.

HIPOTESIS

Dado que los pacientes con insuficiencia renal crónica de la unidad de hemodiálisis del hospital ESSALUD III –Puno reciben una significativa cantidad de medicamentos es probable que existan interacciones medicamentosas entre estos y los antihipertensivos también usados por los pacientes de la unidad de hemodiálisis.





CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Una interacción farmacológica se define como la modificación del efecto de un fármaco por la administración concomitante de otro. Por otra parte, también existen interacciones de fármacos con alimentos de la dieta, que también pueden producir graves efectos en los pacientes. Hay que apuntar, por último, que las interacciones son múltiples y numerosas. En cualquier caso es importante que los profesionales sanitarios conozcan los mecanismos a través de los cuales se producen las interacciones, su epidemiología y los fármacos que más frecuentemente interaccionan para poder prevenir su aparición; e incluso en ocasiones provocarlas, puesto que es posible que el resultado de una interacción conduzca también a una mejora de la respuesta terapéutica y no sólo a la aparición de efectos indeseables. En muchas ocasiones se administran fármacos de manera concomitante con el objetivo que interaccionen (14).

Al revisar la bibliografía de polifarmacia encontramos una frase muy acertada “cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa, cuando se administran tres es muy probable, cuando se administran cuatro lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa. En el mundo se le brinda un interés especial a las interacciones medicamentosas y existen casos reportados muy importantes en la literatura sobre el tema, así mismo se expone el importante rol del farmacéutico en la detección de reacciones adversas (14). Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo, que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción (2).

2. CLASIFICACIÓN DE LA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

2.1. Interacciones según la consecuencia de la interacción

Según las consecuencias de la interacción se clasifican en beneficiosas o adversas (2):

2.1.1. Interacciones beneficiosas

Cuando se observa un incremento de la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de fármacos en el tratamiento del cáncer, hipertensión, angina o cuando disminuye las toxicidades, como se observa cuando se asocian metoclopramida o fenotiacinas a más antihistamínicos H1, que reducen los efectos extrapiramidales de los anti D2, vasodilatadores más betabloqueadores, etc (2).

2.1.2. Interacciones adversas

Cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica, como ocurre cuando se administra quinidina y esta disminuye el efecto analgésico de la codeína ó morfina o cuando aumenta las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del SNC (2).

2.2. Interacción según el sitio de la interacción

Según el sitio de la interacción se clasifican en externas e internas (2):

2.2.1. Interacciones externas

Hace referencia a las incompatibilidades fisicoquímicas en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación (2).

2.2.2. Interacciones internas

Que son las que ocurren en el tracto gastrointestinal, en el hígado o en el sitio de acción de la droga (2).

2.3. Interacciones según el mecanismo por el que se produce la misma

Según el mecanismo de producción de la interacción medicamentosa se clasifican en interacciones de carácter farmacéutica, farmacodinamia y farmacocinética (3).

2.3.1. Interacciones de carácter farmacéutico

Se refieren a incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución, son incompatibilidades fisicoquímicas que pueden originarse en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación (3).

2.3.2. Interacciones de carácter farmacodinámico

Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector (2). La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilación, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores o nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí (4)(5). La clasificación de las interacciones farmacodinámicas se muestran en la tabla 1

TABLA 1
CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

INTERACCION DE CARÁCTER FARMACODINAMICO	
A NIVEL DE RECEPTORES	• Antagonismo fisiológico
	• Antagonismo farmacológico competitivo
	• Antagonismo farmacológico no competitivo
	• Agonismo parcial
SINERGISMOS FUNCIONALES	

Fuente: Elaboración propia

2.3.2.1. Interacciones de carácter farmacodinámico a nivel de receptores

Se clasifican en:

a) Antagonismo fisiológico: Dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes produciendo efectos opuestos (6).

b) Antagonismo farmacológico competitivo: Ocurre cuando dos fármacos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor (receptor para el fármaco agonista y antagonista). El antagonismo puede ser reversible cuando se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista, el flumazenil es antagonista de receptores para benzodiazepinas y se utiliza para revertir la sedación por benzodiazepinas, los opiáceos estimulan receptores D2 de la zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar y producen vómitos. La metoclopramida y la clorpromacina son antagonistas de receptores D2 y se utilizan en la émesis por medicamentos. El antagonismo puede ser irreversible cuando en caso el antagonista se une de forma irreversible (no competitivo) (6) (7).

c) Antagonismo farmacológico no competitivo: El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio receptor, o sea en la cadena de reacciones que desencadenan el agonista para producir un efecto (el antagonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector). Los anticálcicos previenen el influjo de calcio a través de la membrana celular por lo que bloquea la contracción del músculo liso vascular inducido por otras drogas (6) (7).

d) Agonismo parcial: El fármaco se une al receptor y produce una respuesta subóptima. El pindolol es una agonista parcial. La actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) B1 es menor que la ASI B2, se comporta como un agonista en ausencia del agonista total y como antagonista en presencia del agonista total (8).

2.3.2.2. Interacciones farmacodinámicas por sinergismos funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas, se puede producir sinergia de efectos depresores con la utilización de hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolepticos y opiáceos. Se puede producir sinergia de efectos estimulantes con la

utilización de antidepresivos, anfetaminas e inhibidores de la monoaminoxidasa (9). Se obtiene sinergismo con la utilización de fármacos antihipertensivos que actúan a diferentes niveles, fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos. Los betabloqueantes, verapamilo, flecainida, disminuyen la conducción aurículo-ventricular, por lo que pueden precipitar las arritmias por digitálicos (10). La acción hipoglicemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos: tiácidas, esteroides, anticonceptivos orales o puede ser incrementada por otros como los betabloqueantes. La warfarina compite con la vitamina K y previene la síntesis de ésta. Si la síntesis de vitamina K en el intestino es inhibida por antibióticos la acción del anticoagulante disminuye. Los fármacos que producen sangrado como el ácido acetilsalicílico, que inhibe la tromboxano-sintetasa y pueden dañar el estómago, aumentan el riesgo de sangrado por warfarina (9). Las sulfonamidas previenen la síntesis de ácido fólico, el trimetoprim inhibe la reducción a tetrahidrofolato. Administrados juntos actúan sinérgicamente en el tratamiento del *Pneumocystis carinii* (11) (12). Los antimicrobianos se combinan en diferentes tipos de infecciones para lograr efecto sinérgico (13).

2.3.3. Interacciones de carácter farmacocinético

Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (3). La clasificación de las interacciones farmacocinéticas se muestran en la tabla 2.

TABLA 2.
CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINETICO	
POR CAMBIOS EN LA ABSORCIÓN	• Por interacciones fisicoquímicas
	• Por alteración de la motilidad intestinal
	• Por cambios en la flora intestinal
	• Por daño en la mucosa
POR CAMBIOS EN LA DISTRIBUCIÓN	• Por alteraciones del flujo sanguíneo
	• Por alteración en la captación y unión tisular
	• Por desplazamiento de la unión de las proteínas plasmáticas
	• Por alteración del transporte activo en el sitio de acción
	• Por modificaciones del pH sanguíneo
POR CAMBIOS EN EL METABOLISMO	
POR CAMBIOS EN LA EXCRECIÓN	

Fuente: Elaboración propia

2.3.3.1. Por cambios de la absorción

Este tipo de interacciones pueden ocurrir a nivel gastrointestinal por interacciones fisicoquímicas, por alteración de la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico, por cambios en la flora intestinal o por daño de la mucosa y a nivel tisular por asociación con fármacos vasoconstrictoras (14).

a) Por interacciones fisicoquímicas: Los antihistamínicos H₂ como la cimetidina y los antiácidos cambian el pH y esto afecta la ionización de otros fármacos. Los iones calcio e hierro y los cationes metálicos presentes en los aminoácidos son quelados por la tetraciclina. Pueden formarse complejos que imposibilitan la absorción (colestiramina-digitoxina, colestiraminawarfarina, colestiramina-tiroxina,

colestiraminaesteroides). Puede ocurrir adsorción como sucede con el carbón activado que adsorbe muchas drogas (cloruro de mercurio, imipramina, nitrato de estriquina, fenobarbital, clorpromacina, nicotina, aspirina) y esto puede usarse desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de envenenamientos (2)(14).

b) Por alteración de la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico: Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden afectar tanto la velocidad de absorción como la cantidad de droga absorbida; la absorción puede ser completa aun cuando sea retardada, teniendo en cuenta que la absorción de muchas sustancias ocurre a lo largo del tracto GI. La importancia de las interacciones que se producen por cambios de la motilidad depende del inicio de acción de la droga que es afectada y de su índice terapéutico (14). La metoclopramida aumenta la motilidad y el vaciamiento gástrico y esto puede favorecer concentraciones altas y tempranas de drogas rápidamente absorbibles por el intestino alto. Los catárticos aumentan la motilidad GI y pueden disminuir la absorción de drogas moviendo la misma hacia el colon, donde la absorción de la droga es pobre (15). Los anticolinérgicos y analgésicos opioides disminuyen la motilidad y el vaciamiento gástrico, esto se asocia a una absorción más lenta, una disminución de la concentración máxima de la droga y que la misma alcance el pico sérico de concentración más tardío (16). Algunos fármacos sólo se disuelven bien en el estómago y por lo tanto cualquier circunstancia farmacológica, fisiológica o patológica como la migraña que modifique el vaciamiento puede alterar notablemente la absorción y en consecuencia el patrón de respuesta de los mismos (2). A su vez, la absorción depende de varios factores; es obvio que las características anatómicas del intestino delgado son determinantes en la absorción de nutrientes y fármacos, pero en este caso hay que considerar las paredes del tubo digestivo como una serie de estructuras lipídicas en las que el fármaco debe disolverse para atravesarlas y acceder a la circulación sanguínea, por lo que la absorción depende de la liposolubilidad que es a su vez función de la estructura química- pero también depende del pH del medio en que se encuentra el fármaco (17). Cuando un fármaco es capaz de disociarse la fracción ionizada es muy poco liposoluble. El grado de ionización depende del pH del medio:

Los antiinflamatorios no esteroides tienden a absorberse en el estómago porque el pH fuerte mente ácido se opone a la ionización de ácidos más débiles.

c) Por cambios en la flora intestinal: La flora intestinal es importante para sintetizar vitamina K y también puede reactivar metabolitos inactivos conjugados excretados por la bilis desconjugándolos, de manera que la administración crónica de antibióticos modifica o elimina la flora intestinal y por lo tanto evita la reactivación de estos metabolitos y que no se prolongue el efecto de la droga. Los antibióticos que afectan la flora GI disminuyen la síntesis de vitamina K por lo que se intensifica el efecto de los anticoagulantes ingeridos que compiten con la vitamina K. Aproximadamente el 10% de los pacientes alberga una bacteria entérica, *Eubacterium lentum*, que metaboliza en el intestino la digoxina a dihidrodigoxina. La administración de antibióticos como eritromicina y tetraciclina destruye la flora intestinal y la absorción del medicamento aumenta, pudiendo aumentar la toxicidad (2).

d) Por daños en la mucosa: Las drogas con toxicidad específica gastrointestinal podrían dañar la mucosa, bloquear el transporte activo y en teoría resultar en interacción con otras drogas. Así, por ejemplo, la colchicina es un antimetabólico, inhibe la metafase y a dosis altas evita que las células inicien la mitosis. Como primero se afectan las células de alta tasa de división como el epitelio intestinal es posible que este efecto asociado a las altas concentraciones que se alcanzan en el tubo digestivo y secreciones intestinales post administración sean los responsables de su toxicidad (2).

2.3.3.2. Por cambios en la distribución:

Este tipo de interacciones se puede producir por alteraciones del flujo sanguíneo, por alteración en la captación, extracción y unión tisular, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, por alteración del transporte activo en el sitio de acción y por modificaciones del pH sanguíneo (2).

a) Por alteraciones del flujo sanguíneo : El aclaramiento de los fármacos que tienen un alto coeficiente de extracción hepática (lidocaína, dextropropoxifeno,

labetalol) depende de la cantidad de fármaco que llega al hígado tanto libre como unido a proteínas plasmáticas que es directamente proporcional al flujo hepático, que a su vez depende del gasto cardíaco. Por lo tanto las drogas que comprometen el gasto cardíaco disminuyen el flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento hepático de las mismas como los betabloqueantes y antiarrítmicos. La capacidad de metabolización de los fármacos con bajo coeficiente de extracción depende de la cantidad de fármaco disponible a nivel de las enzimas hepáticas, que es directamente proporcional a la concentración plasmática libre, por lo que el metabolismo de estas drogas está determinado por la actividad metabolizadora del hígado y el grado de unión a las proteínas plasmáticas (2).

b) Por alteración en la captación, extracción y unión tisular: La localización de la droga en los tejidos es usualmente no específica. Muchas drogas se localizan en los tejidos en sitios que nada tienen que ver con la acción terapéutica deseada, como sucede con la digoxina en el músculo esquelético; en este caso el tejido sirve como sitio de almacenamiento del cual pueden ser desplazados por otra droga. El lugar estratégico del hígado entre el intestino y la circulación sistémica permite importantes interacciones.

Si recordamos que biodisponibilidad es igual a $1-E$ (coeficiente de extracción), las drogas que interfieren con la captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excreción biliar de otras drogas que tienen un importante efecto de primer paso (aspirina, clorpromacina, dextropropoxifeno, imipramina, dinitrato de isosorbide) pueden aumentar la biodisponibilidad sistémica. El etanol administrado una hora antes de la amitriptilina aumenta la concentración de amitriptilina el doble durante la fase absorbiva. La cimetidina inhibe la captación de propanolol por el hígado; por lo tanto aumenta las concentraciones plasmáticas de propanolol y en consecuencia puede aumentar su efecto y toxicidad (2).

c) Por desplazamiento de la unión de las proteínas plasmáticas: El impacto del desplazamiento de los fármacos de su unión a la albúmina depende del Volumen de distribución (Vd) y del Índice Terapéutico (IT). Si el Vd es grande el fármaco desplazado de la albúmina se mueve hacia la periferia, donde no es alcanzada por los

órganos de eliminación y el tiempo de vida media se prolonga. Si el Vd es pequeño el fármaco no se mueve tanto hacia la periferia y la fracción libre en plasma aumenta. Si el IT es pequeño, el aumento de las concentraciones libres en plasma podría tener significación clínica. Las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas adquieren importancia cuando la administración del fármaco desplazante se inicia con altas dosis durante la terapia crónica de la droga desplazada, cuando el volumen de distribución del fármaco desplazado es pequeño y cuando la respuesta del fármaco o el efecto ocurre más rápido que su redistribución o aumento de su eliminación (18).

d) Por alteración del transporte activo en el sitio de acción: Un número de complejas interacciones involucran alteración en la regulación de neurotransmisores. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación de norepinefrina y por lo tanto aumentan las concentraciones postsinápticas del neurotransmisor (2)(19).

e) Por modificación del pH sanguíneo: Las modificaciones del pH de la sangre cambian el grado de ionización de algunos fármacos y por tanto la facilidad de su paso a través de la barrera hematoencefálica (penetran los no ionizados y liposolubles). Ejemplos: penicilinas, cefalosporinas 3ra. generación, imipenem, ciprofloxacino, metronidazol, sulfaprim, rifampicina (2).

2.3.3.3. Por cambios en el metabolismo

Dependen en gran medida de la intervención de las enzimas del citocromo P450 (6) (20). El citocromo P450 está formado por un grupo de isoenzimas que poseen especificidades superponibles hacia muy diversos sustratos, se localiza en las membranas del retículo endoplásmico liso y se considera el sistema de metabolismo de fármacos más utilizado, tanto por la variedad de reacciones oxidativas como por el número de fármacos que la utilizan (20). Las isoformas del citocromo P450 son: CYP 1 A2 (12%), CYP 2 A6 (4%), CYP 2 C9 (20%), CYP 2 C19, CYP 2 D6 (4%), CYP 2 E1 (6%), CYP 3 A4 (28%), CYP 3 A5, CYP 4 A11, CYP 4 A7. En orden decreciente las familias que más metabolizan son: 3 A, 2 D6 y 2 C; las familias 1 A2 y 2 E1 lo hacen en forma aproximadamente igual. Si conocemos qué isoforma

enzimática metaboliza a determinado fármaco o fármacos y a su vez los que pueden comportarse como inductores o inhibidores de las enzimas (3)(20), pueden conocerse las posibles interacciones medicamentosas que se pueden producir por inducción o inhibición del metabolismo de los fármacos (6)(20). La inducción del metabolismo aumenta el grado de biotransformación hepática, aumenta el índice de producción de metabolitos, disminuye el tiempo de vida media, aumenta el aclaramiento hepático, disminuye la concentración sérica total y de droga libre y disminuye los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos. Los mayores inductores son: fenobarbital, rifampicina, constituyentes del humo del tabaco y el alcohol de forma crónica.

Durante la inhibición del metabolismo se producen efectos opuestos a éstos; los inhibidores de importancia clínica son la exposición aguda al alcohol, el cloramfenicol, la cimetidina, el disulfiram y el propoxifeno (2).

2.3.3.4. Por alteraciones en la excreción

Teóricamente las interacciones medicamentosas pueden alterar el grado de eliminación de los fármacos por cualquier ruta de excreción; ya sea riñón, heces, bilis, sudor, lágrimas o pulmón; sin embargo las únicas interacciones medicamentosas que han sido estudiadas cuidadosamente son aquellas que involucran los mecanismos de excreción renal (14). Los fármacos alteran la excreción de otras alterando la unión a proteínas plasmáticas (pp) y por lo tanto la filtración glomerular, inhibiendo la secreción tubular o alterando la reabsorción tubular de las drogas filtrada (alterando el flujo urinario y el pH) (6) (21).

Por el glomérulo sólo se filtra la fracción libre, porque la fracción unida a pp se comporta como macromoléculas con peso molecular mayor de 20000; por lo tanto a mayor o menor unión a pp mayor o menor será el aclaramiento por el filtrado glomerular. Si un fármaco es capaz de desplazar a otra de su proteína plasmática y en plasma se encuentra una fracción alta de fármaco libre, la filtración por el glomérulo será tan grande como fracción de fármaco libre exista. El mecanismo de secreción tubular se considera el mecanismo más importante de excreción de fármacos. La secreción ocurre primero en los túbulos proximales mediante dos sistemas de transporte activo que requieren de energía y pueden disminuir la concentración

plasmática casi a cero (un sistema de transporte de aniones para las formas protonizadas de ácidos débiles y un sistema de transporte para cationes para las formas protonizadas de bases débiles (21). Cada sistema de transporte tiene baja especificidad y puede transportar muchos compuestos por lo tanto la competencia entre fármacos por los sistemas de transporte puede ocurrir dentro de cada sistema de transporte (6) (31)). A medida que el fármaco avanza hacia el tubo contorneado distal su concentración aumenta y excede a la del espacio perivascular; si el fármaco no está cargado puede difundir hacia fuera de los túbulos renales. La modificación del pH urinario puede utilizarse para minimizar la cantidad o cuantía de la difusión retrógrada (reabsorción tubular) para aumentar así el aclaramiento de los fármacos (6). Un paciente con sobredosis de fenobarbital se trata con bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y lograr que se mantenga el fármaco ionizado y de esta forma disminuir la reabsorción. Si el fármaco es una base débil, la acidificación de la orina con cloruro de amonio permite protonizarla y que aumente su aclaramiento (18).

3. ANTIHIPERTENSIVOS

El término antihipertensivo designa toda sustancia o procedimiento que reduce la presión arterial. En particular se conocen como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión.

Cabe hacer la distinción que múltiples fármacos tienen la propiedad de disminuir la presión arterial, sin embargo sólo un grupo relativamente selecto es usado en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica. Una vez que el tratamiento no farmacológico de la hipertensión ha probado no ser suficiente para descender los valores de presión arterial a los niveles deseados, corresponde instituir tratamiento farmacológico porque éste reduce la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares cuando reduce la presión arterial elevada

La hipertensión (presión arterial elevada) puede controlarse mediante el uso de una gama muy amplia de fármacos que actúan bien a escala central en el cerebro o bien a escala periférica, tienen unos mecanismos de acción muy variados. A veces se puede prescribir una combinación de dos fármacos antihipertensivos. El tratamiento debe

ser seguido a largo plazo. Es necesario un seguimiento regular de la presión arterial y del ECG (electrocardiograma) para verificar la eficacia del tratamiento.

La elevación de la presión arterial (PA) resulta de una interacción entre múltiples factores (ambientales y genéticos). Dicha complejidad interviene en la respuesta individual a los fármacos antihipertensivos. No obstante, la alteración subyacente, suele basarse en un aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Esto ha justificado el desarrollo de fármacos con dianas terapéuticas complejas y refinadas, muchos de ellos con actividad vasodilatadora (24).

3.1. Diuréticos.

Los diuréticos aumentan la excreción urinaria de agua y electrolitos y se administran para reducir el edema asociado a la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico o la cirrosis hepática. Algunos diuréticos se administran a dosis más bajas para reducir la presión arterial elevada. Muchos diuréticos aumentan el volumen de orina por inhibición de la reabsorción de iones de sodio y cloro en el túbulo renal; también modifican el intercambio renal de potasio, calcio, magnesio y urato. Los diuréticos osmóticos actúan de manera distinta; producen un aumento del volumen de orina por un efecto osmótico.

Aunque los diuréticos de asa son los más potentes, su duración de acción es relativamente corta, mientras que los diuréticos tiazídicos tienen una potencia moderada pero producen diuresis durante un período más prolongado. Los diuréticos ahorradores de potasio son relativamente débiles.

Los efectos adversos del tratamiento diurético son secundarios principalmente al desequilibrio hidroelectrolítico inducido por los fármacos. La hiponatremia es un efecto adverso de todos los diuréticos. El riesgo de hipopotasemia, que puede aparecer con los diuréticos tiazídicos y los de asa, depende más de la duración de la acción que de la potencia, y es mayor con los tiazídicos que con los diuréticos de asa (administrados a dosis equipotentes). Los diuréticos ahorradores de potasio pueden producir hiperpotasemia. También pueden producir otros trastornos electrolíticos, como hipercalcemia (tiácidas), hipocalcemia (diuréticos de asa) e hipomagnesemia (tiácidas y diuréticos de asa).

Los síntomas de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, alteraciones gastrointestinales (como náusea, vómitos), debilidad, letargia, somnolencia, agitación, convulsiones, confusión, cefalea, dolores o calambres musculares, hipotensión (también hipotensión postural), oliguria, arritmias.

Los pacientes de edad avanzada son más sensibles al desequilibrio electrolítico que los más jóvenes. El tratamiento se debe iniciar con una dosis inicial más baja del diurético (a menudo alrededor de un 50% de la dosis de adulto) y después se ajusta con cuidado según la función renal, electrolitos en plasma y la respuesta diurética (22). La clasificación de diuréticos antihipertensores por su principal sitio de acción se muestra en la tabla 3.

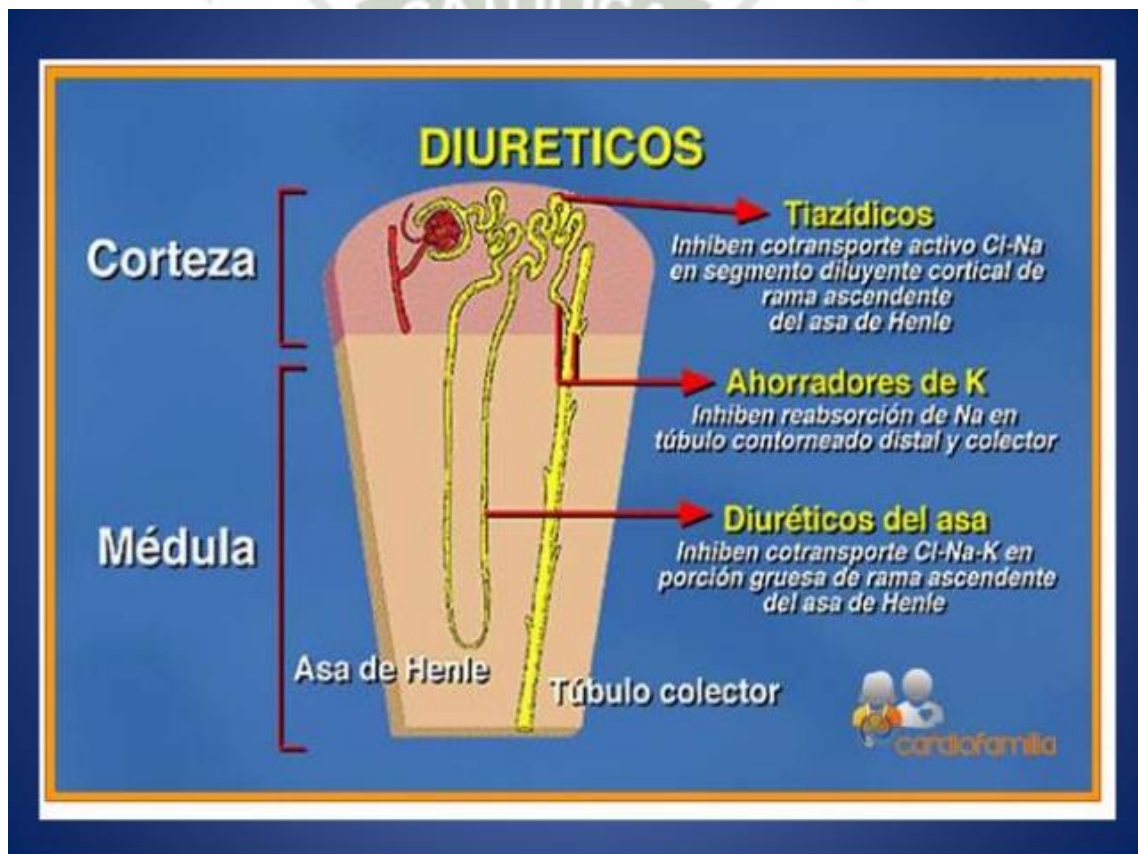


Figura 1. Mecanismos de Acción de los diuréticos. Copyright 2012 por Cardiofamilia

TABLA 3
CLASIFICACIÓN DE DIURÉTICOS ANTIHIPERTENSORES

DIURETICOS	THIAZIDICOS Y FARMACOS RELACIONADOS	<ul style="list-style-type: none"> • La bendroflumetiazida • La clortalidona • La metolazona • La indapamida • Hidroclorotiazida • Clortalidona
	DIURETICOS DEL ASA	<ul style="list-style-type: none"> • Furosemida • Bumetanida • Torasedamida • Ácido etacrinico
	DIURETICOS AHORRADORES DE POTASIO	<ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona • Amilorida (solo en asociación) • Triamtirene (solo en asociación)

FUENTE : ELABORACION PROPIA

3.1.1. Tiazídicos y fármacos relacionados

Los diuréticos tiazídicos, como la Hidroclorotiazida, tienen una potencia moderada y actúan por inhibición de la reabsorción de sodio y cloro al principio del túbulo contorneado distal. Producen diuresis en 1-2 horas tras la administración por vía oral y muchos tienen una duración de acción de 12-24 horas.

Los diuréticos tiazídicos se utilizan en el tratamiento del edema asociado a la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada, disfunción renal o enfermedad hepática; no obstante, las tiazidas no son eficaces en pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml por minuto). En caso de retención hídrica grave, puede ser necesario un diurético de asa.

En la hipertensión, se administra un diurético tiazídico a dosis bajas para reducir la presión arterial con muy poca alteración bioquímica; el efecto terapéutico máximo puede no observarse durante varias semanas. No se recomiendan dosis mayores,

porque no necesariamente aumenta la respuesta hipotensora pero puede producir cambios notables en el potasio, magnesio, ácido úrico, glucosa y lípidos en plasma. Si un tiazídico en monoterapia no reduce la presión arterial de manera adecuada, se puede administrar en combinación con otro antihipertensivo como un bloqueador beta-adrenérgico.

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio, y este efecto se utiliza de manera ocasional en el tratamiento de la hipercalcemia idiopática en pacientes con litiasis de calcio. De manera paradójica, los diuréticos tiazídicos se utilizan en el tratamiento de la diabetes insípida, porque en esta enfermedad reducen el volumen de orina.

Los diuréticos tiazídicos, especialmente a dosis altas, producen un incremento notable en la excreción de potasio que puede producir hipopotasemia; ésta es peligrosa en pacientes con enfermedad coronaria grave y los tratados con glucósidos cardíacos. En caso de insuficiencia hepática, la hipopotasemia puede precipitar una encefalopatía, sobre todo en la cirrosis alcohólica (22).

3.1.2. Diuréticos del asa

Los diuréticos de asa, o diuréticos de techo alto, como la Furosemida, son los más potentes y rápidamente producen una diuresis intensa dependiente de la dosis de duración relativamente corta. La furosemida por vía oral produce diuresis en los 30-60 minutos de la administración, con el efecto diurético máximo en 1-2 horas. La acción diurética dura 4-6 horas. La furosemida intravenosa produce diuresis a los 5 minutos, con el efecto diurético máximo en 20-60 minutos y diuresis completa en 2 horas. Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción desde el asa ascendente de Henle en el túbulo renal, y son útiles sobre todo en situaciones en las que es necesaria una diuresis eficaz y rápida, como la reducción del edema pulmonar agudo secundario a insuficiencia ventricular izquierda. También se utilizan para tratar el edema asociado a enfermedades renales o hepáticas y se administran a dosis altas en el tratamiento de la oliguria por insuficiencia renal crónica. Los diuréticos de asa pueden ser eficaces en pacientes que no responden a los diuréticos tiazídicos.

Debido a su duración de acción más corta, el riesgo de hipopotasemia puede ser menor con los diuréticos de asa que con los diuréticos tiazídicos; si es preciso, se

pueden administrar diuréticos ahorradores de potasio para la prevención de la hipopotasemia. Los diuréticos de asa pueden producir hipovolemia y un uso excesivo puede provocar deshidratación grave con posibilidad de colapso circulatorio. La furosemida puede producir hiperuricemia y precipitar crisis de gota. La administración de furosemida en una inyección o infusión rápida a dosis altas puede producir tinitus e incluso sordera permanente (22).

3.1.3. Diuréticos ahorradores de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio, como la Amilorida y la Espironolactona, son diuréticos débiles y reducen la excreción de potasio y aumentan la excreción de sodio en el túbulo distal. La amilorida actúa a las 2 horas tras la administración oral, alcanza un pico en 6-10 horas y persiste durante unas 24 horas. La espironolactona, que antagoniza la aldosterona, tiene un inicio de acción relativamente lento y requiere 2-3 días para alcanzar el efecto diurético máximo, y un período similar de 2-3 días para que cese la diuresis tras la suspensión del tratamiento.

La amilorida se puede administrar en monoterapia, pero su principal indicación es en combinación con un diurético tiazídico o de asa para preservar el potasio durante el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva o la cirrosis hepática con ascitis. La espironolactona está indicada en el tratamiento del edema refractario secundario a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática (con o sin ascitis), síndrome nefrótico y ascitis asociado a neoplasia. Se suele administrar con un diurético tiazídico o de asa, para ayudar a preservar el potasio en los pacientes con riesgo de hipopotasemia. Una dosis baja de espironolactona es eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca grave que ya reciben tratamiento con un IECA y un diurético. La espironolactona se utiliza en el diagnóstico y el tratamiento del hiperaldosteronismo primario; la corrección de la hipopotasemia y la hipertensión sugiere el diagnóstico de presunción.

El efecto adverso más grave de los diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida o la espironolactona, es la hiperpotasemia, que puede ser grave. Es preferible evitar su uso o administrarlos con precaución en pacientes con hiperpotasemia o con riesgo de presentarla, como los que presentan insuficiencia

renal, los pacientes tratados con otros diuréticos ahorradores de potasio y los que reciben IECA o suplementos de potasio (22).

3.2. Fármacos simpaticolíticos

Son medicamentos que al ser introducidos al organismo, bloquean los efectos fisiológicos de la estimulación simpática, esta inhibición puede producirse durante la síntesis, el almacenamiento o la liberación del neurotransmisor adrenérgico, bloquean los efectos de los neurotransmisores adrenérgicos. La clasificación de antihipertensores simpaticolíticos por su principal sitio de acción se muestran en la tabla 4.

TABLA 4.
CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSORES SIMPATICOLÍTICOS

SIMPATICOLICOS	ANTAGONISTAS ADRENERGICOS BETA	<ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol • Atenolol
	ANTAGONISTAS ADRENERGICOS ALFA	<ul style="list-style-type: none"> • Prozosina • Terazosina • Doxazosina • Fenoxibenzamina • Fentolamina
	ANTAGONISTAS ADRENERGICOS MIXTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Labetalol • Carvediol
	FARMACOS DE ACCION CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> • Metildopa • Clonidina • Guanabez • Guanfacina
	BLOQUEADORES DE NEURONAS ADRENERGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Guanadrel • Reserpina

Fuente: Elaboración propia

3.2.1. Antagonistas adrenérgicos beta

Los beta bloqueadores reducen eficazmente la presión arterial elevada y disminuyen la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares en pacientes hipertensos. La eficacia antihipertensiva de los beta bloqueadores es menor en pacientes ancianos que en adultos y en negroides que en caucacos.

Algunos betabloqueadores (sustancias cardioselectivas) pueden bloquear más los receptores adrenérgicos beta-1 que los beta-2 cuando se usan en dosis habituales (no muy elevadas). Ciertos betabloqueadores poseen actividad simpaticomimética intrínseca, esto es pueden ejercer moderado agonismo sobre algunos receptores adrenérgicos beta. Debe tenerse presente ambas características diferenciales de los betabloqueadores en ciertas indicaciones de estas sustancias (23).

3.2.1.1. Farmacocinética

La farmacocinética de los β -bloqueantes viene marcada por la distinta liposolubilidad entre los compuestos. Los agentes más liposolubles (pro-pranolol y metoprolol) son rápida y completamente absorbidos por vía oral, ampliamente metabolizados en el hígado, llegan con facilidad al SNC y se eliminan con rapidez. Los β -bloqueantes con baja liposolubilidad (atenolol, nadolol) apenas se metabolizan, su semivida es más larga y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Este hecho es también válido para el propranolol, debido a que sus metabolitos activos son excretados fundamentalmente por el riñón (23).

3.2.1.2. Mecanismo de acción

El mecanismo del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes es complejo y no puede explicarse, por el momento, más que como la suma de múltiples acciones sobre diversos componentes que participan en el proceso tales como:

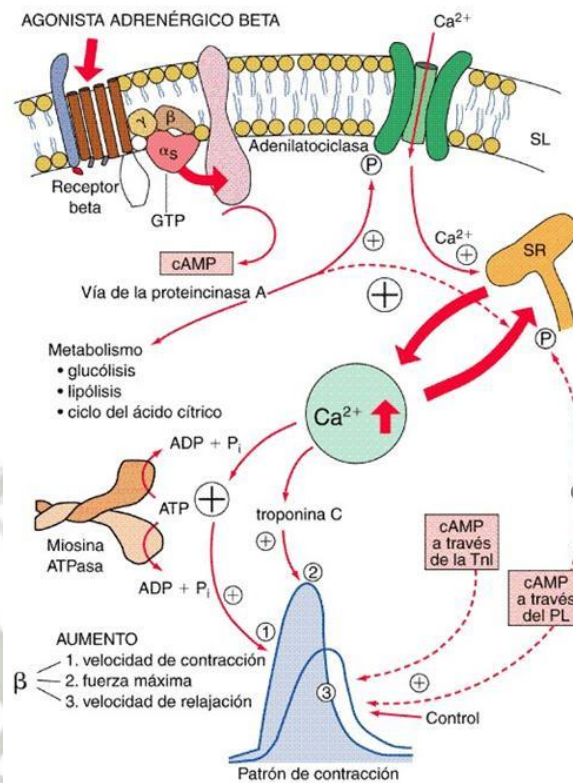


Figura 2. Mecanismo de acción de los betabloqueadores. Copyright 2010 por Betabloqueantes's blog

a) Reducción del gasto cardíaco: La respuesta inicial a los β -bloqueantes es una disminución del gasto cardíaco por el efecto inotrope y cronotrope negativo que producen. Sin embargo, tanto el curso temporal como la magnitud de este descenso no bastarían para, por sí solos, explicar la caída de la presión arterial. Así, la acción hipotensora: a) aparece tras la administración prolongada. Al cabo de aproximadamente dos semanas de tratamiento el gasto cardíaco permanece disminuido o se encuentra normal, mientras que la resistencia periférica disminuye, apareciendo así el efecto hipotensor, b) requiere dosis elevadas, superiores a las que producen el bloqueo en el corazón; c) a pesar de que todos los β -bloqueantes presentan efectos antihipertensivos similares, no todos descienden de igual manera el gasto cardíaco. Así, los β -bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA), suelen disminuir en menor grado el gasto cardíaco, siendo igualmente eficaces hipotensores (23).

b) Inhibición de la liberación de renina: Es posible que la inhibición de la liberación de renina que producen los β -bloqueantes pueda contribuir el descenso de la presión arterial, pero tampoco este mecanismo de acción es relevante, ya que la actividad hipotensora de estos agentes se manifiesta también en sujetos con una secreción baja de renina. Además, la actividad plasmática de renina (ARP) desciende rápidamente tras la administración del β -bloqueante, mientras que el efecto hipotensor sólo se observa al cabo de 1-2 semanas de tratamiento (23).

c) Mecanismo central: La hipótesis de que los agentes que nos ocupan ejerzan su efecto hipotensor a nivel central, está basada en diversos hechos experimentales: a) la administración de los antagonistas a animales de experimentación por vía intraventricular reduce significativamente la presión arterial y causa bradicardia. Este hecho, aparece sólo con las formas levóginas (la β -bloqueante); b) el bloqueo central podría condicionar un predominio de los adrenoceptores α centrales, cuyo estímulo, como ya es conocido, resulta en un descenso de la presión arterial. Sin embargo, existen varias observaciones en contra del efecto central hipotensor de los β -bloqueantes, siendo la más importante el hecho de la falta de relación entre la capacidad que tienen para atravesar la barrera hematoencefálica y su efecto antihipertensivo. Así, los efectos hipo-tensores de los β -bloqueantes lipofílicos (propranolol) son semejantes a los producidos por agentes como practolol, sotalol, timmolol, etc., que atraviesan difícilmente la barrera hematoencefálica (23).

d) Otras observaciones: Debido a que la administración de los β -bloqueantes da como resultado una reducción de la actividad de la tirosinahidroxilasa y de la dopamina hidroxilasa, un descenso de los niveles plasmáticos de noradrenalina con incremento de la excreción urinaria de catecolaminas y sus metabolitos, son hallazgos que podrían contribuir al efecto antihipertensivo de estos agentes. Por último, la posible sensibilización de la pared vascular (y/o barorreceptores) a sustancias vasodilatadoras endógenas (prostaglandinas, histamina, cininas, etc.) por los β -bloqueantes, son de las últimas hipótesis que se sugieren como mecanismos coadyuvantes de la acción hipotensora de estos fármacos (23).

3.2.1.3. Toxicidad: El principal inconveniente de estos fármacos es que provocan broncoespasmo o insuficiencia cardíaca, lo que puede evitarse mediante la valoración previa del paciente. Otros efectos secundarios son: bradicardia, fatiga, insomnio, impotencia y vasoconstricción periférica. En tratamientos prolongados, se han demostrado alteraciones de los lípidos plasmáticos, consistentes en un aumento de los triglicéridos y una disminución del colesterol-HDL. El brusco cese de la administración de β -bloqueantes puede causar un síndrome de retirada, caracterizado por arritmias ventriculares, angor pectoris, infarto de miocardio e incluso la muerte del sujeto. Este síndrome aparece frecuentemente con los β -bloqueantes de acción breve como el propranolol, mientras que la frecuencia e intensidad del mismo se reduce con los de acción prolongada. Es aconsejable la reducción gradual de la dosis durante 10-15 días para limitar la aparición de dicho síndrome (23).

3.2.2. Agonistas adrenérgicos alfa.

Los fármacos alfa-adrenolíticos se dividen en dos grandes grupos de acuerdo con su origen; alfa-adrenolíticos naturales (alcaloides del cornezuelo del centeno, yohimbina), alfa-adrenolíticos sintéticos (imidazolina, prazosina, etc.).

Los fármacos bloqueantes de receptores alfa se comportan como antagonistas competitivos a nivel de los receptores específicos, pero estos fármacos poseen otros efectos y mecanismos diferentes entre sí.

El bloqueo competitivo puede ser reversible o irreversible; las beta-haloalquilaminas, se ionizan, se forma un ion carbonio o un ion amonio cíclico, se establece un enlace covalente con el receptor alfa-adrenérgico y aparece un bloqueo competitivo irreversible. Los otros alfa-adrenolíticos son antagonistas competitivos reversibles.

La imidazolina y la fenoxibenzamina bloquean la reincorporación de catecolaminas a nivel de la terminación nerviosa adrenérgica y a los tejidos extraneuronales (25); por otra parte, al bloquear los receptores alfa-presinápticos aumenta la liberación de catecolaminas en espacios sinápticos; esto puede explicar la taquicardia que aparece tras la administración de estos fármacos ya que aumentan sensiblemente los niveles de catecolaminas a nivel de receptores cardiacos.

Algunos agentes alfa-adrenolíticos poseen acciones directas sobre otro tipo de receptores; los alcaloides del cornezuelo del centeno son agonistas parciales sobre

receptores dopaminérgicos y triptaminérgicos, las imidazolininas poseen efectos agonistas histaminérgicos y parasimpaticomiméticos, la fenoxibenzamina bloquea ciertos efectos de la serotonina, etc.

La prazosina bloquea selectivamente receptores alfa-postsinápticos, mientras que los demás alfa-adrenolíticos bloquean simultáneamente receptores alfa, pre y postsinápticos.

3.2.3. Antagonistas adrenérgicos mixtos.

Los alfa-beta bloqueadores carvedilol y labetalol son sustancias con acción bloqueadora no selectiva de los receptores adrenérgicos beta, carecen de actividad simpaticomimética intrínseca, y también bloquean los receptores adrenérgicos alfa-1. Estas sustancias son a veces clasificadas como beta bloqueadores con acción sobre los receptores alfa-1, puesto que su acción beta bloqueadora es más intensa y duradera que su acción bloqueadora alfa-1, sobre todo en el caso del carvedilol. El bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1, al producir vasodilatación e hipotensión, da lugar a activación refleja del sistema simpático, con incremento de la frecuencia cardíaca e incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona entre otras consecuencias. El bloqueo de los receptores adrenérgicos beta por los alfa-beta bloqueadores anula los efectos de esta reacción indeseada del sistema simpático que se mediatiza a través de receptores adrenérgicos beta de tipo 1 y 2. Por otra parte, ciertas consecuencias adversas del bloqueo de los receptores adrenérgicos beta, como alteraciones de los lípidos plasmáticos e hiperuricemia, son atenuadas, evitadas o revertidas direccionalmente por el bloqueo concomitante de los receptores adrenérgicos alfa-1.

El carvedilol está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en ciertos pacientes que presentan hipertensión y este síndrome (23).

3.2.4. Fármacos de acción central.

Es bien conocido que el sistema nervioso central y en particular estructuras del tronco cerebral, desempeñan un papel importante en la regulación de la circulación periférica. Por esta razón, interfieren en la regulación de la presión arterial, actuando a nivel del sistema nervioso central. La clonidina, la metildopa y la guanfacina son

los fármacos prototipo de los agentes antihipertensivos de acción central. Los cuales actúan a este nivel principalmente vía receptores adrenérgicos alfa. Todos ellos se utilizan ampliamente en clínica, si bien la metildopa ha sido el más usado durante muchos años, el guanabenz, la tiamenidina y la lofexidina son compuestos en experimentación con un mecanismo de acción similar, sin embargo, su valor terapéutico no ha sido aún establecido. Por estas razones, en este apartado nos limitaremos al estudio de los tres compuestos de más experiencia, prestando especial atención a las características de los receptores adrenérgicos alfa centrales, los cuales median la acción hipotensora de estos fármacos.

La mayoría de las drogas con acción principal en el sistema nervioso estimula receptores adrenérgicos alfa-2 e imidazolínicos en estructuras encefálicas, y esto resulta en una disminución del eflujo simpático del sistema nervioso central y en una reducción de la presión arterial. Estas sustancias, muchas de las cuales ejercen efectos indeseados sintomáticos y fisiopatológicos marcados, no han sido en general estudiadas con criterios modernos y no se conoce si su efecto antihipertensivo se acompaña de reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Las sustancias de síntesis más recientes (moxonidina y rilmenidina) tienen acción predominante sobre los receptores imidazolínicos, y por ende son mejor toleradas que las sustancias clásicas (p. ej., metildopa, clonidina). Es indudable la utilidad de estas sustancias en casos en los que conviene reducir la actividad simpática total, más que bloquear receptores adrenérgicos determinados. La metildopa tiene una posición especial en el tratamiento de cierta forma de hipertensión del embarazo (23).

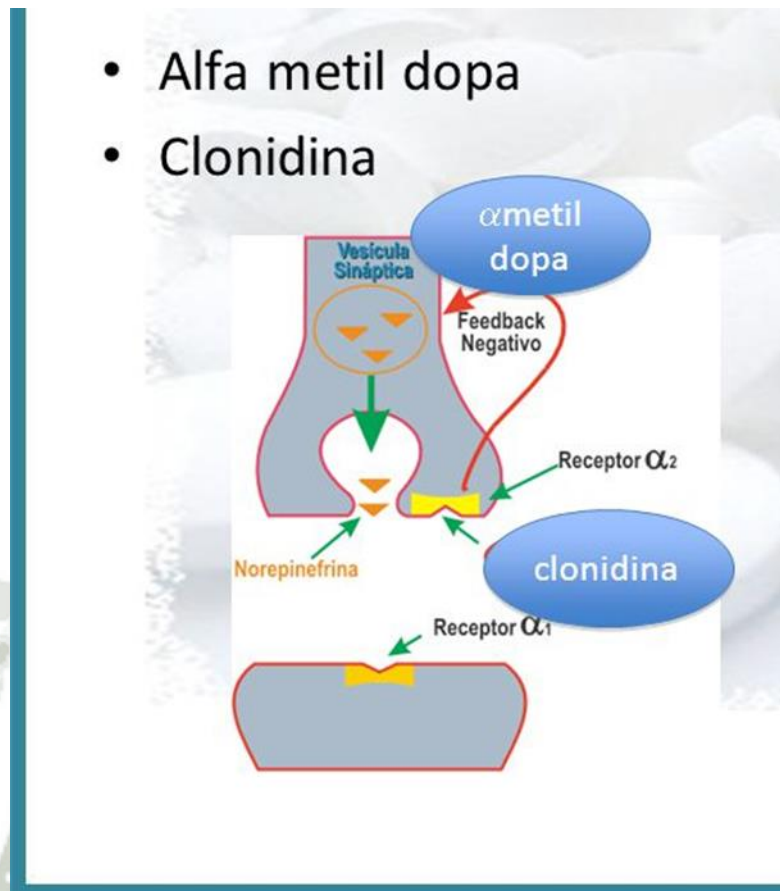


Figura 3. Mecanismo de acción de los fármacos de acción central. Copyright 2011
Arnal D. anestesiario.org

3.2.5. Bloqueadores de neuronas adrenérgicas.

Tienen diferentes mecanismos de acción entre ellos:

3.2.5.1. Fármacos que inhiben la síntesis de noradrenalina

Son drogas que inhiben la síntesis de noradrenalina dentro de las neuronas adrenérgicas como:

a) **Alfametil tirosina** (Metitirosina): Es un inhibidor competitivo de la tirosinhidrolasa, enzima que cataliza la síntesis de la dihidroxifenildopamina (DOPA) provocando una reducción de la síntesis de dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central y la periferia.

b) Inhibidores de la MAO: Estas drogas inhiben la desaminación oxidativa de la norepinefrina, pero por su efecto tóxico y peligrosas interacciones tiene muy poco empleo en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero es muy utilizado como agente antidepresivo(23).

3.2.5.2. Drogas que alteran el almacenamiento intravesicular de noradrenalina:

a) Reserpina: El efecto de la administración de reserpina es una disminución lenta de la presión arterial, asociada con a bradicardia y con un menor gasto cardiaco. La reserpina actúa centralmente, produciendo un estado de indiferencia a los estímulos ambientales. Se presenta en forma de tabletas de 0.1 a 1 mg y la dosis varía entre 0.1 a 1 mg por día, pudiendo necesitarse hasta tres semanas para lograr su efecto antihipertensivo (23).

3.2.5.3. Bloqueadores de la liberación de noradrenalina:

a) Guanetidina: La guanetidina posee actividad anestésica local y su administración disminuye notablemente la concentración de norepinefrina en los tejidos.

b) Guanadrel: Las propiedades del guanadrel son muy semejantes a las de la guanetidina, su acción es la de bloquear la liberación de epinefrina. Se absorbe rápidamente por vía oral, su vida media es de 10 horas y su efecto antihipertensivo máximo se alcanza en 4 a 6 horas, no penetra la barrera hematoencefálica (23) (01).

TABLA 5.
CLASIFICACIÓN DE ANTIHIPERTENSORES POR SU PRINCIPAL SITIO DE ACCIÓN.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	DIHIDROPIRIDINAS	<ul style="list-style-type: none"> • Nicardipino • Nifedipino • Amlodipino • Felodipino
	NO DIHIDROPIRIDINAS	<ul style="list-style-type: none"> • Verapamilo • Diltiazem
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA	<ul style="list-style-type: none"> • Captoprilo • Enlapril • Lisinoprilo • Ramiprilo • Benazeprilo • Fosinoprilo • Perindoprilo • Trandolaprilo 	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	<ul style="list-style-type: none"> • Losartan • Candesartan • Ibesartan • Valsartan • Temisartan • Eprosartan 	
VASODILATADORES	ARTERIALES	<ul style="list-style-type: none"> • Hidralazina • Minoxidilo • Diazoxido • Fenoldopam
	ARTERIALES Y VENOSOS	<ul style="list-style-type: none"> • Nitroprusiato

Fuente: Elaboración propia

3.3. Bloqueantes de los canales de calcio.

Los bloqueantes de los canales de calcio (BCCs), o antagonistas del calcio, constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos cuyos principales efectos farmacológicos y terapéuticos resultan de la inhibición selectiva de los canales lentos de calcio de las células cardíacas y de la musculatura lisa vascular. El primer BCC ampliamente utilizado en la clínica fue el verapamilo, introducido en Europa en 1963 para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica. El desarrollo subsiguiente de nuevas moléculas con características estructurales, farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas, asociado a una intensa investigación clínica amplió considerablemente el uso terapéutico de los BCCs (26).

3.3.1. Mecanismo de acción.

Los canales de calcio de la membrana celular pueden ser divididos, en lo que respecta al mecanismo que los activa, en canales dependientes del voltaje (activados por la despolarización celular) y canales operados por receptores (activados por agonistas específicos, tales como la noradrenalina, la angiotensina, la serotonina, etc.). Los principales efectos farmacológicos de los BCCs en el hombre resultan del bloqueo de los canales dependientes del voltaje. Estos canales se subdividen en tres tipos (L, T y N), con características electrofisiológicas y farmacológicas diferentes. Las células cardíacas y de la musculatura lisa vascular poseen canales de los tipos L- (lentos) y T (transitorios o rápidos); los canales del tipo N se encuentran en las células nerviosas (01).

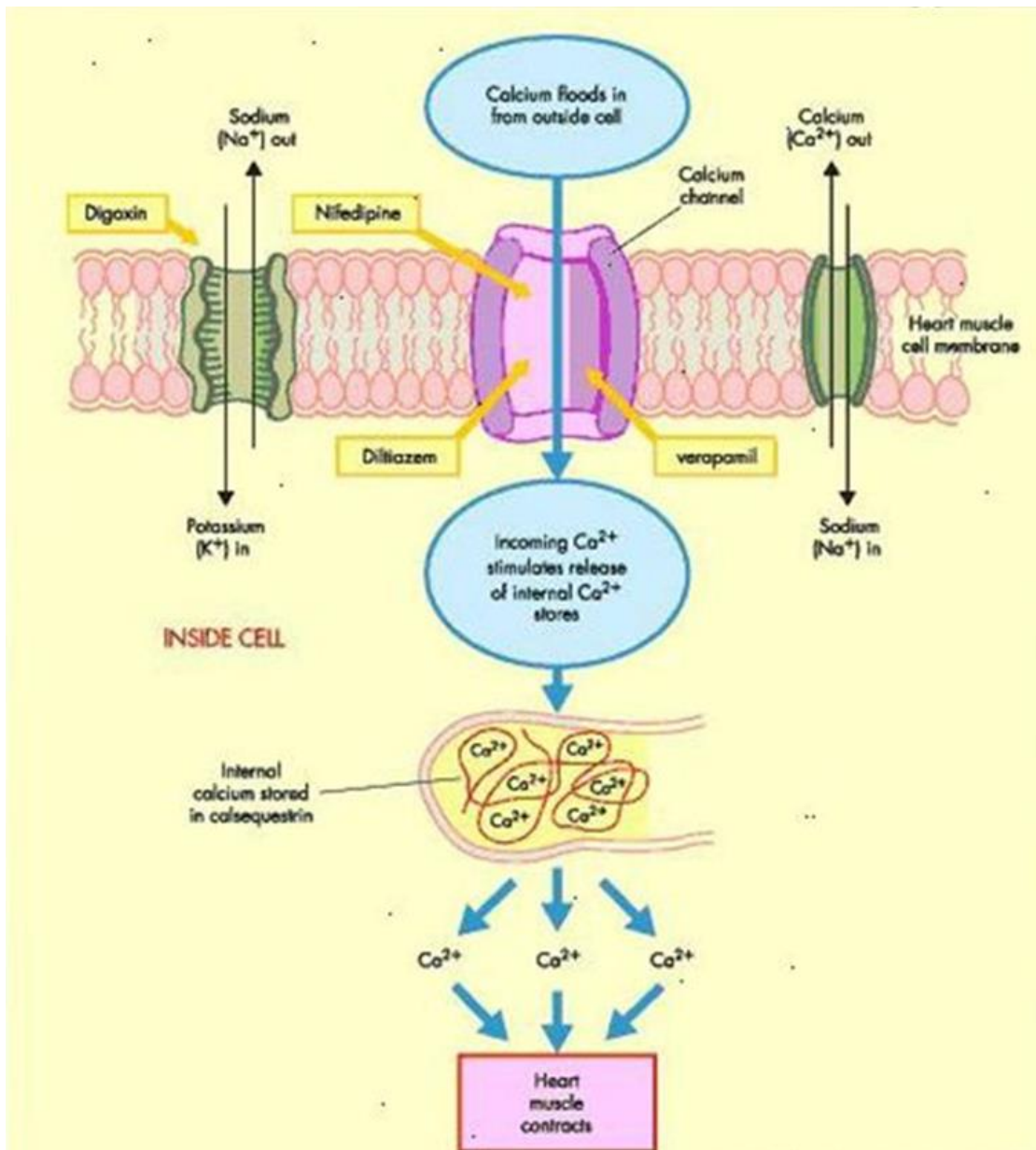


Figura 4. Mecanismo de acción de los bloqueantes de canales de calcio. Copyright 2010 por ABPI

3.3.2. Farmacodinamia :

3.3.2.1. Efectos cardiovasculares

Las principales acciones farmacológicas de los BCCs sobre los vasos y el corazón son: 1) dilatación arteriolar, 2) acción inotrópica negativa; 3) depresión del automatismo sinusal y de la conducción auriculoventricular (AV); 4) dilatación arterial. La intensidad de estas acciones cardiovasculares directas varía con los

diversos BCCs y con las dosis empleadas. In vivo estas acciones directas son modificadas por la actuación de mecanismos homeostáticos, principalmente por la activación refleja del sistema nervioso simpático (01).

3.3.2.2. Efectos vasculares

La intensidad del efecto vasodilatador de los BCCs depende del medicamento utilizado y varía en función del territorio vascular. En general, los vasos de resistencia son más sensibles a los BCCs que los vasos de capacitancia; o sea, los BCCs son vasodilatadores, predominantemente arteriolares. Por tanto, el retorno venoso y la precarga son poco afectados por los BCCs, pero hay una importante reducción de la resistencia vascular periférica, de la poscarga cardíaca y de la presión arterial sistémica. En las dosis terapéuticas usuales, el nifedipino produce una dilatación arterial más intensa que el verapamilo o el diltiazem (26).

3.3.2.3. Otros efectos

Los BCCs relajan la musculatura lisa no vascular de una manera mucho menos pronunciada que la relajación que inducen en los lechos vasculares. Los BCCs principalmente el verapamilo, tienen un efecto inhibitor de la agregación plaquetaria y pueden potenciar la acción antiagregante de la aspirina y del dipiridamol. El nifedipino es natriurético, lo que puede contribuir a su acción antihipertensora.

Además de su interacción de alta afinidad con los receptores específicos de los canales L de calcio, los BCCs forman uniones de baja afinidad con otras estructuras, tales como los canales de sodio (verapamilo), los receptores α adrenérgicos, serotoninérgicos, opiáceos y colinérgicos (verapamilo y diltiazem), los receptores benzodiazepínicos periféricos (dihidropiridinas), la glicoproteína P de la membrana celular y, también, con sitios receptores de la membrana mitocondrial. Con las dosis clínicas habituales, la interacción de los BCCs con esas estructuras poco o nada contribuye a la producción de efectos específicos. Sin embargo, podría existir un potencial terapéutico para algunas de esas interacciones de baja afinidad, especialmente en el caso de la glicoproteína P, responsable de la resistencia a determinados fármacos anticancerígenos (26).

3.3.2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de los BCCs prototipo es relativamente simple. Los datos farmacocinéticos de mayor interés clínico se comentan a continuación.

3.3.2.5. Absorción, biodisponibilidad y distribución

La administración oral de verapamilo, diltiazem y nifedipino determina una amplia absorción de estos compuestos, especialmente a través del intestino delgado, y los efectos farmacológicos pueden ser observados transcurridos 30 a 60 minutos después de la ingestión. La absorción del nifedipino es más rápida y más completa cuando se utiliza la forma líquida (cápsulas). Estas cápsulas pueden ser ingeridas o mordidas y su contenido líquido deglutido (26).

Esta última forma de administración permite la obtención de niveles plasmáticos de nifedipino más elevados e inmediatos que los obtenidos por absorción sublingual. La presentación en la forma retardada disminuye la tasa de absorción gastroentérica del nifedipino y aumenta la duración de sus efectos. El verapamilo sufre una extensa metabolización debido al efecto del primer paso, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente un 20%. El diltiazem y, en menor grado, el nifedipino también son significativamente metabolizados antes de entrar en la circulación sistémica, a pesar de que su biodisponibilidad oral es mayor que la del verapamilo. Estos tres BCCs se unen en gran porcentaje (80-95 %) a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, y se distribuyen ampliamente en los tejidos, atravesando incluso la barrera hematoencefálica y la placenta (26).

3.3.2.6. Metabolismo, excreción y semivida

Los BCCs son biotransformados en el hígado. El nifedipino es totalmente inactivado por deshidrogenación. La principal vía catabólica del verapamilo es la N-desalcoilación formándose un metabolito activo, el norverapamil (5 veces menos potente). El diltiazem es biotransformado (65 %) en desacetildiltiazem, que retiene 50 % de la actividad farmacológica original y cuya vida media es más prolongada. La depuración hepática del diltiazem y del verapamilo disminuye con el uso repetido de estos BCCs, probablemente debido a la saturación de los respectivos sistemas de metabolización. Esto determina un aumento de la semivida de eliminación, así como

de la biodisponibilidad oral de esos dos BCCs durante el tratamiento crónico. El verapamilo, el nifedipino y sus respectivos metabolitos son eliminados por la vía urinaria, en tanto que el diltiazem y el desacetildiltiazem son excretados principalmente en las heces (26).

3.3.3. Efectos adversos y contraindicaciones.

La vasodilatación excesiva es la causa principal de los efectos adversos del nifedipino: enrojecimiento cutáneo, cefaleas, mareos, hipotensión postural, edema periférico (sobre todo pretibial) y congestión nasal. Estos efectos son, en general, benignos y tienden a disminuir de intensidad, o incluso desaparecer, con el uso continuo o el reajuste de la dosis (26).

3.3.4. Dihidropiridinas.

Dihidropiridinas bloqueadores de los canales de calcio se utilizan a menudo para reducir la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, pero no se utilizan para tratar la angina de pecho debido a la vasodilatación e hipotensión pueden conducir a taquicardia refleja. Dihidropiridinas bloqueadores de canales de calcio pueden empeorar la proteinuria en pacientes con nefropatía. Esta clase BCCs. es fácilmente identificado por el sufijo "-dipine" (26).

3.3.5. No dihidropiridinas.

Llamados fenilalquilamina bloqueadores de los canales de calcio son relativamente selectivos de miocardio, reducir la demanda de oxígeno del miocardio y revertir el vasoespasmo coronario, ya menudo se utilizan para tratar la angina de pecho. Tienen efectos vasodilatadores mínimos en comparación con dihidropiridinas y por lo tanto causan menos taquicardia refleja, por lo que es atractivo para el tratamiento de la angina de pecho, donde taquicardia puede ser el factor que más contribuye a la necesidad de oxígeno del corazón. Por lo tanto, como la vasodilatación es mínima con las fenilalquilaminas, el principal mecanismo de acción está causando inotropismo negativo (26).

3.4. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El sistema renina-angiotensina constituye parte de los mecanismos homeostáticos que controlan la presión sanguínea y la composición electrolítica de los líquidos

orgánicos. Así, una estimulación de este sistema produce un incremento en el volumen plasmático y una excesiva retención de sodio. A partir de estas observaciones se intuyó que los fármacos que son capaces de inhibir el sistema reninaangiotensina son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial. Las posibilidades terapéuticas de contrarrestar este sistema fueron diversas:

- Inhibiendo la síntesis de renina (pepstatina).
- Inhibiendo la liberación de renina (β -bloqueantes, clonidina).
- Antagonizando la Angiotensina II (saralasin).

Pero Sobre todo fue especialmente útil el estudio de aquellos fármacos que impedían la transformación de Angiotensina I (Ag I) a Angiotensina II (Ag. II), llevado a cabo por la enzima convertidora de la angiotensina (peptidil-dipeptidasa) que genéricamente se denominaron como fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la Ag (IECA), y que en último término fueron los que demostraron una mayor eficacia en el bloqueo de este sistema. La primera sustancia que mostró capacidad de inhibir esta enzima fue el teprótido, obtenido a partir del veneno de la víbora (*Brothoposjararaca*) pero era inactivo por vía oral. Posteriormente, Ondetti y cols en 1971, sintetizaron el primer IECA activo por vía oral: el captoprilo; a partir de ese momento han sido muchos los fármacos que han sido sintetizados con similares efectos farmacológicos: enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, alaceprilo, etc. Los resultados obtenidos con el empleo de este grupo farmacológico han hecho que sean considerados como de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial. Igualmente se ha demostrado su eficacia en la insuficiencia cardíaca congestiva con ciertas ventajas frente al uso de vasodilatadores: aumento significativo del gasto cardíaco, reducción de la presión sanguínea y la resistencia vascular periférica y pulmonar, mejorando la función ventricular izquierda, sin apenas modificación en la frecuencia cardíaca y minimizando la retención hidrosalina (23).

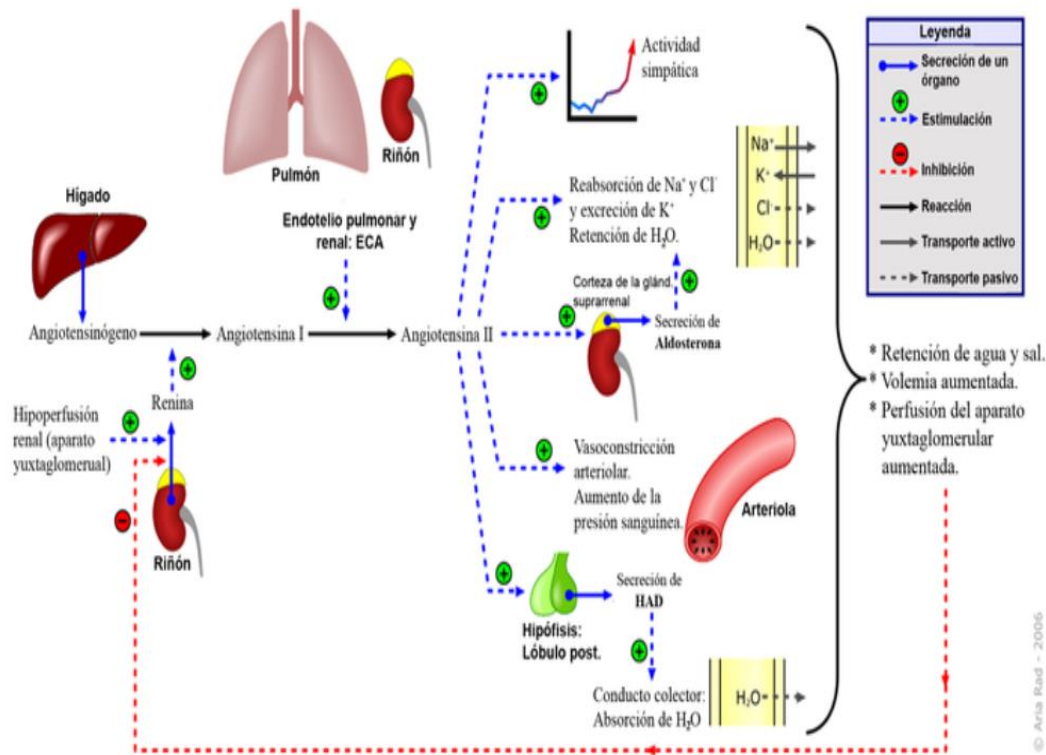


Figura 5. Mecanismo de acción de la enzima convertidora de angiotensina.
Copyright 2006 por Aria Rad

3.5. Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Los antagonistas de la angiotensina II, un nuevo grupo de medicamentos, bloquean de manera selectiva los receptores AT; esto ocasiona vasodilatación, aumento de la renina y de la angiotensina II, reducción de la resistencia periférica, de los niveles de aldosterona y de la presión arterial, sin modificar la frecuencia cardíaca. Todos ellos actúan de manera similar y comparten las mismas acciones farmacológicas, excepto por un ligero efecto uricosúrico del losartán, prototipo de estos compuestos. Son antihipertensivos tan eficaces como los demás medicamentos empleados para tratar la presión arterial elevada, con la ventaja de ser muy tolerados. Parecen regresar la hipertrofia ventricular izquierda y ser, al menos tan eficaces como los inhibidores de la ECA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. El costo de estos fármacos es elevado. Se ha demostrado que la alteración del sistema renina angiotensina constituye una causa de hipertensión arterial.¹ Esto ha generado el interés de inhibir el sistema a varios niveles que van desde la síntesis de renina hasta la unión de la angiotensina II con su receptor (33).

3.5.1. Mecanismo de acción

La angiotensina II interactúa con 2 receptores: el AT1 y el AT2. El primero es más numeroso en el adulto, se encuentra en el músculo liso arterial, en el cerebro, los riñones y los pulmones; causa vasoconstricción, aumento de la secreción de aldosterona y promueve el crecimiento del músculo liso arterial. La interacción de la angiotensina con los receptores AT1 en el sistema nervioso central causa un aumento de la sed, del apetito al sodio y de la liberación de vasopresina. El losartán inyectado directamente en el cerebro inhibe estos efectos. Los A-Ang II interactúan selectivamente con el receptor AT1.

El receptor AT2 se encuentra en el tejido fetal y en menor escala en el cerebro, las glándulas suprarrenales, el ovario y el útero. Se piensa que inhibe el crecimiento y que puede ser parte del proceso de apoptosis o muerte celular programada, lo que tal vez explique por qué se encuentra abundantemente en el tejido fetal antes del parto (33).

3.5.2. Farmacocinética y farmacodinámica

Todos los A-Ang II actúan bloqueando selectivamente y de manera competitiva o reversible al receptor AT1. El losartán se distingue de los demás A-Ang II por un discreto efecto unicosúrico.

Los A-Ang II causan una elevación de los niveles de renina plasmática, de la propia angiotensina II y disminuyen la liberación de aldosterona. Por su acción antagonista de la angiotensina II en el sistema central, inhiben la liberación de vasopresina y disminuyen el tono simpático. Estas acciones se unen para dar como resultado vasodilatación y disminución de la presión arterial sin que ocurra un aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque los A-Ang II no interactúan con este receptor, su acción antiproliferativa sin oposición, puede ser la causa de la reducción o regresión de la hipertrofia ventricular y del músculo liso arterial, si es que ésta ocurre verdaderamente. La dosis efectiva de los A-Ang II varía poco y la duración de todos ellos, o de sus metabolitos activos oscila entre 12 y 24 h, por lo que pueden administrarse una sola vez al día.

El losartán es igualmente efectivo a 50, 100 y 200 mg diarios, por lo que no es conveniente incrementar la dosis más allá de 50 mg al día (33).

3.6. Vasodilatadores.

Bajo esta denominación se agrupan fármacos vasodilatadores que actúan directamente sobre las células del músculo liso vascular, sin interferir mecanismos relacionados con el sistema simpático o el sistema renina-angiotensina. Su uso clínico ha quedado limitado, para la mayoría de ellos, a situaciones muy concretas (23).

3.6.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas comunes

El mecanismo de acción de estos fármacos en el sistema vascular no se conoce plenamente, si bien está descartado que esté mediado a través del sistema adrenérgico ya que la acción vasodilatadora no es bloqueada por agentes simpaticolíticos. En el caso de la Hidralacina se han propuesto varias hipótesis. Se sabe que el fármaco *in vitro* se transforma en óxido nítrico y recientemente se ha identificado a este radical con el conocido «factor relajante dependiente del endotelio» (EDRF) (23). Por tanto, el mecanismo de este fármaco sería idéntico al EDRF con la correspondiente relajación del músculo liso vascular (23). De igual forma actúan los nitratos orgánicos y el nitroprusiato sódico.

En el caso del minoxidil y el diazóxido se cree que puedan incrementar la permeabilidad de iones potasio en el músculo liso vascular con la consiguiente hiperpolarización de la membrana celular.

Las acciones farmacológicas a nivel cardiovascular se centran en un efecto vasodilatador por disminución de las resistencias periféricas, con lo cual desciende tanto la presión sistólica como la diastólica. Esta vasodilatación predomina en cerebro, coronarias, riñón y territorio esplácnico. Este hecho activa el sistema nervioso simpático que tiende a contrarrestar este efecto con lo cual aparece aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, a excepción del nitroprusiato que actúa a nivel del territorio venoso reduciendo pre y post-carga sin alterar el gasto cardíaco.

La actividad plasmática de la renina se incrementa así como el volumen plasmático, con la consiguiente retención de líquidos. Esto obliga a la asociación de un diurético y un betabloqueante para obtener una respuesta eficaz con estos agentes (23).

4. INSUFICIENCIA RENAL

Es un trastorno parcial o completo de la función renal. Existe incapacidad para excretar los productos metabólicos residuales y el agua y, asimismo, aparece un trastorno funcional de todos los órganos y sistemas del organismo. La insuficiencia renal puede ser aguda o crónica (28) (29).

4.1. Insuficiencia renal aguda.

Es un síndrome clínico de inicio rápido, apareciendo aproximadamente en horas o días y caracterizado por una pérdida rápida de la función renal con aparición de una progresiva azoemia (acumulación de productos residuales nitrogenados) y aumento de los valores séricos de creatinina. La uremia es el proceso en que la función renal disminuye hasta un punto en que aparecen síntomas en múltiples sistemas del organismo. La IRA se asocia a menudo con la oliguria (disminución de la diuresis hasta menos de 400 ml/día). Esta enfermedad es reversible, pero presenta una tasa de mortalidad del 50 % (37).

4.1.1. Etiología

Las causas de la IRA son múltiples y complejas. Puede aparecer tras episodios de hipovolemia, hipotensión grave y prolongada o tras la exposición a un agente nefrotóxico. Las dos causas más comunes de la IRA son la isquemia renal prolongada y las lesiones nefrotóxicas que producen oliguria. La causa que más incidencia de casos provoca es la isquemia renal, que al disminuir la perfusión renal no llega ni oxígeno ni nutrientes para el metabolismo celular, lo que puede provocar necrosis renal. También puede deberse a otros cuadros clínicos como los traumatismos, la sepsis, la administración de sangre de diferente grupo y las lesiones musculares graves.

Según la causa, se distinguen 3 tipos de IRA:

4.1.1.1. IRA prerrenal

No hay lesiones morfológicas en el parénquima renal. Es debida a una reducción del flujo sanguíneo renal, la perfusión y filtración glomerulares. La hipovolemia, la disminución del gasto cardíaco o de la resistencia vascular sistémica y la obstrucción

vascular son trastornos que pueden causar reducción del volumen sanguíneo circulante efectivo. Si se corrige la causa, como hemorragia o deshidratación y se restablece la volemia, la función renal mejora(37).

4.1.1.2. IRA intrarrenal

Incluye trastornos que causan lesiones directas de los glomérulos y túbulos renales con la consiguiente disfunción de las nefronas. De modo general, la IRA intrarrenal se debe a isquemia prolongada, nefrotoxinas (pueden provocar obstrucción de estructuras intrarrenales por cristalización o por lesión de las células epiteliales de los túbulos), reacciones transfusionales graves, medicamentos como los AINE's, glomerulonefritis, liberación de hemoglobina por hematíes hemolizados y liberación de mioglobina por células musculares necróticas. Estas dos últimas bloquean los túbulos y producen vasoconstricción renal. La IRA intrarrenal también se da en grandes quemados(37).

4.1.1.3. IRA postrenal

Es la obstrucción mecánica del tracto urinario de salida. A medida que se obstruye el flujo de orina, ésta refluye hacia la pelvis y altera la función renal. Las causas más frecuentes son la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata, los cálculos urinarios, los traumatismos y los tumores extrarrenales. Si se elimina el obstáculo evoluciona favorablemente.(37)

4.1.2. Fisiopatología

Cuando disminuye el flujo sanguíneo renal, también lo hace la fuerza motriz básica de la filtración. Además, los riñones dejan de recibir oxígeno y otros nutrientes vitales para el metabolismo celular. Como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular, se acumulan los productos residuales del organismo y por ello, el paciente experimentará un incremento de los niveles séricos de creatinina y BUN (nitrógeno ureico en sangre), lo que recibe el nombre de azoemia. Para evitar la hipoperfusión renal los riñones requieren una presión arterial media de al menos 60-70 mmHg, en caso de no alcanzar esta presión arterial los riñones ponen en marcha dos importantes respuestas de adaptación:

4.1.2.1. La autorregulación

Mantiene la presión hidrostática glomerular por medio de la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente consiguiendo incrementar el flujo sanguíneo en el lecho capilar glomerular y retrasar la salida de la sangre del mismo, consiguiendo un aumento de la presión y de la velocidad de filtración glomerular (37).

4.1.2.2. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Este sistema estimula la vasoconstricción periférica, que incrementa a su vez la presión de perfusión, estimulando la secreción de aldosterona que da lugar a la reabsorción de sodio y agua y secreción de potasio. La reabsorción de sodio y agua aumenta el volumen intravascular total mejorando la perfusión de los riñones. La reabsorción de sodio da lugar a un aumento de la osmolaridad del plasma, que a su vez estimula la liberación de la hormona antidiurética (ADH), la cual favorece la reabsorción de agua a nivel de los túbulos distales (29).

4.1.3. Evolución de la IRA.

La evolución de la IRA se divide en cuatro fases:

4.1.3.1. Fase inicial de agresión o lesión

Esta fase tiene importancia, ya que si se actúa inmediatamente es posible resolver o prevenir la disfunción renal posterior. Esta fase puede durar desde horas a días. En esta fase aparecen los síntomas urémicos.

4.1.3.2. Fase oligúrica

La oliguria es el primer síntoma que aparece en esta enfermedad, pudiendo durar de 8 a 14 días. En esta fase el gasto urinario se ve disminuido notablemente (por debajo de 400 ml/día).

4.1.3.3. Fase diurética

Suele durar unos 10 días y señala la recuperación de las nefronas y de la capacidad para excretar la orina. Por lo general, la diuresis comienza antes de que las nefronas

se hayan recuperado por completo, por lo que se sigue manteniendo la azoemia.

4.1.3.4. Fase de recuperación

Representa la mejora de la función renal y puede prolongarse hasta 6 meses. Lo último que se recupera es la capacidad para concentrar la orina. (37).

4.1.4. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones de la IRA, pueden no aparecer hasta una semana después de la lesión inicial. Cuando aparecen lo hacen de manera brusca. La IRA evoluciona a través de cuatro fases, si el paciente no se recupera aparece una enfermedad renal crónica. Manifestaciones de la IRA según las cuatro fases de la enfermedad(37).

4.1.4.1. Fase inicial

Es el momento de la agresión hasta la aparición de signos y síntomas, pudiendo durar horas o días.

4.1.4.2. Fase oligúrica

La manifestación más común de la IRA es la oliguria (menos de 400 ml de orina en 24 horas) debido a la disminución de la velocidad de filtración glomerular.

Hay una retención de líquidos, debido a la disminución de la diuresis, que ocasiona una distensión de las venas cervicales y pulso saltón, presentando a veces el paciente edema e hipertensión, y con el tiempo edema pulmonar, derrame pleural y derrame pericárdico.

Como el hígado en estos pacientes no puede sintetizar amoníaco ni eliminar los productos metabólicos ácidos, se produce una acidosis metabólica. Para eliminar el exceso de ácidos en forma de CO₂ el paciente realiza respiraciones de Kussmaul (rápidas y profundas), si no se inicia el tratamiento aparece letargia y estupor (37).

Los túbulos lesionados no pueden retener el sodio, aumentando su excreción por la orina, presentando unos valores séricos inferiores. La hiponatremia y el exceso de agua pueden ocasionar un edema cerebral, cefaleas, alteraciones neurológicas como cefaleas y convulsiones.

El aumento de los valores séricos del potasio, es debido a la incapacidad del riñón de excretarlo. Esto puede ocasionar arritmias cardíacas, debiéndose iniciar un tratamiento inmediato. Aparece un bajo valor sérico del calcio, hipocalcemia, debido a la disminución de la absorción del calcio en el tracto gastrointestinal, necesitando de vitamina D; y una hiperfosfatemia debida a la reducción de la excreción del fosfato.

Los riñones no pueden excretar urea y creatinina, por lo que los valores de estos aumentan. El aumento de la creatinina y el BUN puede no ser oligúrica y conservar la diuresis, hay menos problemas al no presentar hiperhidratación pero se mantiene la retención de productos nitrogenados y los trastornos electrolíticos(37). A medida que se acumulan los productos residuales nitrogenados en el cerebro y tejidos nerviosos, pueden aparecer síntomas leves como: fatiga, dificultad para concentrarse incluso llegar a convulsiones, estupor y coma.(37)

4.1.4.3. Fase diurética

Empieza con un aumento gradual de la diuresis diaria, aunque la nefrona no es del todo funcional. Los riñones no recuperan la capacidad de concentrar la orina. Debido a la pérdida excesiva de líquidos se puede observar hipovolemia e hipotensión, con posible aparición de hiponatremia, hipopotasemia y deshidratación.

Al final de esta fase se mantiene el desequilibrio y valores anormales, comenzando a normalizarse los valores del equilibrio ácido-base, los valores electrolitos y productos residuales: BUN y creatinina (37).

4.1.4.4. Fase de recuperación

Empieza cuando aumenta la velocidad de filtración glomerular. La función renal puede tardar hasta 12 meses en estabilizarse.

4.1.5. Acciones terapéuticas

En el tratamiento los objetivos primarios son: eliminar la causa desencadenante, mantener el equilibrio hidroelectrolítico y evitar las complicaciones, hasta que los riñones puedan recuperar su función. Para ello se debe realizar las siguientes acciones.

4.1.5.1. Tratamiento de la causa precipitante

Consiste en reponer la volemia mediante la administración intravenosa de líquidos o fármacos. En el caso de la que la causa fuera cualquier anomalía que disminuyera el gasto cardiaco el tratamiento debe ir dirigido a mejorar la función cardiaca. También se puede administrar un diurético (manitol) para incrementar el volumen intravascular y mejorar la perfusión renal. La insuficiencia postrenal se trata aliviando la obstrucción.

4.1.5.2. Control del equilibrio hídrico

El tratamiento se basa en el control de constantes, peso y registro de entradas y salidas de líquido.

Durante la fase oligúrica, se ha de restringir la ingesta de líquidos, pero también se ha de reemplazar las pérdidas del día anterior para evitar la deshidratación. Para el cálculo de la restricción, la norma general es administrar líquidos a un ritmo de 400-500ml/día, (corresponde a las pérdidas insensibles como la respiración, sudor) y a esa cantidad se le suma las pérdidas ocurridas durante las 24 horas anteriores (orina, vómitos, sangre, diarrea).

Durante la fase diurética, puede producirse la deshidratación debido a las grandes cantidades de orina excretada. Por esta razón es muy importante la reposición de líquidos (37).

4.1.5.3. Terapia nutricional

Fase oligúrica: Consiste en las restricciones alimentarias necesarias para impedir la azoemia y los trastornos hidroelectrolíticos, pero aportando las calorías suficientes para prevenir el catabolismo de las proteínas del organismo, proceso que causaría el aumento de los valores de urea, fosfato y potasio. Para ello es necesario:

- Una dieta baja en proteínas, pero rica en grasas y carbohidratos.
- Restricción de alimentos ricos en sodio para evitar la sed y prevenir el edema, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca congestiva.
- Restricción de alimentos ricos en potasio y fosforo para prevenir complicaciones.
 - Administración de suplementos calóricos, o aminoácidos esenciales.

Fase diurética: incrementar la ingesta de alimentos ricos en potasio y sodio. Después de la fase de diuresis el individuo recibe una dieta con abundantes proteínas y calorías y se le anima a reanudar poco a poco sus actividades (37).

4.1.5.4. Otros tratamientos:

- Diálisis: en la fase oligúrica se realiza para prevenir complicaciones, además de permitir el consumo liberal de líquidos, sodio y proteínas. También se utiliza en casos de urgencia, cuando los niveles de electrolitos o BUN están muy elevados y son un riesgo para el individuo. Durante la fase diurética la diálisis puede seguir siendo útil para eliminar las toxinas urémicas y mantener un equilibrio hídrico óptimo.
- Disminución de dosis de medicamentos que se excretan por vía renal.
- Evitar infecciones secundarias: utilizar medidas de asepsia, evitar sondas fijas de Foley, controlar los signos de infección, administración de antibióticos como método preventivo y fisioterapia preventiva (36).

4.2. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Consiste en una destrucción progresiva e irreversible de las nefronas de ambos riñones. Los estadios se definen según el grado de función renal, existiendo hasta cinco estadios. Cuando la velocidad de filtración glomerular es inferior a 15 ml/min, ocurre su último estadio que se trata de la enfermedad renal en estadio terminal (ERET); en esta fase el tratamiento renal es sustitutivo, necesitándose diálisis o trasplante para la supervivencia del paciente. Una persona puede sobrevivir sin necesidad de diálisis incluso tras haber perdido más del 90% de las nefronas. Debido a la falta de alteraciones notables el sujeto puede atravesar diversos estadios de la IRC sin saberlo(29).

4.2.1. Etiología.

De las muchas causas de la IRC, las más comunes son la diabetes mellitus, la hipertensión y la enfermedad de los riñones pilocústicos. Independientemente de la causa, la presentación de la enfermedad es similar, especialmente a medida que el sujeto se aproxima al desarrollo de la IRA.

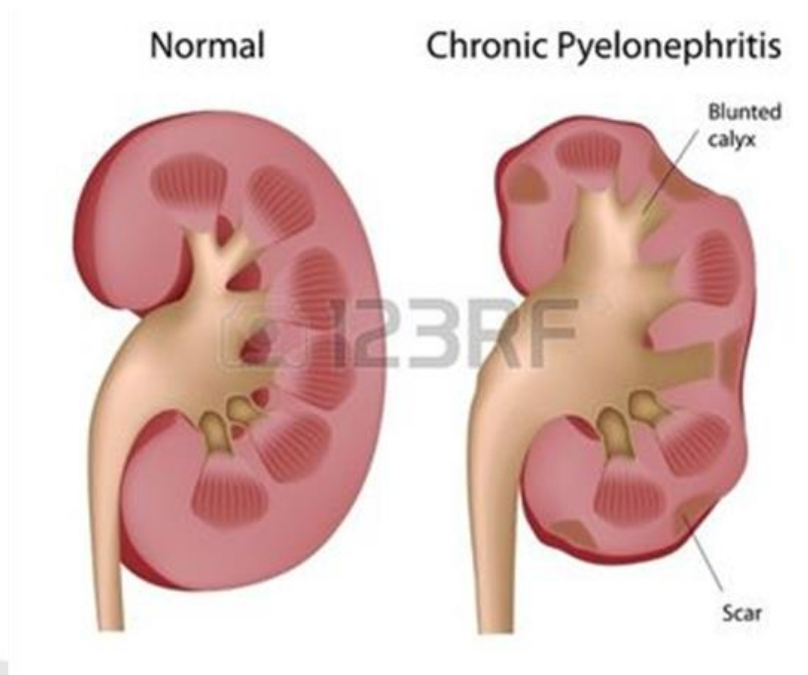


Figura 6. Insuficiencia renal crónica. Copyright 2010 por 123RF usuario Alila

4.2.2. Fisiopatología.

Como consecuencia de la destrucción progresiva de las nefronas, las que permanecen intactas empiezan a trabajar al máximo para adaptarse al aumento de las necesidades de filtración de solutos y de esta manera, suplir la función de las nefronas destruidas. Esta respuesta de adaptación provocará que dichas células se hipertrofien, lo que conlleva una pérdida de la capacidad de las mismas para concentrar la orina de forma adecuada. Uno de los primeros signos de la IRC es la isotenuriapoliuria, con excreción de orina que es casi isotónica con el plasma. Más adelante, los túbulos empiezan a perder su capacidad para reabsorber electrolitos, seguidamente, como el organismo no puede librarse de los productos residuales a través de los riñones, aparece la uremia clínica y, finalmente, los desequilibrios hidroelectrolíticos del organismo empiezan a afectar a otros sistemas corporales. El conjunto de las manifestaciones de la IRC se incluye en el término uremia(29).

4.2.3. Manifestaciones clínicas.

Aparecen debido a las sustancias retenidas como urea, creatinina, fenoles, hormonas, electrolitos, agua y muchas otras. La uremia es el síndrome que comprende todos los

síntomas y signos observados en los distintos órganos y sistemas del organismo. Son muy variados dependiendo de la persona y la causa de la enfermedad renal.

Los primeros síntomas aparecen debido a la disminución en un 25-30% del filtrado glomerular, lo que produce un aumento de la urea y la creatinina en el plasma. Encontramos síntomas en los siguientes sistemas:

4.2.3.1. Sistema urinario

En la primera etapa de la enfermedad se produce poliuria, debido a la incapacidad de los riñones de concentrar la orina. Sobretodo ocurre durante la noche por lo que el paciente se debe levantar varias veces. A medida que la enfermedad empeora aparece oliguria y al final anuria. También puede haber proteinuria, cilindruria, piuria y hematuria (29).

4.2.3.2. Alteraciones digestivas

Debido a que se disminuye la velocidad de filtración glomerular, aumenta el BUN y los valores séricos de creatinina. Esto produce una presencia de productos residuales en el SNC y en tracto gastrointestinal que produce inflamación, por lo que el paciente presenta: náuseas, vómitos, letargia, fatiga, estomatitis, gingivitis, hemorragias gastrointestinales, trastorno de la capacidad para pensar y cefalea. Un elemento característico de niveles de urea elevados es la sensación de un sabor desagradable en la boca y una halitosis característica (factor ureico) (29).

4.2.3.3. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-básico

Hiperpotasemia, debida a la disminución de la excreción renal de potasio, pudiendo aparecer arritmias cardiacas de evolución incluso letal.

El trastorno de la excreción del sodio, hace que se retenga tanto sodio como agua, dando lugar a una hiponatremia dilucional, pudiendo aparecer edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva. Debido a un trastorno en la capacidad renal de excretar la carga ácida, y también debido al trastorno de la reabsorción y regeneración del bicarbonato, se produce una acidosis metabólica, aunque el bicarbonato plasmático suele disminuir para alcanzar una concentración que

devuelva el equilibrio. También se producen alteración en el calcio, fosfato y magnesio. (29)

4.2.3.4. Alteraciones hematológicas

La disminución de la producción renal de eritropoyetina que ocasiona una reducción de hematíes en la médula ósea, eritropoyesis, da lugar a anemia. También existe mayor riesgo de sufrir hemorragia causada por trastornos de la agregación plaquetaria y liberación del factor plaquetario. En estos pacientes hay alteraciones en el sistema de coagulación con aumento de las concentraciones de factor VIII y de fibrinógeno.

Pueden aparecer infecciones, causadas por trastornos de la función plaquetaria y alteraciones funcionales de los leucocitos.

En el sistema cardiovascular, como ya hemos comentado anteriormente, se puede producir: hipertensión arterial, arritmia e insuficiencia cardíaca congestiva que puede causar edema agudo de pulmón.

El edema ocasionado por la retención de líquidos produce, en el sistema respiratorio, una disnea llamada respiración de Kussmaul que deriva en edema pulmonar, pleuritis urémica, derrame pleural, e infecciones respiratorias.

Pueden aparecer alteraciones neurológicas como letargia, apatía, trastornos de la capacidad de concentración, fatiga, irritabilidad y alteración de la capacidad mental debido a los productos residuales nitrogenados, trastornos electrolíticos y acidosis metabólica (29).

4.2.3.5. Alteraciones del aparato locomotor

A causa de alteraciones del metabolismo el calcio y fosfato pueden aparecer alteraciones óseas como la osteodistrofia renal, dolores y deformidades (29).

4.2.3.6. Alteraciones dermatológicas

La piel puede presentar un descoloramiento amarillo- verdoso debido a la absorción y retención de urocromo (pigmentos de la orina). También tiene un aspecto pálido, seco y escamoso a causa de la anemia. Pueden aparecer petequias y equimosis por

anomalías de las plaquetas. El pelo es seco, quebradizo y tiende a caer. Las uñas son delgadas, frágiles y arrugadas. Estos pacientes suelen padecer un prurito intenso, debido a las alteraciones del metabolismo fosfatocálcico.

En el sistema reproductor se puede observar infertilidad y disminución de la lívido. En mujeres suele disminuir los estrógenos, progesterona y hormona luteinizante causando anovulación y alteraciones menstruales que reaparecen tras el inicio de la diálisis. En el hombre produce pérdida de la consistencia de los testículos, disminución de los valores de testosterona y recuentos bajos de espermatozoides. La función sexual puede mejorar con la diálisis de mantenimiento e incluso normalizarse después de un trasplante con éxito.

Estos pacientes pueden presentar alteraciones del sistema endocrino como hipotiroidismo. También se puede observar cambios de la personalidad y de la conducta como labilidad emocional, aislamiento y depresión. Al igual que alteración de la imagen corporal debido al edema, trastorno de la piel y mucosas, así como por la presencia de vías de acceso (fístula, catéter) que contribuyen a aumentar la ansiedad y depresión (29).

4.2.4. Acciones terapéuticas

Los objetivos son: retener la función renal, mantener la homeostasia lo máximo posible, tratar las manifestaciones clínicas y prevenir las complicaciones. Para ello, tenemos diferentes tipos de tratamientos:

4.2.4.1. Control del equilibrio hídrico.

El cálculo de la ingesta de líquidos depende de la diuresis del día anterior. Para el cálculo de la restricción, la norma general es administrar líquidos a un ritmo de 400-600ml/día, y a esa cantidad se le suma las pérdidas ocurridas durante las 24 horas anteriores (orina, vómitos, sangre, diarrea). En pacientes sometidos a diálisis o hemodiálisis, la ingesta de líquidos se ajusta de modo que entre una diálisis y la siguiente el peso no aumente más de 1-3 Kg (29).

4.2.4.2. Control de electrolitos.

- Tratamiento de la hiperpotasemia: se controla mediante la restricción de fármacos y alimentos ricos en potasio. En caso de hiperpotasemia aguda se administran fármacos que disminuyan su concentración en sangre.

- Tratamiento de la hiperfosfatemia: la ingesta de fosfato se suele limitar a 1g/día pero el control dietético normalmente no es suficiente por lo que se administran fijadores del fosforó para que sea eliminado por la heces.

- Tratamiento de la hipocalcemia: debido a la falta de vitamina D, el intestino no puede absorber el calcio, por lo que se han de administrar suplementos del calcio. Si la hipocalcemia aún persiste se ha de administrar la forma activa de la vitamina D. Antes de iniciar este tratamiento se ha de disminuir los valores de fosfato ya que la interacción entre calcio-fosfato puede producir calcificaciones en los tejidos blandos (29).

4.2.4.3. Terapia nutricional.

Consiste en las restricciones alimentarias necesarias para impedir la azoemia y los trastornos hidroelectrolíticos, pero aportando las calorías suficientes para prevenir el catabolismo de las proteínas del organismo, proceso que causaría el aumento de los valores de urea, fosfato y potasio. Para ello es necesario: Una dieta baja en proteínas, pero rica en grasas y carbohidratos, restricción de alimentos ricos en sodio, potasio y fosforo y administración de suplementos calóricos, vitamínicos o de aminoácidos esenciales.

Las restricción de proteínas en pacientes con IRC moderada es de 0,6-0,8 g/Kg/día, en pacientes con IRC de mayor gravedad la restricción de proteínas supone un riesgo de malnutrición. Sin embargo, una vez se ha iniciado la diálisis la ingesta de proteínas puede aumentarse de 1,2 a 1,3 g/Kg/día. Por otro lado, el 50% de la ingesta proteica debe tener un alto valor biológico y contener todos los aminoácidos esenciales (29).

4.2.4.4. Diálisis o trasplante renal.

El paciente en quien aumenta los síntomas de insuficiencia renal crónica debe remitirse a un centro de diálisis y trasplante en la primera etapa de la nefropatía

progresiva. La diálisis se inicia cuando el paciente no puede conservar un estilo de vida razonable con medidas conservadoras o bien cuando estas no son suficientes y el IFG (índice de filtrado glomerular) es inferior a 12 ml/min (29).

5. HEMODIALISIS

La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre que suple parcialmente la función renal. En la hemodiálisis se utiliza una membrana artificial para dar paso al agua y toxinas desde la sangre al líquido de diálisis. Si la diálisis está bien adaptada a las necesidades del paciente, la presencia de síntomas es infrecuente, pudiendo aparecer ocasionalmente hipotensión y calambres. Se realiza en las unidades de diálisis hospitalarias y en unidades extra hospitalarias. La pauta estándar de diálisis es de tres sesiones semanales de cuatro horas cada sesión (30).

5.1. El acceso vascular en la hemodiálisis.

Desde que la hemodiálisis se empezó a utilizar en la práctica clínica como tratamiento básico y sistemático de la insuficiencia renal crónica terminal, el acceso a la circulación sanguínea ha sido una práctica esencial. Se puede afirmar que el acceso vascular es el "talón de Aquiles" de las técnicas de depuración extracorpórea, ya que sin un buen acceso vascular es imposible conseguir parámetros de hemodiálisis adecuados tanto a medio como a largo plazo (31).

5.2. Aspectos técnicos de la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración.

Aunque existen diferentes técnicas de hemodiálisis, todas ellas tienen en común el realizar la depuración de la sangre mediante un sistema extracorpóreo, por el que se eliminan las sustancias tóxicas y se corrigen las alteraciones electrolíticas, el desequilibrio ácido-base y la sobrecarga de volumen (32).

5.3. Principios físicos de la diálisis.

La diálisis es un proceso mediante el cual se intercambia bidireccionalmente el agua y los solutos entre dos soluciones de diferente composición y que están separadas entre sí por una membrana semipermeable. Esta membrana permite el paso de agua y

moléculas de pequeño y mediano peso molecular (hasta 50.000 Daltons), pero impide el paso de la albúmina (69.000 Daltons) o moléculas de mayor peso molecular y células. Durante la diálisis, la sangre del paciente entra en contacto con una membrana, por cuya superficie opuesta circula un líquido de diálisis. La composición del líquido de diálisis favorece la depuración de las sustancias acumuladas en la sangre, a la vez que aporta al paciente otros elementos, como el bicarbonato (transporte bidireccional).

Los solutos y el agua se transportan a través de una membrana por dos mecanismos básicos: la difusión y la convección (32).

5.4. Elementos de la hemodiálisis.

Junto con el acceso vascular, los elementos principales de la hemodiálisis son el dializador, el circuito extracorpóreo de sangre y el circuito de líquido de diálisis. Estos elementos están controlados por una máquina o monitor de diálisis, donde se disponen los sistemas de bombeo, calentamiento, generación de líquido de diálisis, monitorización, alarmas y otros que permiten controlar con estrictas medidas de seguridad el tipo de diálisis y la ultrafiltración pautada a cada paciente. Debido a la circulación extracorpórea de la sangre, durante la sesión de hemodiálisis se requiere anti-coagular al paciente (32).

5.4.1. El dializador

Es el elemento principal de la hemodiálisis. Está formado por un recipiente que contiene los sistemas de conducción, por los que circulan la sangre y el líquido de diálisis, separados entre sí por la membrana semipermeable. El dializador está diseñado para conseguir un área de membrana adecuada para cada tipo de diálisis (entre 0,45 y 2,4 m²) en el mínimo espacio posible, manteniendo un flujo constante y homogéneo de la sangre y del líquido de diálisis.

5.4.2. Esterilización

Los dializadores se esterilizan con óxido de etileno, vapor de agua o radiación gamma. El primero es el más utilizado, pero puede provocar graves reacciones anafilácticas en pacientes con hipersensibilidad al óxido de etileno, si no se ha

aclarado completamente durante el proceso de cebado del dializador. La radiación y el vapor de agua son inocuos para el paciente y su uso está cada vez más extendido, aunque no todas las membranas de diálisis toleran el vapor, ya que se degradan por la elevada temperatura a las que se las somete.

5.4.3. El circuito extracorpóreo

La sangre proveniente del acceso vascular es conducida mediante un circuito de líneas flexibles de plástico (línea arterial) hasta el dializador, donde una vez realizada la diálisis se retorna al paciente (línea venosa). El volumen del circuito extracorpóreo oscila entre 150 y 290 ml. Existen casos particulares (hemodiálisis pediátrica) donde se puede reducir hasta 40-50 ml. El flujo de sangre se genera por una bomba peristáltica en forma de rodillo, ajustándose entre 200 y 450 ml/min, aunque puede variar entre 50 y 500 ml/min (técnicas continuas lentas o diálisis de alta eficacia).

El circuito extracorpóreo está controlado por monitores de presión. Otros sistemas de protección son el detector de aire en el circuito venoso y el monitor de fugas de sangre, que indica la rotura de la membrana y el paso de sangre al líquido de diálisis. Esta circunstancia es poco frecuente con los dializadores capilares actuales.

5.4.4. El líquido de diálisis

El líquido de diálisis está constituido fundamentalmente por agua, iones (Na, K, Ca, Mg), glucosa y un alcalinizante (acetato o bicarbonato) a 37 °C. Se genera durante la hemodiálisis a partir de soluciones concentradas que se diluyen con agua previamente tratada y desionizada mediante osmosis inversa.

La solución de diálisis contiene generalmente 138-143 mmol/l de sodio y 1,5-2 mmol/l de potasio. El calcio en el líquido de diálisis oscila entre 1,25 y 1,75 mmol/l (2,5-3,5 mEq/l) y el magnesio, 0,5-1 mmol/l. La glucosa se mantiene a una concentración entre 100 y 150 mg/dl. Es posible individualizar la composición del líquido de diálisis en determinados pacientes, así como variar la concentración de sus componentes durante la sesión mediante perfiles específicos (perfiles de sodio), con el fin de mejorar la tolerancia cardiovascular en pacientes con hipotensiones frecuentes y graves.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el acetato ha sido el alcalinizante más utilizado en la hemodiálisis. Sin embargo, produce hipotensión, mala tolerancia a la diálisis, náuseas, vómitos, vasodilatación y depresión miocárdica, entre otros efectos secundarios. Gracias al desarrollo técnico de los monitores de diálisis, hoy se emplea el bicarbonato como alcalinizante. Actualmente, se recomienda su uso en forma de polvo estéril que es diluido y posteriormente añadido al líquido de diálisis recién generado, evitando de esta manera problemas de precipitación y contaminación. Su concentración varía entre 32 y 40 mEq/L. El lactato es el alcalinizante empleado en las técnicas de hemofiltración que precisan líquido de reinfusión almacenado en bolsas estériles, pues en estas condiciones el bicarbonato precipitaría con el calcio y el magnesio impidiendo su uso.

5.4.5. Anticoagulación

Durante la circulación extracorpórea de la sangre se activa la vía intrínseca de la coagulación, por lo que es necesario mantener anticoagulado al paciente durante la hemodiálisis. El anticoagulante más utilizado es la heparina sódica intravenosa, administrada habitualmente mediante un bolo inicial y otros posteriores o bien en perfusión continua con bomba. Otras alternativas son las heparinas de bajo peso molecular, cada vez más utilizadas por su menor riesgo de sangrado, aunque con mayor coste y más duración de la anticoagulación. Es útil también en pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que se puede emplear igualmente la heparina sódica en dosis baja. En última instancia, es posible la diálisis sin anticoagulantes con control del tiempo de coagulación y lavados frecuentes del dializador.

5.5. Técnicas de diálisis

5.5.1. Hemodiálisis convencional

Ha sido la técnica más extendida durante años y utiliza dializadores de baja permeabilidad (celulósicos) y superficie media (1,2-1,6 m²), flujos de sangre entre 200 y 300 ml/min flujo de líquido de diálisis a 500 ml/min y acetato o bicarbonato como alcalinizantes. No requiere monitores sofisticados ni cuidados especiales en el tratamiento del agua de diálisis. Sin embargo, la tolerancia del paciente es mejorable y la eficacia depuradora, especialmente de moléculas medianas, es limitada, lo que

ha llevado al desarrollo de otras modalidades de diálisis más eficientes y con mejor tolerancia. Estas técnicas son más sofisticadas y, generalmente, de mayor coste, por lo que su empleo está más limitado a determinados centros y pacientes concretos. Las más importantes son la hemodiálisis de alta eficacia y alto flujo, la hemofiltración y las diferentes variantes de la hemodiafiltración (32)

5.5.2. Hemodiálisis de alta eficacia

Con ella se pretende alcanzar un mayor aclaramiento de solutos para así poder acortar la duración de la sesión de diálisis. Para ello se aumenta la superficie de la membrana de diálisis (1,8-2.2 m²), el flujo sanguíneo (300-400 ml/min) y, en ocasiones, el flujo del líquido de diálisis (700-1.000 ml/min). Se requiere un control preciso de la ultrafiltración y emplea el bicarbonato como alcalinizante. Para que sea eficaz el acceso vascular debe permitir un flujo elevado y tener escasa recirculación. Esta modalidad es ampliamente utilizada, obteniéndose una buena aceptación y tolerancia clínica con un coste razonable.





CAPITULO II

MATERIALES Y METODOS

2.1. Técnicas, Instrumentos y Materiales de Verificación

2.1.1. Técnicas

En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documentaria y entrevista personal, en el servicio de Farmacia del Hospital III ESSALUD Puno.

2.1.2. Instrumentos

Siendo que la técnica de recolección de datos es documentaria y no implicó realizar mediciones, no se utilizó instrumento alguno sino únicamente una ficha de recolección de datos en la cual se recabó la información contenida en las recetas y datos generales de los pacientes (Anexo 1) dividida en cuatro partes, la primera con los datos generales del paciente, tipo de medicamentos administrados y su frecuencia, con la cual recibe hemodiálisis y comentarios finales.

2.2. Materiales de Verificación

- Ficha de recolección de datos
- Historias clínicas
- Recetas
- Material de escritorio
- PC
- Impresora
- Procesador de texto Word 2010.

2.3. Campo de Verificación

2.3.1. Ubicación espacial

El presente estudio se realizó en la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD Puno de la red asistencial Puno ubicado en la ciudad de Puno Departamento de Puno, Perú.

2.3.2. Ubicación temporal

El estudio se ejecutó en forma histórica en el periodo comprendido entre enero - julio del 2014.

2.3.3. Unidades de estudio

Pacientes con insuficiencia renal crónica durante el periodo de estudio.

2.3.3.1. Universo

Se consideró 72 pacientes pertenecientes a la unidad de hemodiálisis con insuficiencia renal crónica con edades entre 20 a más años en el Hospital III ESSALUD Puno de enero - julio del 2014.

No se considera un tamaño muestral ya que se estudiará a todos los integrantes del universo que cumplían los criterios de selección.

2.3.4. Criterios de selección

2.3.4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes de la unidad de hemodiálisis que tenían como diagnóstico insuficiencia renal crónica.
- Pacientes que presentaban antihipertensivos en sus recetas.
- Pacientes que en sus recetas presenten probables interacciones con antihipertensivos.
- Pacientes que recibían hemodiálisis desde el inicio del estudio.

2.3.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que acudieron a la unidad de hemodiálisis después del inicio del estudio.
- Pacientes que no presentaban antihipertensivos en sus recetas.

2.4. Estrategia de Recolección de Datos

2.4.1. Organización

Se realizó la coordinación con el director del hospital III ESSALUD Puno y con el coordinador de la Unidad de hemodiálisis y diálisis peritoneal y el jefe del servicio de farmacia, haciéndoles llegar los alcances del presente estudio para acceder y revisar las recetas de medicamentos dispensados a los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Solicitud formal para revisión y aprobación del proyecto de tesis a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas de la UCSM.

2.5. Validación de instrumentos

Por tratarse de una ficha de recolección de datos, no se requiere de su validación.

2.6. Criterios para el manejo de los resultados

2.6.1. A nivel de recolección

Se realizó la búsqueda del número de medicamentos administrados que presentan probables interacciones con antihipertensivos, en las recetas de medicamentos dispensados a los pacientes de la unidad de hemodiálisis en el Hospital III Puno.

Se realizó la toma de información necesaria en la ficha de recolección de datos elaborado para cada paciente (anexo 1) con la finalidad de recabar la información respecto de las variables necesarias para completar los objetivos del presente estudio; se verificó que la información consignada sea suficiente para la elaboración de los resultados; luego se procedió a realizar anotaciones relacionadas a los objetivos del estudio; con todos los datos consignados de esta manera en la ficha de recolección se elaboró una matriz de datos.

2.6.2. A nivel de sistematización

La información obtenida fue procesada por medio del programa de Microsoft Office Excel 2010.

2.6.3. A nivel de estudio de datos

Para las variables categóricas: Los resultados se presentan en cuadros estadísticos de frecuencias y porcentajes categorizados.

Para las variables numéricas: Se utilizó los descriptivos como la media, la mediana y la desviación estándar para variables continuas; así como los valores mínimos y máximos.

Posteriormente se realizó la interpretación de los datos y la discusión de los mismos, se realizó una confrontación con resultados de otros estudios similares.





CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIONES

TABLA 6.
FRECUENCIA DE EDADES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRÓNICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD- PUNO

En la siguiente tabla se aprecia la clasificación de la población en edades presentando la frecuencia de las edades con las que se trabajo.

EDADES	FRECUENCIA	
	N°	%
20-30	4	5.56
31-40	10	13.89
41-50	11	15.28
51-60	17	23.61
61-70	20	27.78
> 71	10	13.89
TOTAL	72	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 6 se muestra las frecuencias de edades en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, la mayor frecuencia se presentó entre los 61 y 70 años de edad con un 27.78%, seguido entre los 51 a 60 años con 23.61% y en menor frecuencia entre los 20 a 30 años con 5.56%.

A diferencia de otro estudio realizado por Bianchi *et al.* (2011) que concluyo que el 32.4% fue el mayor porcentaje en el grupo de edad de 50 a 60 años en la unidad de Hemodiálisis.

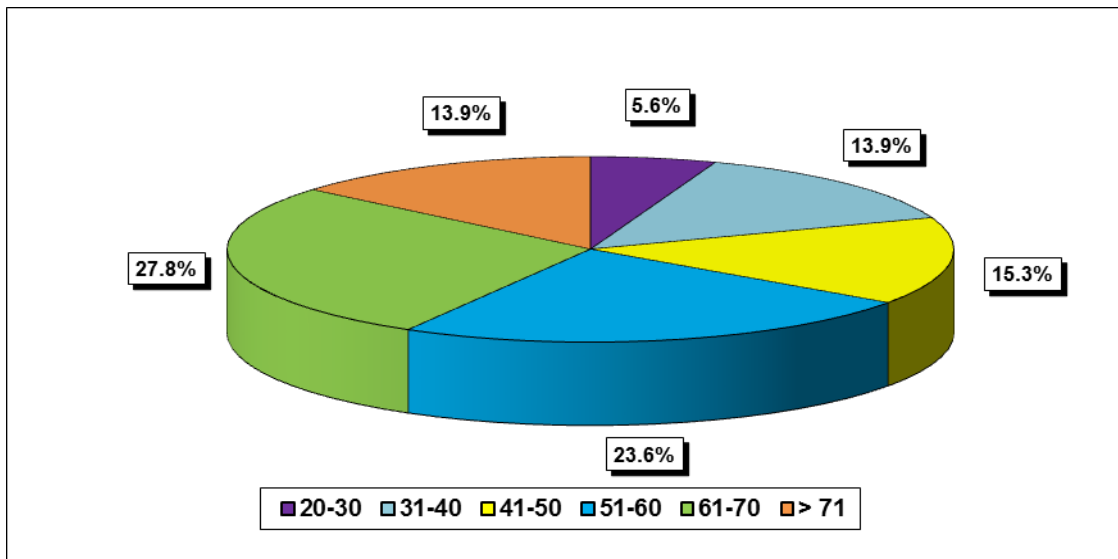


Figura 7. Porcentaje de edades en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia

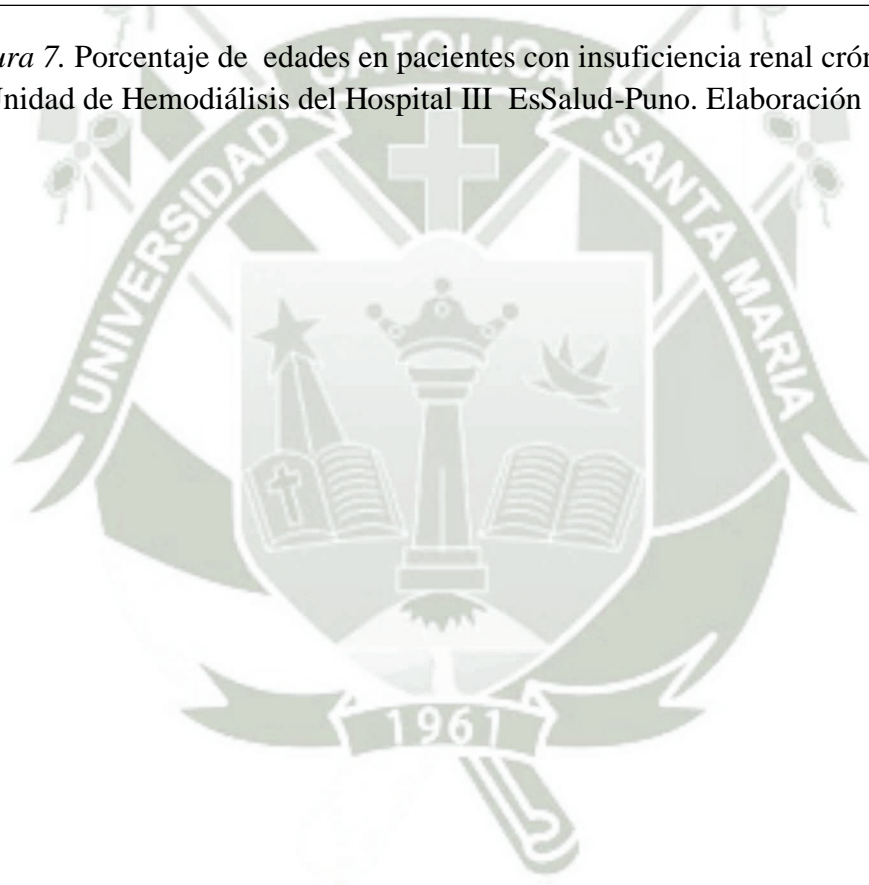


TABLA 7.
FRECUENCIA DEL SEXO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRÓNICA SEGÚN SEXO EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD- PUNO

En la siguiente tabla se aprecia la frecuencia de la población según el sexo.

SEXO	FRECUENCIA	
	N°	%
Varones	48	66.67
Mujeres	24	33.33
TOTAL	72	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 7 se muestra las frecuencias de sexo en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentándose la mayor frecuencia en varones con 66.67% y en menor frecuencia en mujeres con 33.33%. En cuanto a la distribución por sexo el estudio realizado por Bianchi *et al.* (2011) en la unidad de diálisis se observó que del total de 225 pacientes el 69.8% eran varones y el 30.2% eran mujeres coincidiendo con los resultados encontrados en el presente trabajo.

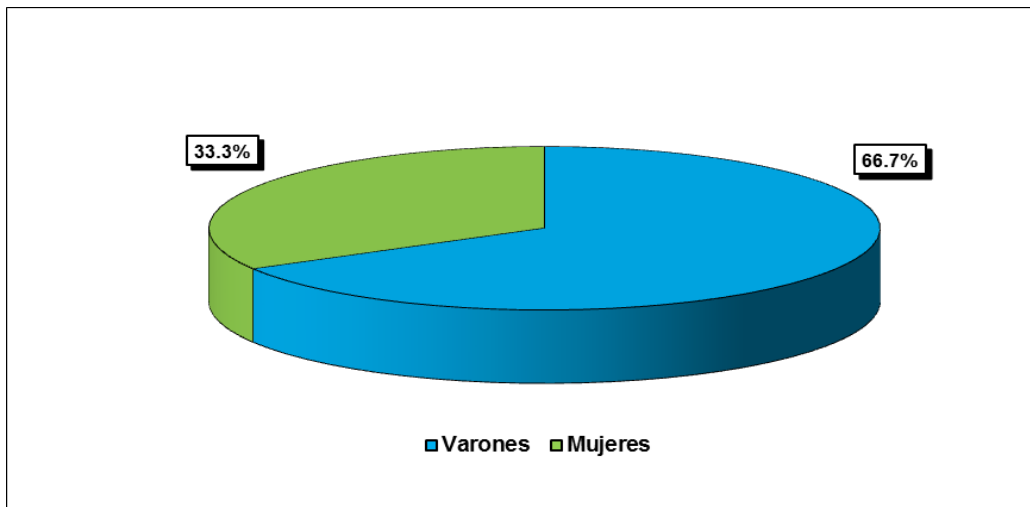


Figura 8. Porcentaje de sexo en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia

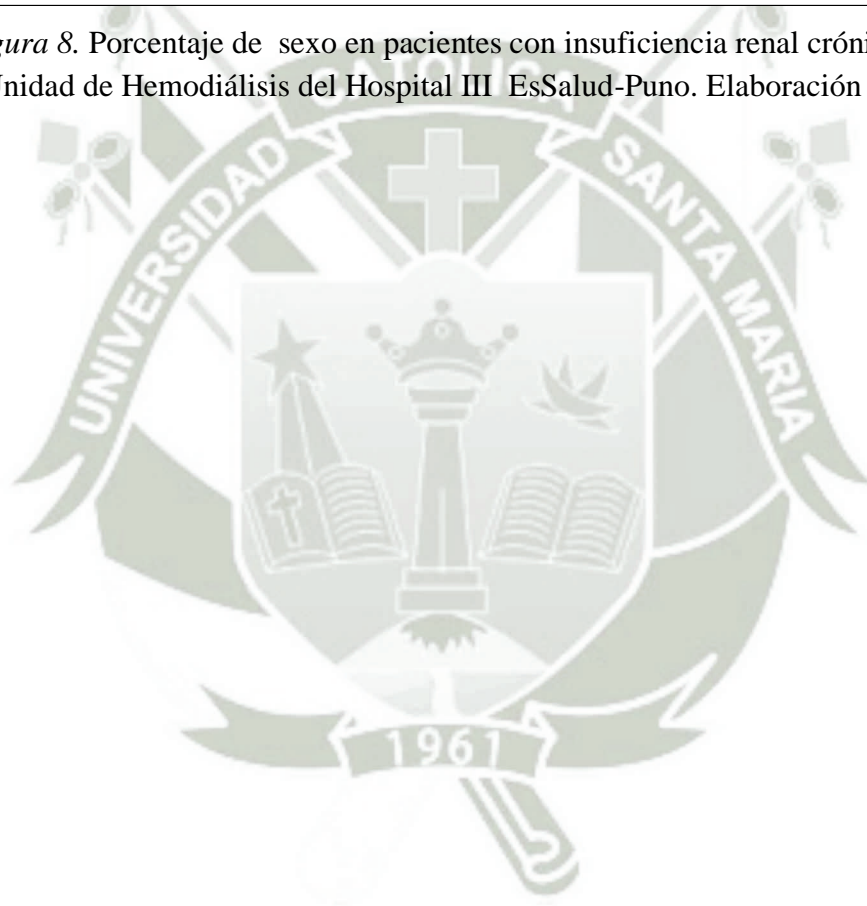


TABLA 8.
FRECUENCIA DE SEXO SEGÚN PROBABLES INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se presenta la cantidad de probables interacciones según el sexo y cual es la frecuencia.

SEXO	CON INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA		SIN INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
	Varones	41	56.95	7	9.72	48
Mujeres	18	25.00	6	8.33	24	33.33
TOTAL	59	81.95	13	18.05	72	100.00

Fuente: Elaboración propia

En el tabla 8 se muestran las frecuencias de sexo de los pacientes según interacción medicamentosa, presentándose en mayor frecuencia en varones con interacción medicamentosa con 56.95, mientras que la menor frecuencia se presentó en mujeres sin interacción medicamentosa con 8.33% en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno.

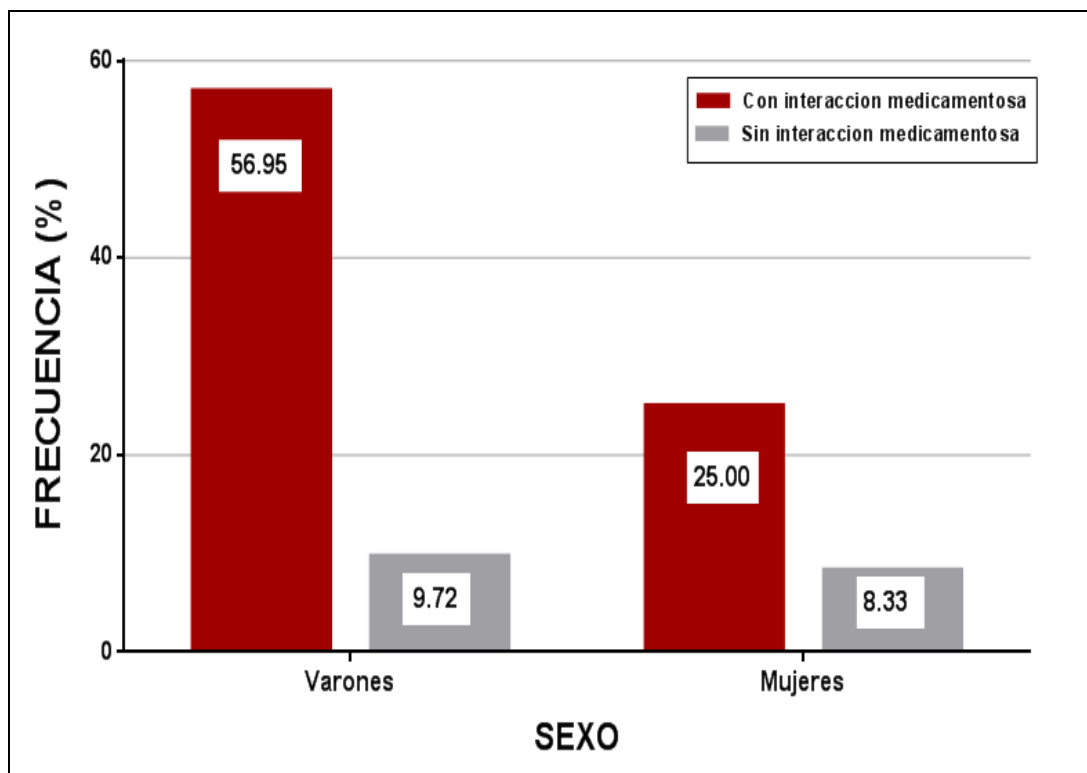


Figura 9. Presencia o ausencia de probables interacciones medicamentosas con los antihipertensivos según el sexo en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia

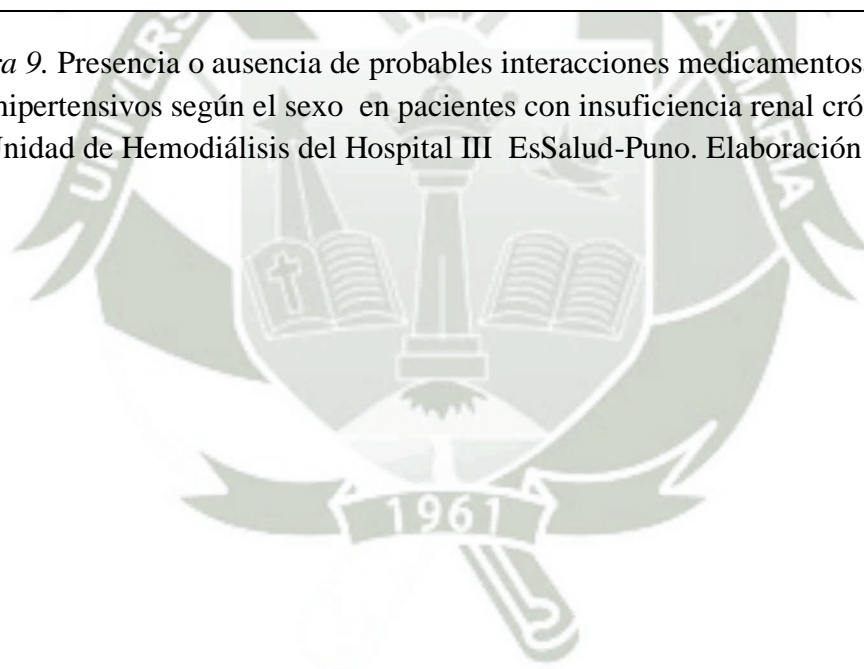


TABLA 9.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD
– PUNO

En el siguiente cuadro se puede apreciar resultados obtenidos después de la revisión de las recetas y del material bibliográfico que permitió separar los medicamentos de acuerdo a los diferentes grupos de antihipertensivos mostrando el número de probables interacciones totales por grupo y su prevalencia.

<i>FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS</i>	<i>N° DE PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS</i>	<i>TOTAL</i>	<i>PREVALENCIA (%)</i>
Inhibidores ECA	Captopril	71	33.06
	Enalapril	9	
Bloqueantes de los canales de Ca Dihidropiridinas	Nifedipino	58	30.58
	Amlodipino	16	
Fármacos de acción central	Metildopa	15	6.20
Bloqueantes de los canales de Ca No Dihidropiridinas	Diltiazem clorhidrato	21	8.68
Beta bloqueantes	Atenolol	9	3.72
Antagonista angiotensina II	Losartan	3	17.36
	Valsartan	39	
Diureticos de el asa	Furosemida	1	0.41
TOTAL		242	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 9 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, mostrándose que la mayor prevalencia de probables interacciones medicamentosas se presentó, en el grupo de fármacos antihipertensivos Inhibidores ECA con una prevalencia de 33.06% del total de probables interacciones; seguido de los fármacos Bloqueantes de los Canales Calcio Dihidropiridinas con una prevalencia de 30.58% del total de probables interacciones; y la menor prevalencia de probables interacciones se presentó para los fármacos del grupo de Diuréticos del ASA con una prevalencia de 0.41% del total de probables interacciones.

También muestra que el captopril presenta mayor frecuencia de casos de probables interacciones con 71 probables interacciones medicamentosas, este medicamento es el más frecuentemente recetado por ser un inhibidor ECA, es considerado como de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial. Igualmente se ha demostrado su eficacia en la insuficiencia cardíaca congestiva con ciertas ventajas frente al uso de vasodilatadores: aumento significativo del gasto cardíaco, reducción de la presión sanguínea y la resistencia vascular periférica y pulmonar, sin apenas modificación en la frecuencia cardíaca y minimizando la retención hidrosalina (23).

TABLA 10.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se muestra los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los antihipertensivos del grupo IECA y revisar si existe interacción con el resto de medicamentos presentes en cada receta, siendo el Enalapril y Captopril los únicos medicamentos usados de este grupo en los pacientes con IRC de la unidad de Hemodiálisis de ESSALUD.

<i>MEDICAMENTOS</i>	<i>INHIBIDORES ECA</i>		<i>TOTAL</i>
	<i>CAPTOPRIL</i>	<i>ENALAPRIL</i>	
Ácido fólico	0	0	0
Alopurinol	1	0	1
Amikacina	0	0	0
Carbonato de Ca	16	4	20
Calcitriol 0.25	0	0	0
Calcitriol 1g/ml	0	0	0
Cefalexina	0	0	0
Diclofenaco	1	0	1
Dimenhidrinato	0	0	0
Epoyetina alfa	20	3	23
Gluconato de Ca	0	0	0
Hidroxicobalamina	0	0	0
Hierro 20mg	1	0	1
Naproxeno	1	0	1
Omeprazol	1	0	1
Paracetamol	0	0	0
Piridixina clorhidrato	0	0	0
Ranitidina	0	0	0
Tiamina clorhidrato	0	0	0
Nifedipino	12	0	12
Amlodipino	1	1	2
Diltiazem	15	1	6
Metildopa	2	0	2
TOTAL	71	9	80

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 10 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos inhibidores ECA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en la cual se puede apreciar que de todos los medicamentos presentados, solo 11 presentaron interacción medicamentosa con Captopril y 4 con Enalapril. La mayor cantidad de probables interacciones se presentó entre Captopril y la Epoyetina alfa con 20 casos de antagonismo de tipo fisiológico, ya que la eritropoyetina puede elevar la presión arterial (efecto secundario de incidencia frecuente), posiblemente a niveles hipertensivos, especialmente cuando los hematocritos se están elevando rápidamente; es por tanto que es necesaria una terapia antihipertensiva más intensa, la administración de medicamentos adicionales y/o más potentes, para controlar la presión arterial (28).

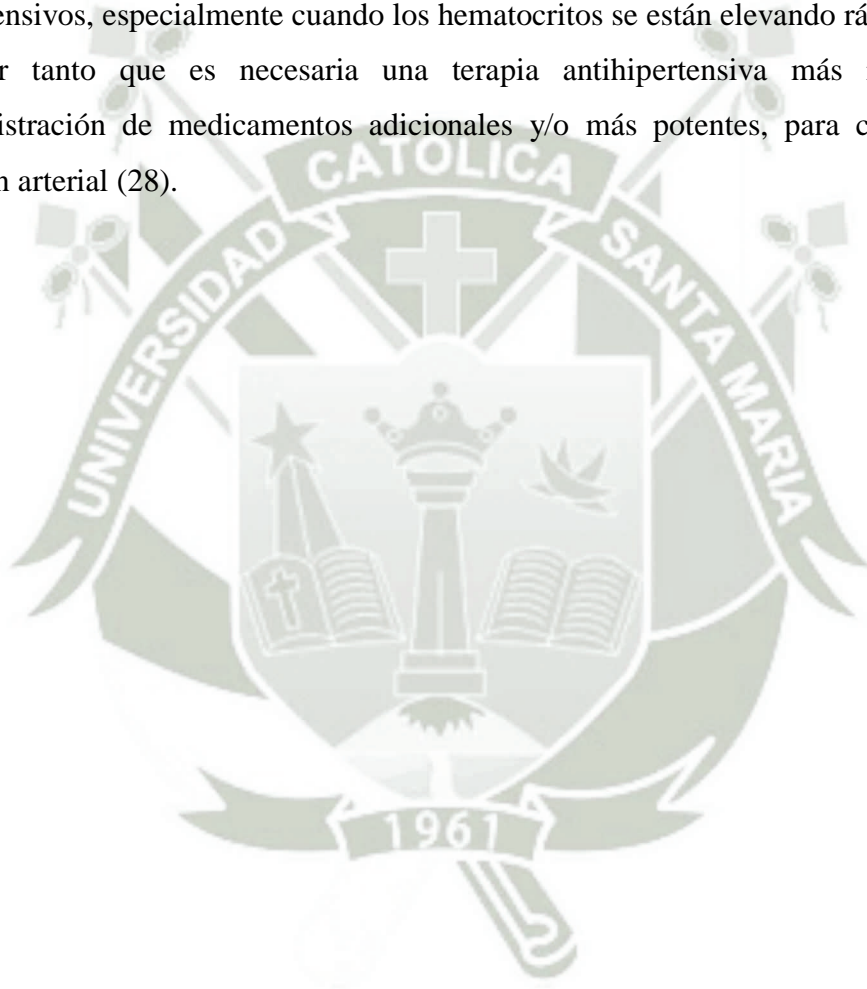


TABLA 11.
**FRECUENCIA DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO**

En la siguiente tabla se aprecia solamente la frecuencia de los medicamentos que si reaccionaron con los inhibidores ECA para poder ver cuales fueron los mas significativos y poder discutir este resultado.

MEDICAMENTO	INHIBIDORES ECA					
	Captopril		Enalapril		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Alopurinol	1	1.25	0	0.00	1	1.25
Carbonato de Ca	16	20.00	4	5.00	20	25.00
Diclofenaco	1	1.25	0	0.00	1	1.25
Epoyetina alfa	20	25.00	3	3.75	23	28.75
Hierro 20mg	1	1.25	0	0.00	1	1.25
Naproxeno	1	1.25	0	0.00	1	1.25
Omeprazol	1	1.25	0	0.00	1	1.25
Nifedipino	12	15.00	0	0.00	12	15.00
Amlodipino	1	1.25	1	1.25	2	2.50
Diltiazem	15	18.75	1	1.25	16	20.00
Metildopa	2	2.50	0	0.00	2	2.50
TOTAL	71	88.75	9	11.25	80	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 11 se muestran las frecuencias de medicamentos de los antihipertensivos Inhibidores ECA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentándose en mayor frecuencia Epoyetina alfa para Captopril con 25.00%, mientras que la menor frecuencia lo

presentaron los medicamentos Alupurinol y Diclofenaco con 2.22% para Captopril. Estos resultados no coinciden con los reportados por Irfan *et al.* (2004) en el que se reporta una interacción significativamente mayor en pacientes que fueron tratados con epoyetina alfa (humana recombinante eritropoyetina) y antihipertensivos inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia renal crónica.

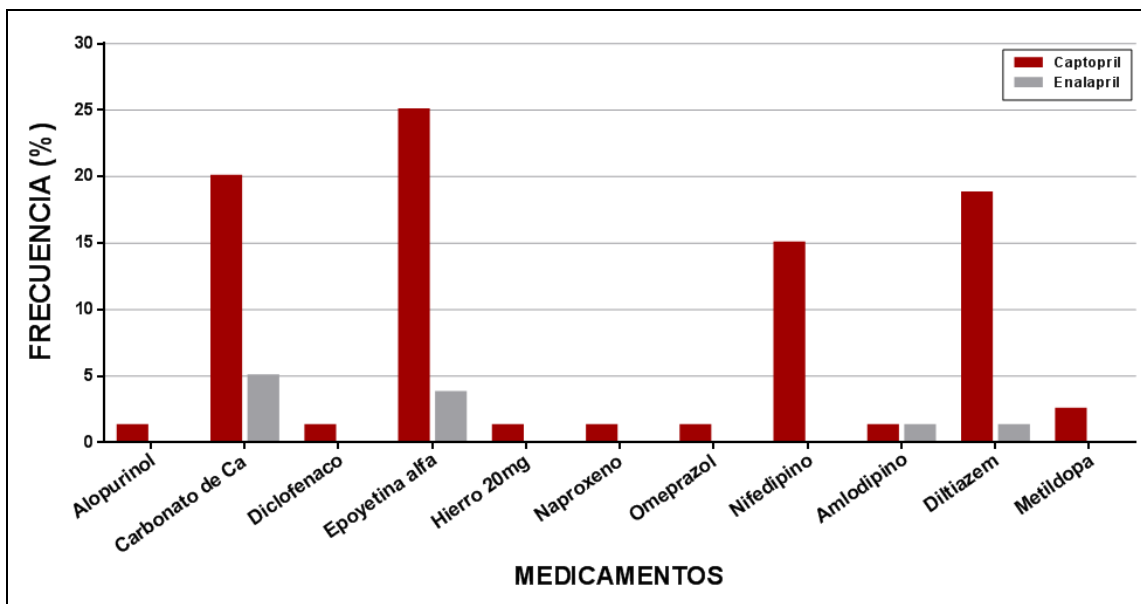


Figura 10. Probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos inhibidores ECA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia.

TABLA 12.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO
DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

En el siguiente cuadro se parecía los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los bloqueantes de los canales de calcio y se reviso por bibliografía si existen probables interacciones con los medicamentos presentes en las recetas.

<i>MEDICAMENTOS</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Calcio DIHIDROPIRIDINAS</i>		<i>TOTAL</i>
	<i>NIFEDIPINO</i>	<i>AMLODIPINO</i>	
Ácido acetil salicilico	0	0	0
Ácido folico	0	0	0
Alprazolam	2	0	2
Carbonato de Ca	17	5	22
Calcitriol 0.25	0	0	0
Calcitriol 1g/ml	0	0	0
Cefalexina	0	0	0
Clorfenamina maleato	0	0	0
Diclofenaco	2	0	2
Dimenhidrinato	0	0	0
Epoyetina alfa	0	0	0
Furosemida	1	0	1
Gabapentina 300	0	0	0
Gluconato de Ca	1	0	1
Hidroxicobalamina	0	0	0
Hierro 20mg	0	0	0
Naproxeno	2	1	3
Omeprazol	0	0	0
Paracetamol	0	0	0
Piridoxina clorhidrato	0	0	0
Prednisoma	0	0	0
Ranitidina	6	1	7
Tiamina clorhidrato	0	0	0
Diltiazem	1	0	1
Metildopa	4	1	5
Valsartan	7	5	12
Atenolol	2	1	3
Captopril	12	1	13
Losartan	1	0	1
Enalapril	0	1	1
TOTAL	58	16	74

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 12 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio Dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se puede apreciar que de todos los medicamentos presentados, 14 presentaron probables interacciones medicamentosas con Nifedipino y 8 con Amlodipino, el mayor número de probables interacciones se presentó entre los medicamentos Nifedipino y Carbonato de calcio, interacciones de tipo farmacodinamica, con 17 casos de antagonismo farmacológico no competitivo (6)(7). El calcio puede reducir la respuesta a los bloqueadores de los canales de calcio y en altas dosis, incrementa el riesgo de arritmias cardiacas, este inactiva los canales L , se queda en lado citoplasmático de la célula y el Nifedipino no tiene receptor al cual unirse siendo inactiva su función(9).

La segunda probable interacción con mayor número de casos se da entre el nifedipino y el captopril con 12 casos de sinergismo, el efecto hipotensor aumenta si los IECA se administran junto con los antagonistas de los canales de calcio, siendo sus mecanismos de acción muy diferentes cada uno para la reducción de la presión arterial.

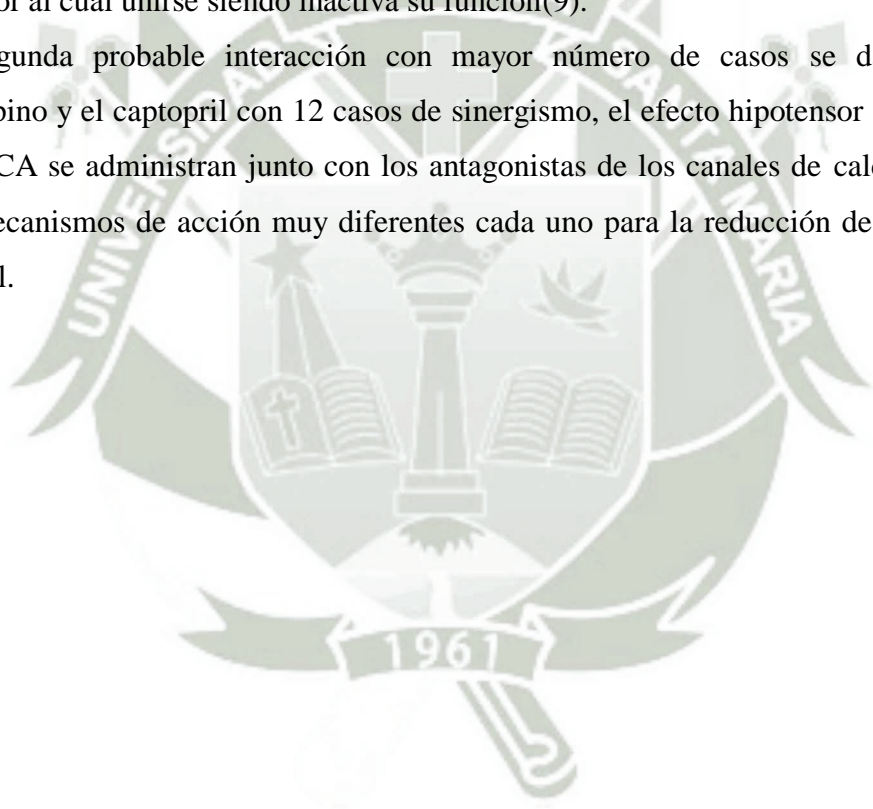


TABLE 13.
FRECUENCIA DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE
CALCIO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se aprecia solamente los medicamentos que tuvieron interacción con los bloqueantes de calcio dihidropiridinas y su frecuencia para mostrar los porcentajes y cuales son los más significativos.

MEDICAMENTO	BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS				Total	
	Nifedipino		Amlodipino		N°	%
	N°	%	N°	%		
Alprazolam	2	2.70	0	0.00	2	2.70
Carbonato de calcio	17	22.97	5	6.76	22	29.73
Diclofenaco	2	2.70	0	0.00	2	2.70
Furosemida	1	1.35	0	0.00	1	1.35
Gluconato de Calcio	1	1.35	0	0.00	1	1.35
Naproxeno	2	2.70	1	1.35	3	4.05
Ranitidina	6	8.11	1	1.35	7	9.46
Diltiazem	1	1.35	0	0.00	1	1.35
Metildopa	4	5.41	1	1.35	5	6.76
Valsartan	7	9.46	5	6.76	12	16.22
Atenolol	2	2.70	1	1.35	3	4.05
Captopril	12	16.22	1	1.35	13	17.57
Losartan	1	1.35	0	0.00	1	1.35
Enalapril	0	0.00	1	1.35	1	1.35
TOTAL	58	78.38	16	21.62	74	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 13 se muestra las frecuencias de medicamentos en pacientes con antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas, presentando en mayor frecuencia carbonato de Calcio para el antihipertensivo Nifedipino con 22.97%, seguido de Nifedipino con Captopril con 16.22% y Nifedipino con Valsartan con 9.46%, en pacientes del hospital III de Puno ESSALUD. En otro estudio realizado por Bianchi *et al.* (2011) con 56 pacientes solo el 0.9% (2 pacientes) presento interacción el carbonato de Calcio con Nifedipino en la unidad de Diálisis. Juno *et al.* (2013) encontró que de 39 pacientes con IRC que tuvieron problemas con los medicamentos el 25.64% (10 pacientes) se referían a probables interacciones medicamentosas de los cuales 7 eran probables interacciones moderadas donde se encontraba la interacción Carbonato de Calcio-Nifedipino siendo estos resultados similares a los encontrados en este trabajo.

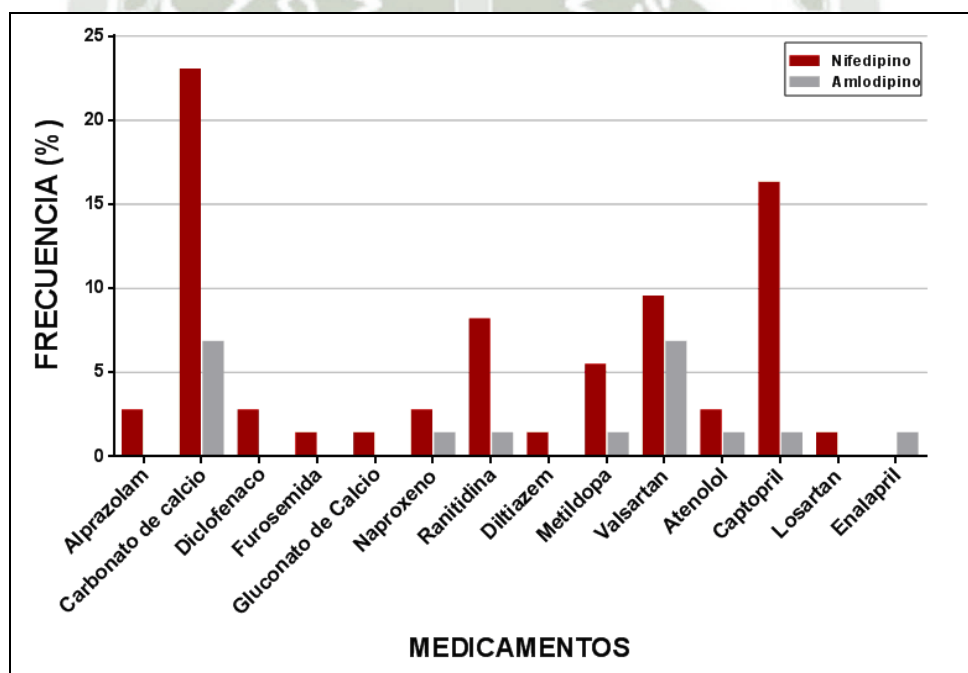


Figura 11. Probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno.
Elaboración propia.

TABLA 14.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS FARMACOS DE ACCION CENTRAL EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se puede apreciar los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los fármacos antihipertensivos de acción central siendo la Metildopa el único medicamento encontrado de este grupo.

<i>FARMACOS DE ACCION CENTRAL</i>	
<i>MEDICAMENTOS</i>	<i>METILDOPA</i>
Ácido fólico	0
Carbonato de Ca	0
Calcitriol 0.25	0
Calcitriol 1g/ml	0
Epoyetina alfa	0
Hidroxicobalamina	0
Hierro 20mg	1
Omeprazol	0
Paracetamol	1
Amlodipino	1
Prednisona	0
Ranitidina	0
Tiamina clorhidrato	0
Nifedipino	4
Diltiazem	1
Metildopa	0
Valsartan	2
Atenolol	2
Losartan	1
Captopril	2
TOTAL	15

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 14 se muestra las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos fármacos de acción central en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se

puede apreciar que de todos los medicamentos 9 presentaron probables interacciones medicamentosas. El mayor número de probables interacciones se presentó entre los medicamentos Metildopa y Nifedipino con 4 casos de sinergismo esto se explica porque el efecto hipotensor aumenta si los antagonistas de los canales de calcio se administran junto con la Metildopa que corresponde a los fármacos de acción central, siendo esta una interacción de tipo farmacodinámica. No se conoce el mecanismo de acción exacto de la acción hipertensiva de la Metildopa, pero actualmente se piensa que estimula los receptores alfa₂adrenérgicos centrales para atenuar la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso simpático periférico (30). El Nifedipino bloquea los canales de calcio, inhibiendo preferentemente el proceso contráctil de la musculatura lisa vascular lo que se traduce en una vasodilatación con una reducción de la resistencia periférica (23).



TABLE 15.
FRECUENCIA DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS FARMACOS DE ACCION CENTRAL EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se aprecia solamente los medicamentos que si presentaron interacción con los fármacos de acción central.

MEDICAMENTO	FARMACOS DE ACCION CENTRAL	
	Metildopa	
	N°	%
Hierro 20mg	1	6.67
Paracetamol	1	6.67
Amlodipino	1	6.67
Nifedipino	4	26.67
Diltiazem	1	6.67
Valsartan	2	13.33
Atenolol	2	13.33
Losarten	1	6.67
Captopril	2	13.33
TOTAL	15	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 15 se muestra las frecuencias de las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos fármacos de acción central en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentándose en mayor frecuencia Nifedipino con 26.67%, de acuerdo a M.F. Lokhandwala *et al.* (2005) de 56 pacientes tratados con Metildopa solo el 20% de estos fueron tratados también con Nifedipino y no se presento ninguna probable interacción, no coincidiendo con los resultados obtenidos.

En menor frecuencia hubo probables interacciones con Hierro 20mg, Paracetamol, Amlodipino, Diltiazem y Losartan con 6.67%..

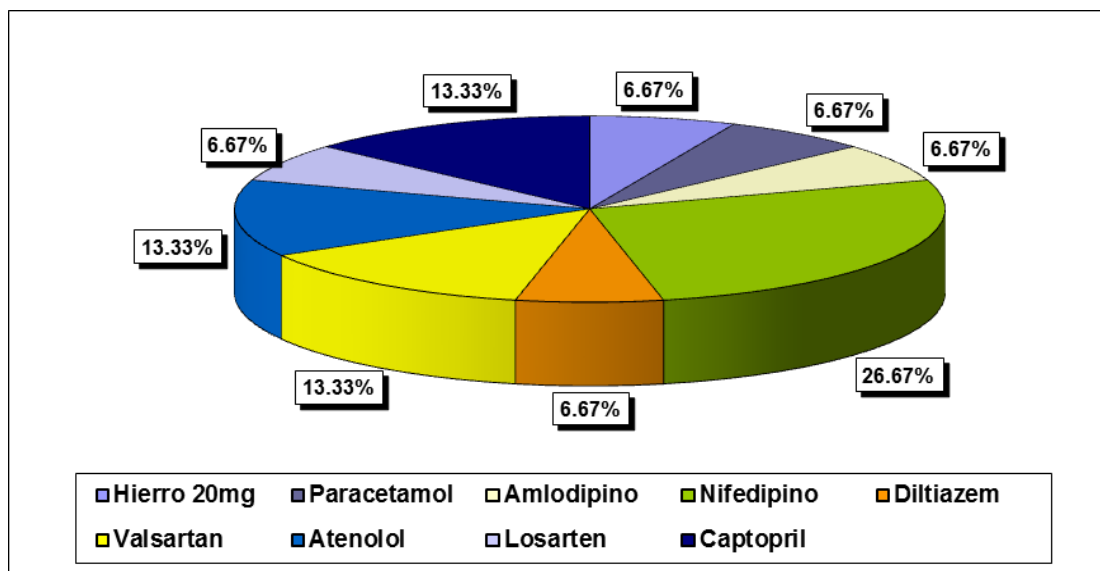


Figura 12. Porcentaje de las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos fármacos de acción central en pacientes con insuficiencia renal crónica en la unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia.

TABLA 16.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO NO
DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se aprecia los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los fármacos bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridinas siendo el Diltiazem el único medicamento encontrado en este grupo.

<i>MEDICAMENTOS</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO NO DIHIDROPIRIDINAS</i>
DILTIAZEM CLORHIDRATO	
Ácido fólico	0
Alopurinol	0
Carbonato de Ca	7
Calcitriol 0.25	0
Calcitriol 1g/ml	0
Diclofenaco	1
Dimenhidrinato	0
Epoyetina alfa	0
Gluconato de Ca	1
Hidroxicobalamina	0
Hierro 20mg	0
Omeprazol	0
Piridoxina clorhidrato	0
Ranitidina	1
Sal ferrosa 15mg/ml	0
Tiamina clorhidrato	0
Nifedipino	1
Metildopa	1
Valsartan	2
Atenolol	1
Captopril	5
Enalapril	1
TOTAL	21

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 16 se muestra las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio no Dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se puede apreciar que de todos los medicamentos , 10 presentan probables interacciones medicamentosas .El mayor número de probables interacciones se presentó entre el carbonato de calcio y el Diltiazem que corresponde al grupo de fármacos bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas(5), interacciones de tipo farmacodinamica, con 7 casos de antagonismo farmacológico no competitivo (6)(7).



TABLA 17.
FRECUENCIA DE LAS PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca
NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

En al siguiente tabla se aprecia solos los medicamentos que presentaron interacción con el diltiazem y su porcentaje de prevalencia.

BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO NO DIHIDROPIRIDINAS		
MEDICAMENTOS	Diltiazem clorhidrato	
	N°	%
Carbonato de Calcio	7	33.35
Diclofenaco	1	4.76
Gluconato de Calcio	1	4.76
Ranitidina	1	4.76
Nifedipino	1	4.76
Metildopa	1	4.76
Valsartan	2	9.52
Atenolol	1	4.76
Captopril	5	23.81
Enalapril	1	4.76
TOTAL	21	100.00

Fuente: Elaboración propia

En el tabla 17 se muestra las frecuencias de las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos Bloqueantes de canales de Calcio no Dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentando mayor frecuencia el Carbonato de calcio con 33.35 % y de acuerdo al estudio realizado de *Hardik et al.* Donde se utilizo carbonato de calcio y otros antihipertensivos del grupo bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridinas se reporta un porcentaje significativamente mayor de interacciones con carbonato de calcio.

En menor frecuencia hubo probable interacción con el Nifedipino, Diclofenaco , Gluconato de calcio , Ranitidina , Metildopa , Atenolol y Enalapril con 4.76% cada uno(43) .

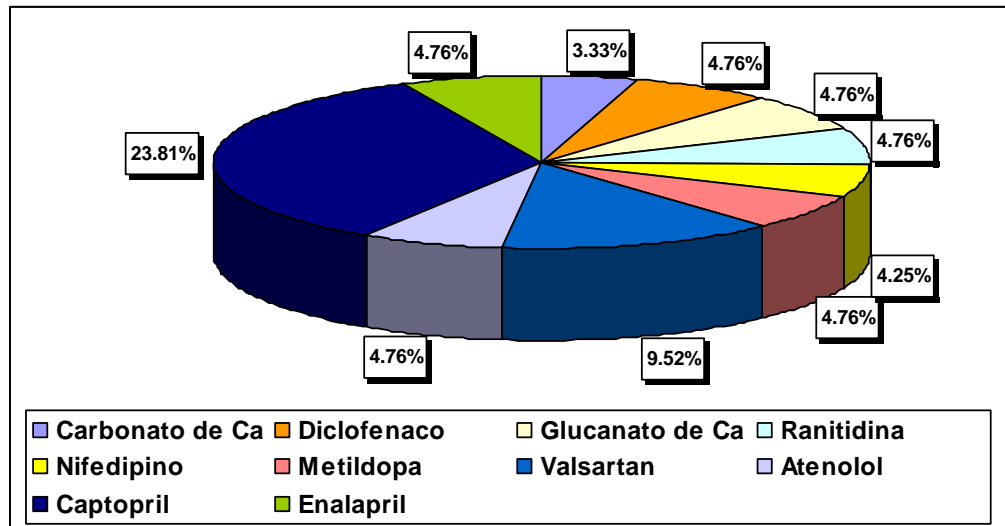


Figura 13. Porcentaje de las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio no Dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia.

TABLA 18.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES ATENOLOL EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se aprecia los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamento dispensados a los fármacos beta bloqueantes siendo el Atenolol el único medicamento de este grupo.

<i>MEDICAMENTOS</i>	<i>BETA</i>
	<i>BLOQUEANTE</i>
	Atenolol
Carbonato de Ca	0
Calcitriol 0.25	0
Calcitriol 1g/ml	0
Epoyetina alfa	0
Hidroxicobalamina	0
Ranitida	1
Tiamina clorhidrato	0
Nifedipino	2
Amlodipino	1
Diltiazem	1
Metildopa	2
Valsartan	2
TOTAL	9

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 18 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se puede apreciar que de todos los medicamentos presentados, solo 6 de ellos muestran probables interacciones medicamentosas farmacodinámicas con el Atenolol, se

presentaron 2 casos de sinergismo con Nifedipino , 2 con Metildopa y 2 con Valsartan, un caso de sinergismos con Amlodipino y Diltiazem. El mecanismo antihipertensivo de los beta bloqueantes no es bien conocido pero las posibilidades incluyen disminución del gasto cardíaco, disminución del flujo simpático hacia la vasculatura periférica e inhibición de la liberación de renina por el riñón (30).

No presenta un número de casos elevado sin embargo se presenta una probable interacción farmacocinética por cambios en el metabolismo muy perjudicial entre ranitina y atenolol que corresponde al grupo de fármacos beta bloqueantes, ya que se aumenta la concentración del antihipertensivo cuando se junta con la Ranitidina .El atenolol es metabolizado en parte por el hígado y la Rantidina reduce su metabolismo al inhibir la actividad de las enzimas hepáticas (43).

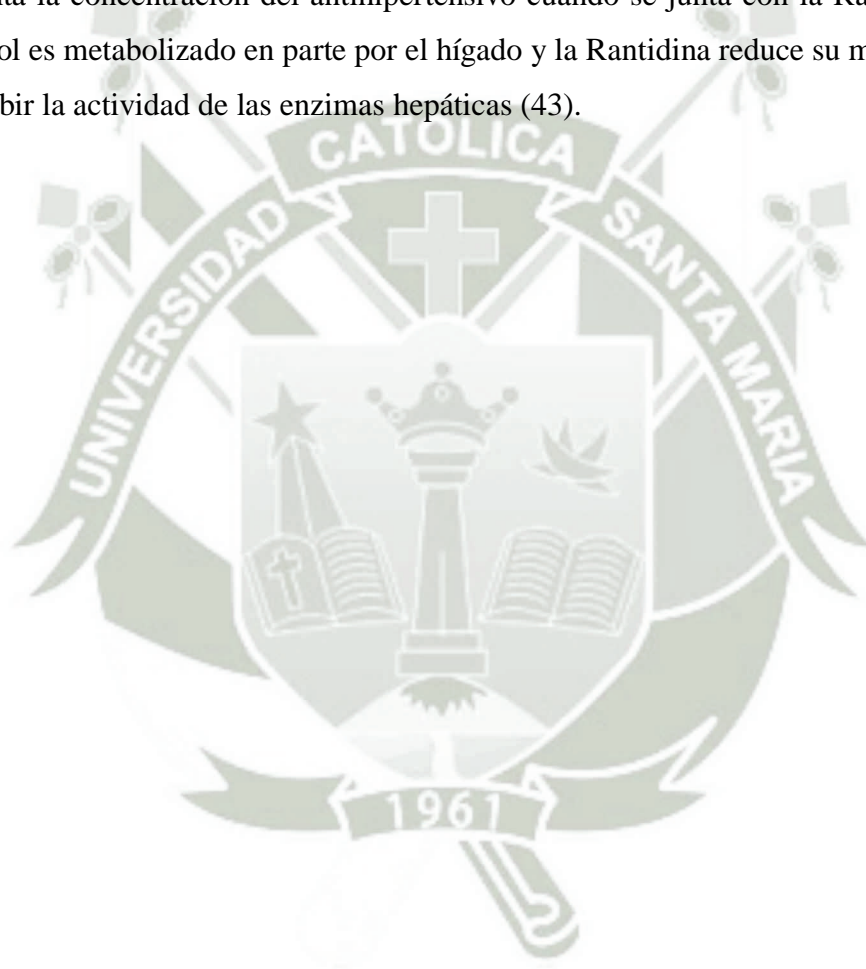


TABLA 19.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En al siguiente tabla se presentan solo los medicamentos que presentaron interacción con el Atenolol.

MEDICAMENTO	BETA BLOQUEANTE	
	Atenolol	
	N°	%
Ranitidina	1	11.11
Nifedipino	2	22.22
Amlodipino	1	11.11
Diltiazem	1	11.11
Metildopa	2	22.22
Valsartan	2	22.22
Total	9	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 19 se muestra las frecuencias de las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en mayor frecuencia se presentó Nifedipino, Metildopa y Valsartan con 22.22% y en menor frecuencia Ranitidina, Amlodipino y Diltiazem a con 11.11%. En un estudio de investigación realizado por Fernandez (2012) (37) se han reportado resultados con porcentajes menores de 16% de 1098 pacientes entre la interacción medicamentosa del Beta bloqueante (bisoprolol) y nifedipino, en un estudio de Probables interacciones Medicamentosas en Pacientes Onco-hematológicos. En otro estudio realizado por Galindo (2003) con 512 pacientes pluripatológicos plurimedcados que pertenecían a 4 centros de salud hubo solo un 2.12% de interacción de los Beta bloqueantes con Nifedipino con una gravedad mayor, no coincidiendo con los resultados obtenidos.

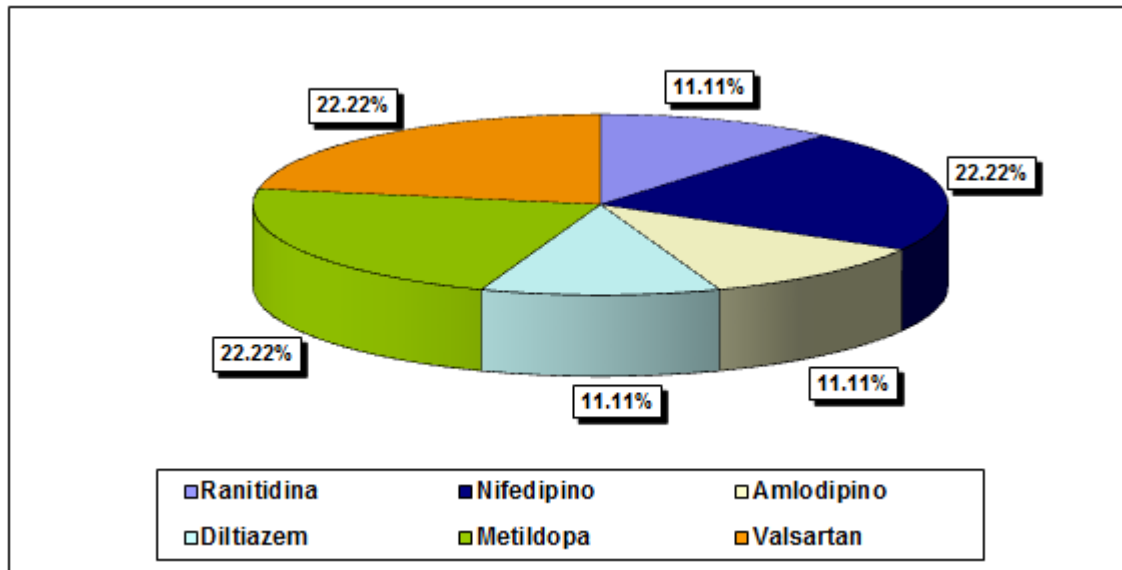


Figura 14. Porcentaje de probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia.



TABLA 20.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se aprecia los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los fármacos antagonistas de angiotensina II que fueron dos , el Losartan y el Valsartan mostrando con que medicamentos puede haber una probable interacción .

<i>MEDICAMENTO</i>	<i>ANTAGONISTAS</i>		<i>TOTAL</i>
	<i>ANGIOTENSINA II</i>		
	<i>LOSARTAN</i>	<i>VALSARTAN</i>	
Ácido acetil salicílico	0	1	1
Ácido fólico	0	0	0
Bisoprostol fumarato	0	0	0
Carbonato de Ca	0	0	0
Calcitriol 0.25	0	0	0
Calcitriol 1g/ml	0	0	0
Cefalexina	0	0	0
Diclofenaco	0	3	3
Dimenhidrato	0	0	0
Epoyetina alfa	1	15	16
Gabapentina 300	0	0	0
Gluconato de Ca	0	0	0
Hidroxicobalamina	0	0	0
Hierro 20mg	0	0	0
Metamizol	0	1	1
Omeprazol	0	0	0
Piridoxina Clorhidrato	0	0	0
Prednisoma	0	1	1
Ranitidina	0	0	0
Tiamina clorhidrato	0	0	0
Nifedipino	1	7	8
Amlodipino	0	5	5
Diltiazem	0	2	2
Metildopa	1	2	3
Atenolol	0	2	2
TOTAL	3	39	42

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 20 se muestra las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos antagonistas de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se puede apreciar que de todos los medicamentos presentados, 3 presentan probables interacciones medicamentosas con el Lorsatan y 10 presentan probable interacción medicamentosa con el Valsartan.

El mayor número de probables interacciones se presentó entre la epoyetina alfa y el valsartan, interacciones de tipo farmacodinámico con 15 casos de antagonismo fisiológico (23).

Este antagonismo se da porque el Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el eje productor de eritropoyetina (EPO) son ejes que pueden estimularse o frenarse de forma paralela. La angiotensina II produce un aumento notable de la secreción renal y extrarrenal de epoyetina (Gruzmatcher 1988). Se ha demostrado que en los pacientes que reciben antihipertensivos antagonistas de la angiotensina II existe siempre un descenso del hematocrito, Este descenso es despreciable en los pacientes con normofunción renal, pero puede ser notable en los pacientes con insuficiencia renal, y puede hacerse patente después de 90 días de tratamiento (Kamper 1990). También se ha observado este hecho en los pacientes en hemodiálisis que no recibían EPO. En los que la recibían se han incrementado las necesidades de la misma (Albitar 1998). Walter en 1993 realizó la primera publicación sugestiva de la inhibición de la eritropoyesis por los ARA II. En los pacientes en hemodiálisis se ha demostrado que existe un aumento de renina al final de cada sesión y este hecho se explica como respuesta a la reducción de volumen. Paralelamente existe un aumento en la secreción de epoyetina. Vlahakos en 1995 demostró que este aumento en la producción de epoyetina después de la hemodiálisis está bloqueada cuando los pacientes están tratados con ARA II. Existe alguna evidencia in vitro de que la angiotensina II estimula las células progenitoras de los eritrocitos y que los ARA II las inhibe (Mrug 1997).

En la IRC se produce una disminución de la producción de EPO endógena y este hecho conduce a una disminución progresiva del hematocrito a medida que avanza la insuficiencia renal. La administración de EPO exógena estimula la eritropoyesis y aumenta el hematocrito pero puede tener un efecto presor y dar lugar a HTA (Raine

1991). Si utilizamos como hipotensor un IECA o ARA II se puede producir un descenso del hematocrito o una estabilización del mismo lo que obligaría a incrementar la dosis de EPO administrada, estableciendo un círculo vicioso. Por ello autores como MacDougall (1999) han realizado cuadros sinópticos (algoritmos) que aconsejan administrar hipotensores que no bloqueen el Sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes renales con anemia o bien reducir la dosis de EPO en casos de HTA, cuando el hematocrito del paciente lo permita.

Cuando se trata la HTA con IECAS o ARA II, teniendo en cuenta que la sensibilidad a los mismos varía de un paciente a otro y que su acción sobre la eritropoyesis depende de múltiples factores, debe controlarse de forma estricta el hematocrito sobre todo cuando los pacientes son portadores de insuficiencia renal de cualquier grado y mayormente en los pacientes que están en tratamiento sustitutivo renal y precisan de la administración de epoyetina exógena.

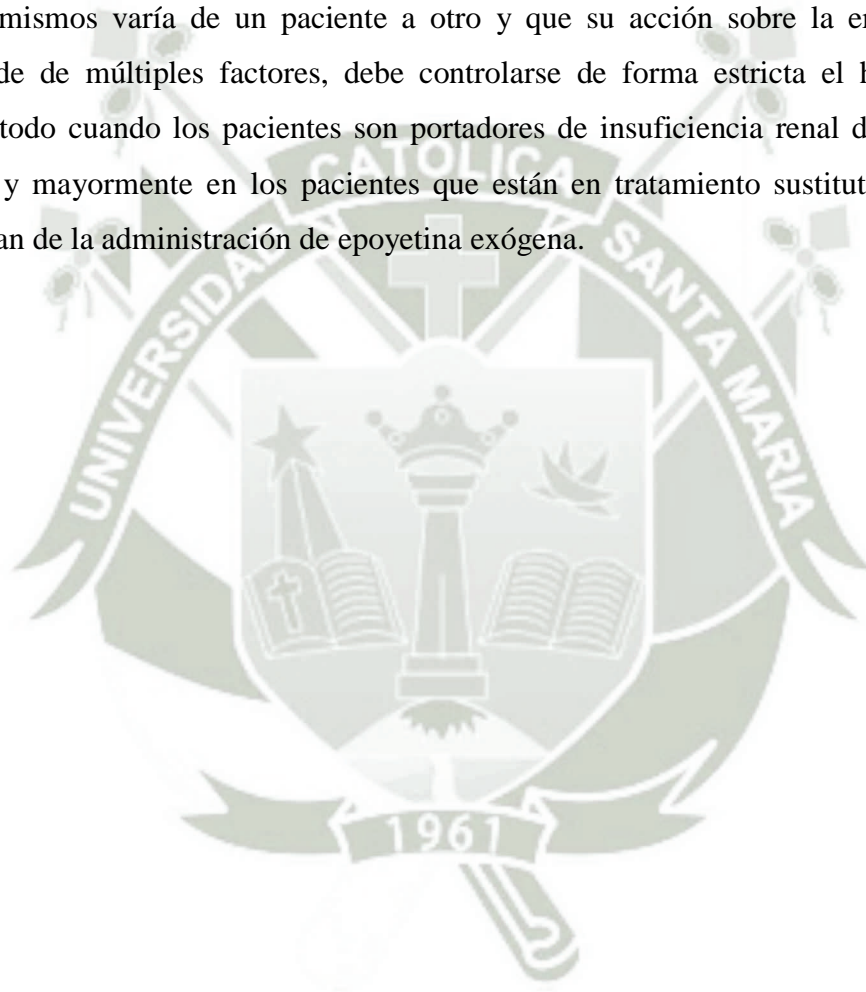


TABLA 21.

FRECUENCIA DE PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE
LOS ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se muestra solo los medicamentos que interaccionaron con los antagonistas de angiotensina II mostrando la prevalencia de cada medicamento.

MEDICAMENTO	ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II					
	Losartan		Valsartan		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Ácido acetil salicílico	0	0.00	1	2.38	1	2.38
Diclofenaco	0	0.00	3	7.14	3	7.14
Epoyetina alfa	1	2.38	15	35.71	16	38.10
Metamizol	0	0.00	1	2.38	1	2.38
Prednisona	0	0.00	1	2.38	1	2.38
Nifedipino	1	2.38	7	16.67	8	19.05
Amlodipino	0	0.00	5	11.90	5	11.90
Diltiazem	0	0.00	2	4.76	2	4.76
Metildopa	1	2.38	2	4.76	3	7.14
Atenolol	0	0.00	2	4.76	2	4.75
Total	3	7.14	39	92.86	42	100.00

Fuente: Elaboración propia

En tabla 21 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos antagonista angiotensina II en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentándose en mayor frecuencia Epoyetina alfa para el antihipertensivo Valsartan con 35.71%, mientras que la menor frecuencia de casos de probables interacciones medicamentosas lo presentó el antihipertensivo Losartan con 7.14%. Estos resultados difieren con los reportados por Irfan *et al.* (2004) donde de los 55 pacientes tratados

con el antihipertensivo antagonista angiotensina II (Losartan) y Epopetina alfa todos presentaron interacción medicamentosa.

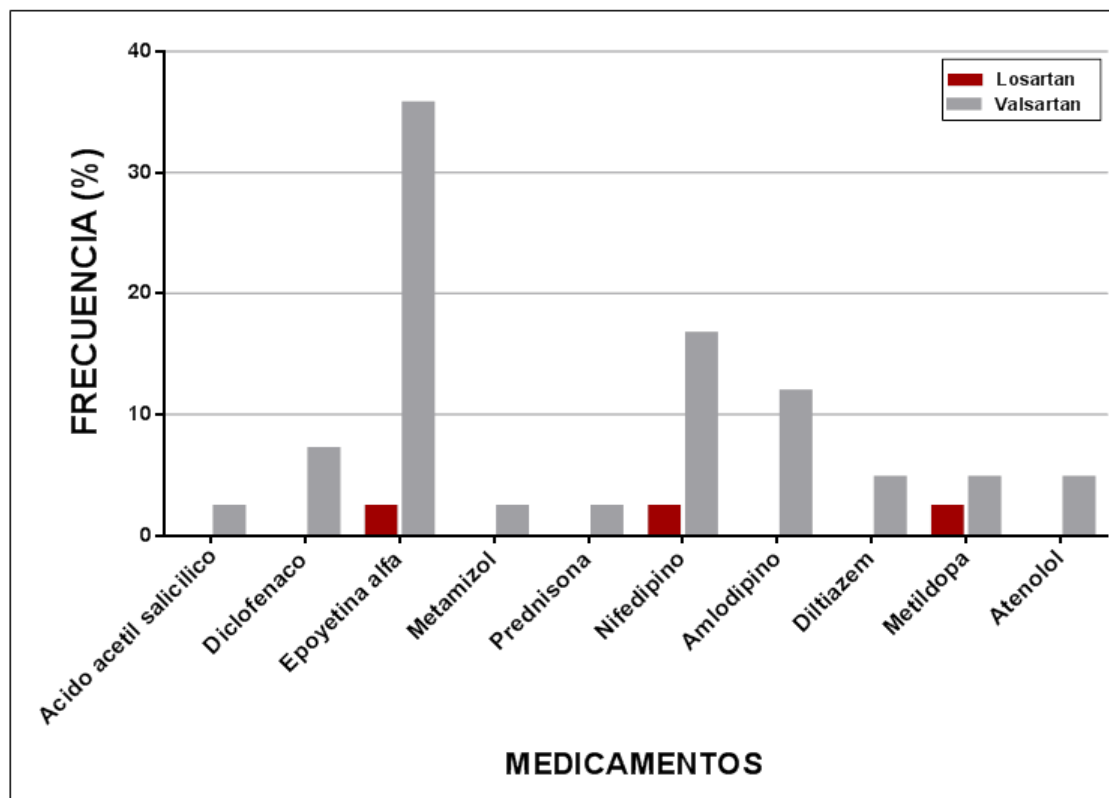


Figura 15. Probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos antagonistas angiotensina II en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodialisis del Hospital III EsSalud-Puno. Elaboración propia.

TABLA 22.
PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En la siguiente tabla se presenta los resultados obtenidos al encontrar en las recetas de los medicamentos dispensados a los farmacos diureticos del ASA, siendo la furosemida el unico encotrados en este grupo .

<i>MEDICAMENTO</i>	<i>DIURETICOS DEL ASA</i>
<i>FUROSEMIDA</i>	
Ácido fólico	0
Carbonato de Ca	0
Calcitriol 0.25	0
Calcitriol 1g/ml	0
Epoyetina alfa	0
Hidroxicobalamina	0
Nifedipino	1
Piridoxina clorhidrato	0
Tiamina clorhidrato	0
TOTAL	1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 22 se tiene las probables interacciones medicamentosas de los antihipertensivos diuréticos del ASA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno en el cual se puede apreciar que de todos los medicamentos presentados, uno presento interacción medicamentosa, esta interacción es de tipo farmacodinamica y de sinergismo. , el efecto hipotensor aumenta si los antagonistas de los canales de calcio se administran junto con diuréticos del ASA ,siendo los mecanismos antihipertensivos muy diferentes para cada medicamento , el nifedipino bloquea los canales de calcio e impide su entrada a las células de la musculatura lisa vascular , ocasionando un potente efecto vasodilatador y la Furosemida inhiben el transporte de sodio, potasio y

cloro, y reducen la diferencia de potencial positiva en la luz tubular del Asa de Henle (ahí es donde bloquean ese movimiento de iones).



TABLA 23.
FRECUENCIA DE PROBABLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE
LOS ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

En al siguiente tabla se aprecia la única interacción encontrada con la furosemida que fue con el Nifedipino.

MEDICAMENTOS	DIURETICOS DEL ASA	
	Furosemida	
	N°	%
Nifedipino	1	100.00
TOTAL	1	100.00

Fuente: Elaboración propia

En el tabla 23 se muestra la frecuencia de la interacción medicamentosa de los antihipertensivos diuréticos del ASA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, presentándose solo Nifedipino.

TABLA 24.
FRECUENCIA DE LAS PROBABLES INTERACCIONES
FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD - PUNO

En la siguiente tabla se aprecia la frecuencia de las probables interacciones farmacocinéticas en los pacientes con IRC, los cuales se encontraron luego de la clasificación de probables interacciones en farmacocinéticas y farmacodinámicas presentado los resultados por cada grupo de antihipertensivo.

<i>FARMACOS</i>	<i>FRECUENCIA</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>
<i>ANTIHIPERTENSIVOS</i>		
INHIBIDORES ECA	2	11.76
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS	11	64.71
FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL	0	0.00
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS	3	17.65
BETA BLOQUEANTES	1	5.88
ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II	0	0.00
TOTAL	17	100.00

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 24 se tiene las Probables interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos en pacientes con insuficiencia renal crónica en la unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, la mayor frecuencia se presentó en bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas con un 64.71%, seguido de los bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas con 17.65% y en menor frecuencia se presentó probables interacciones medicamentosas en los fármacos beta bloqueantes con 5.88%.

TABLA 25.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACOCINETICA DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>INHIBIDORES ECA</i>	
	CAPTOPRIL	ENALAPRIL
HIERRO 20 mg	1	0
ALOPURINOL	1	

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 25 se tiene las Probables interacciones farmacocinéticas de los Antihipertensivos Inhibidores ECA en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacocinética, se presentó 1 caso entre el captopril (antihipertensivo inhibidor ECA) y el hierro 20mg y 1 caso con alopurinol.

TABLA 26.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BETA BLOQUEANTES</i>
	ATENOLOL
RANITIDINA	1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 26 se tiene las Probables interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos beta bloqueantes en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacocinética, se presento 1 caso entre el medicamento atenolol (antihipertensivo beta bloqueante) y la ranitidina.

TABLA 27.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Calcio NO DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS</i>	
	DILTIAZEM	
NIFEDIPINO	1	
GLUCONATO DE CALCIO	1	
RANITIDINA	1	

Fuente: Elaboración propia

En el tabla 27 se tiene las probables interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacocinética, se presentó 1 casos entre el medicamento diltiazem (antihipertensivo bloqueante de los canales de Ca no dihidropiridinas) y el nifedipino, también se presentó 1 casos de interacción con el gluconato de calcio 1 caso con ranitidina.

TABLA 28.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACOCINETICAS DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Calcio DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Calcio DIHIDROPIRIDINAS</i>	
	NIFEDIPINO	AMLODIPINO
GLUCONATO DE CALCIO	1	
RANITIDINA	6	1
ALPRAZOLAM	2	
DILTIAZEM	1	

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 28 se tiene las probables interacciones farmacocinéticas de los Antihipertensivos Bloqueantes de los canales de Ca Dihidropiridinas en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacocinética, se presentó 1 caso entre el medicamento nifedipino (antihipertensivo Bloqueantes de los canales de Ca dihidropiridinas) y el gluconato de calcio, 6 casos con la ranitidina, 2 casos con con alprazolam, 1 caso con diltiazem, mientras que para entre el medicamento amlodipino y la ranitidina se presentó solamente 1 caso.



TABLE 29.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD
- PUNO

En al siguiente tabla se puede apreciar las probables interacciones en farmacodinamicas y farmacocinéticas, la frecuencia de las probables interacciones farmacodinamicas presentando los resultados por cada grupo de antihipertensivos .

<i>FARMACOS</i>	<i>FRECUENCIA</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>
<i>ANTIHIPERTENSIVOS</i>		
INHIBIDORES ECA	78	34.67
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS	63	28.00
AGONISTAS CENTRALES ALFA 2 Y OTROS FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL	15	6.67
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CA NO DIHIDROPIRIDINAS	18	8.00
BETA BLOQUEANTES	8	3.56
ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II	42	18.67
DIURETICOS DEL ASA	1	0.44
Total	225	100.00

Fuente: Elaboración propia

En tabla 29 se tiene las probables interacciones farmacodinamicas de los antihipertensivos en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, la mayor frecuencia se presentó en inhibidores ECA con 34.67%, seguido de bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridinas con 28.00% y en menor frecuencia con los diuréticos del ASA con 0.44%. La mayor frecuencia que presentó los antihipertensivos inhibidores

ECA, es debida a que la hipertensión son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica y contribuir significativamente a morbilidad y mortalidad. A pesar de las acciones de protección antihipertensivos, los Inhibidores ECA son conocidos por reducir los niveles de sobre la eritropoyetina recombinante humana (EPO) en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (23).

TABLA 30.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS INHIBIDORES ECA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>INHIBIDORES ECA</i>	
	CAPTOPRIL	ENALAPRIL
CARBONATO DE CALCIO	16	4
EPOYETINA ALFA	20	3
NIFEDIPINO	12	
AMLODIPINO	1	1
DILTIAZEM	15	1
NAPROXENO	1	
DICLOFENACO	1	
METILDOPA	2	
OMEPRAZOL	1	

Fuente: Elaboración propia

En tabla 30 se tiene las probables interacciones farmacodinamicas de los Antihipertensivos Inhibidores ECA en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinamica, se presentó 78 casos entre los medicamentos captopril y enalapril (inhibidores ECA) y otros medicamentos, las probables interacciones con captopril y Epyetina alfa fueron las más frecuentes con 20 casos seguido de las probables interacciones producidas con el carbonato de calcio con 16 casos y 15 casos con diltiazem, 12 casos con nifedipino, mientras que con naproxeno, omeprazol y diclofenaco se presentó 1 caso para cada interacción. Para el Enalapril las probables interacciones más frecuentes se presentaron con el carbonato de calcio con 4 casos, seguido de las probables

interacciones con epoyetina alfa con 3 casos, solamente 1 caso con amlopidino y 1 caso con diltiazem.

TABLA 31.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BETA BLOQUEANTES EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BETA BLOQUEANTES</i>
	ATENOLOL
VALSARTAN	2
AMLODIPINO	1
METILDOPA	2
NIFEDIPINO	2
DILTIAZEM	1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 31 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos beta bloqueantes en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 8 casos entre el medicamento atenolol (beta bloqueante) y otros medicamentos, presentándose 2 casos con los fármacos valsartan, metildopa y nifedipino ,1 caso con los medicamentos amlopidino y diltiazem.

TABLA 32.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS ANTAGONISTA ANGIOTENSINA II EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>ANTAGONISTA ANGIOTENSINA II</i>	
	LOSARTAN	VALSARTAN
DICLOFENACO		3
EPOYETINA ALFA	1	15
NIFEDIPINO	1	7
AMLODIPINO		5
METILDOPA	1	2
DILTIAZEM		2
ATENOLOL		2
METAMIZOL		1
PREDNISONA		1
ACIDO ACETIL SALICÍLICO		1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 32 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos antagonistas de angiotensina II en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 42 casos entre los medicamentos losartan y valsartan (antagonista angiotensina II) y otros medicamentos, las probables interacciones con valsartan fueron las mas frecuentes; siendo las probables interacciones más frecuentes con la epoyetina alfa con 15 casos seguido de las probables interacciones producidas con el nifedipino con 7 casos y 5 casos con el amlodipino, mientras que con metamizol, ácido acetil salicílico y prednisona se presentó 1 caso para cada interacción. Para losartan las probables interacciones que se presentaron fueron con epoyetina alfa, nifedipino y metildopa con 1 caso para cada interacción.

TABLA 33.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICA DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Calcio NO
DIHIDROPIRIDINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III
ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca NO DIHIDROPIRIDINAS</i>
	DILTIAZEM
CARBONATO DE CALCIO	7
VALSARTAN	2
CAPTOPRIL	5
DICLOFENACO	1
ENALAPRIL	1
METILDOPA	1
ATENOLOL	1

Fuente: Elaboración propia

En tabla 33 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas en pacientes con Insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 18 casos entre el medicamento diltiazem (bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas) y otros medicamentos, siendo las probables interacciones más frecuentes con el carbonato de calcio con 7 casos seguido de las probables interacciones producidas con el captopril con 5 casos y valsartan con 2 casos, mientras que con diclofenaco, enalapril, metildopa y atenolol se presentó 1 caso para cada interacción.

TABLA 34.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICA DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS
FARMACOS DE ACCIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>AGONISTAS CENTRALES ALFA 2 Y OTROS FARMACOS DE ACCIÓN</i>	
	METILDOPA	
NIFEDIPINO		4
LOSARTAN		1
CAPTAPRIL		2
DILTIAZEM		1
PARACETAMOL		1
ATENOLOL		2
VALSARTAN		2
HIERRO 20 mg		1
AMLODIPINO		1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 34 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos fármacos de acción central en pacientes con Insuficiencia renal Crónica en la Unidad de hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 15 casos entre el medicamento metildopa (fármacos de acción central) y otros medicamentos, siendo las más frecuentes con nifedipino con 4 casos seguido de las probables interacciones producidas con el captopril, atenolol y valsartan con 2 casos, mientras que con losartan, diltiazem y amlodipino se presentó 1 caso para cada interacción.

TABLA 35.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca
DIHIDROPIRIDINAS
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE
HEMODIALISIS DEL HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION MEDICAMENTOSA</i>	<i>BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE Ca DIHIDROPIRIDINAS</i>	
	NIFEDIPINO	AMLODIPINO
DICLOFENACO	2	
CARBONATO DE Ca	17	5
CAPTOPRIL	12	1
VALSARTAN	7	5
LOSARTAN	1	
METILDOPA	4	1
ATENOLOL	2	1
NAPROXENO	2	1
ENALAPRIL		1
FUROSEMIDA	1	

Fuente: Elaboración propia

En tabla 35 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los Antihipertensivos Bloqueantes de los Canales de Calcio Dihidropiridinas en pacientes con Insuficiencia renal Crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 63 casos entre los medicamentos nifedipino y amlodipino (bloqueantes de los canales de Ca dihidropiridinas) y otros medicamentos, las probables interacciones con nifedipino fueron las más frecuentes; siendo las probables interacciones más frecuentes con el carbonato de calcio con 17 casos seguido de las probables interacciones producidas con captopril con 12 casos y 7 casos con el valsartan, mientras que con losartan y furasemida se presentó 1 caso para cada interacción. Para amlodipino las probables interacciones más frecuentes se presentaron con el carbonato de calcio y valsartan con 5 casos, solamente se presentó 1 caso para cada interacción con captopril, metildopa, atenolol, naproxeno y enalapril.

TABLA 36.
PROBABLES INTERACCIONES FARMACODINAMICAS DE LOS
ANTIHIPERTENSIVOS DIURETICOS DEL ASA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>TIPO DE INTERACCION</i>	<i>DIURETICOS DEL ASA</i>
<i>MEDICAMENTOSA</i>	FUROSEMIDA
NIFEDIPINO	1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 36 se tiene las probables interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos diuréticos del ASA en pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD-Puno, en el cual se observa que de acuerdo al tipo de interacción medicamentosa farmacodinámica, se presentó 1 caso entre el medicamento furosemida (diurético del ASA) y la nifedipino.

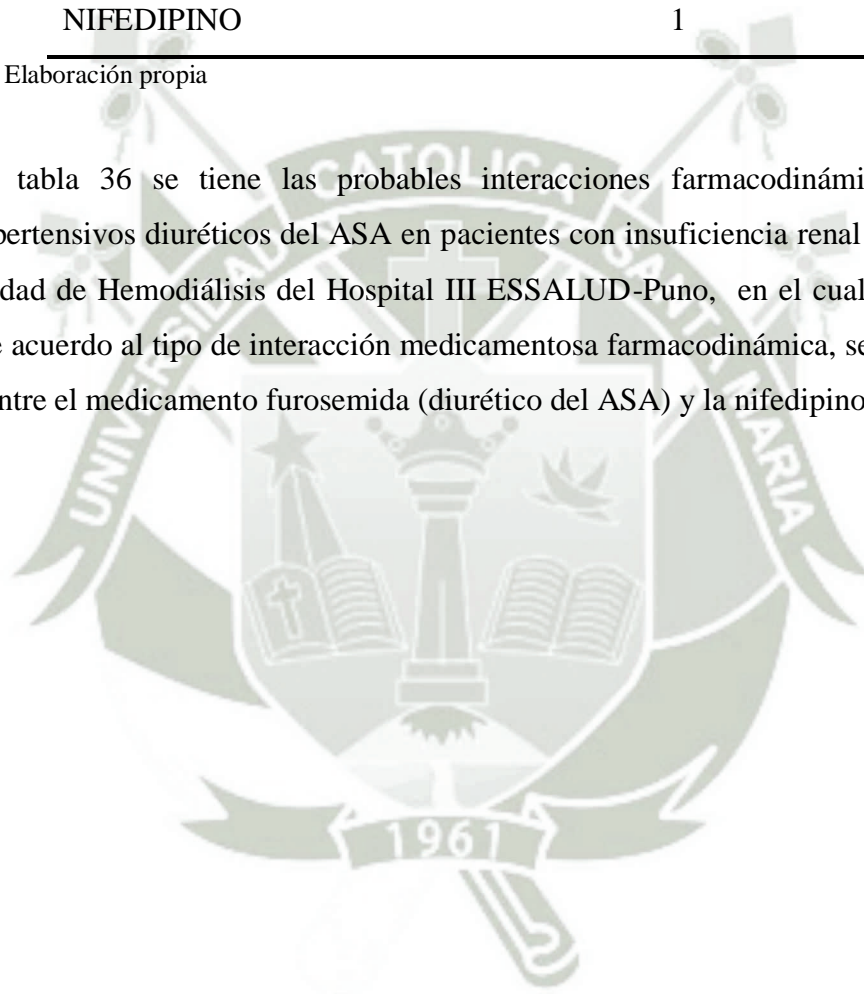


TABLA 37.
ENFERMEDADES CONCOMITANTES DE LOS PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL III ESSALUD-PUNO

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
IRC-GOTA	1	2.08
IRC-HIPERTRIGLICERIDOS	1	2.08
IRC-NEUMONIA	3	6.25
IRC-OBESIDAD	1	2.08
IRC-GASTRITIS	33	68.75
IRC-GASTRITIS-BRONQUITIS	1	2.08
IRC-HIPERPARATOROIDISMO	1	2.08
IRC-ARTRITIS	1	2.08
IRC-NEUMONIA-BRONQUITIS	1	2.08
IRC-BRONQUITIS-GASTRITIS-DIABETES	1	2.08
IRC-HEPATITIS VIRAL CRONICA	1	2.08
IRC-DIABETES-NEUMONIA-DESNUTRICION	1	2.08
IRC-GASTRITIS-ANEMIA	1	2.08
IRC-ANEMIA	1	2.08
TOTAL	48	100.00

Fuente: Hoja Farmacoterapéutica. Elaboración propia

En tabla 37 se muestra la presencia de enfermedades concomitantes que presentaban los pacientes con insuficiencia renal crónica en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD Puno, el 68.75% de pacientes presentaron respectivamente IRC y gastritis en mayor frecuencia, seguido de IRC y neumonía con 6.25% de los casos, mientras que las demás enfermedades presentaron 1 caso representando el 2.08% del total.

Se puede apreciar que el mayor porcentaje de pacientes además de tener IRC también tienen gastritis lo que podría ser una consecuencia de la gran cantidad de medicamentos que llevan cada mes, en la mayoría de los casos combinan y toman estos sin seguir las indicaciones médicas.



1. Se logró identificar 242 probables interacciones medicamentosas con antihipertensivos administrados a 72 pacientes en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital III ESSALUD- Puno en el periodo de Enero – Julio del 2014, donde la mayor prevalencia de probables interacciones medicamentosas se presentó en el grupo de fármacos antihipertensivos Inhibidores ECA con 33.06%; seguido de los Bloqueantes de los Canales Calcio Dihidropiridinas con una prevalencia de 30.58% del total de probables interacciones medicamentosas; de los pacientes que presentaron probables interacciones medicamentosas 48 fueron hombres y 24 mujeres, lo cual nos muestra una diferencia entre el número de hombres y mujeres con ayuda de los perfiles farmacoterapéuticos, presentándose más probables interacciones medicamentosas en varones con 56.95% que en mujeres con 25.00%, además la mayor frecuencia de probables interacciones medicamentosas se presentó en pacientes entre los 61 y 70 años de edad con un 27.78% del total de pacientes.
2. Se identificó 17 probables interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético, la mayor frecuencia de estas probables interacciones medicamentosas farmacocinéticas se presentó en el grupo de fármacos bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas con 64.71%, seguido de los bloqueantes de los canales de Calcio no dihidropiridinas con 17.65%, destacando la interacción farmacocinética con mayor frecuencia entre el nifedipino (antihipertensivo bloqueante de los canales de Calcio dihidropiridinas) y la ranitidina con 6 casos.
3. Se identificó 225 probables interacciones medicamentosas de tipo farmacodinámico, la mayor frecuencia de estas probables interacciones medicamentosas farmacodinámicas se presentó en el grupo de fármacos inhibidores ECA con 34.67%, seguido de los bloqueantes de los canales de Calcio dihidropiridinas con 28.00%, destacando la interacción farmacodinámica con mayor frecuencia entre el captopril (inhibidor ECA) y la epoyetina alfa con 20 casos.

RECOMENDACIONES

1. Se debe realizar estudios prospectivos con la participación e intervención del profesional de farmacia en el manejo terapéutico, a través de diferentes programas desarrollados con el fin de reducir el uso inapropiado de medicamentos, para evitar o disminuir la ocurrencia de interacciones de fármacos antihipertensivos en terapias para pacientes con IRA.
2. Se debe incluir un manejo multidisciplinario de medicamentos que considere no solo al médico, sino a otros profesionales de la salud en su manejo, como es el caso del farmacéutico clínico u hospitalario.
3. Una de las mejores maneras de evitar las interacciones de fármacos es mantener una lista actual de todos los medicamentos de prescripción, los suplementos alimenticios, las vitaminas y minerales que está tomando y compartir la lista con los médicos.
4. Para disminuir la prevalencia de las interacciones medicamentosas, en los centros de salud a nivel nacional, es necesario de un asesoramiento fármaco terapéutico previo al establecimiento de la terapia, a fin de evitar el riesgo de aparición de interacciones medicamentosas clínicamente importantes.
5. Se debería tener en consideración la presente tesis como referencia de como esta la situación de los pacientes en la unidad de Hemodiálisis de los diferentes hospitales de ESSALUD, ya que los procedimientos son los mismos y estas interacciones se pueden estar repitiendo a gran escala en hospitales con mayor población y quizá con mayor prevalencia.

6. Llevar un programa de dosis para los pacientes de la unidad de Hemodiálisis , para llevar un control de la frecuencia con que toman los medicamentos y verificar que siguen las indicaciones medicas , de esta manera los pacientes también puedan consultar cuando exista alguna duda al momento de tomar sus medicamentos ya que esto puede evitar este tipo de interacciones o alguna toxicidad dada por el mal uso de medicamentos ,siendo beneficioso para el paciente al momento de mejorar la calidad de vida .

7. Dado los resultados de esta investigación se sugiere replantear las terapias antihipertensivas ya que las actuales presentan muchas probables interacciones medicamentosas y carecen de otros medicamentos que sirven para eliminar los efectos secundarios de los antihipertensivos.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALFRED GOODMAN GILMAN.(2003). LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA (10ª ED.). MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE MEXICO.
2. ALMERA, M. (1998) “Drug Biotransformation”, en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G.Katzung,ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs. 50-61.
3. ANÓNIMO (1999). *J. Am. Med. Assoc.* 282: 267-70.
4. BIANCHI, S., BIANCHINI, E., FEDELE, D. Y SCANAVACCA, P.2011. DETECTION AND ANALYSIS OF POSSIBLE INTERACTIONS BETWEEN DRUGS PRESCRIBED AT HOSPITAL DISCHARGE. Department of PHarmacy, University Hospital of Ferrara, Corso Giovecca Ferrara (Italy)
5. BOURNE, H.R.(1998.) “Drug receptors & PHarmacodynamics”,en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed San Francisco: Appleton Lange, págs. 9-33.
6. BRUNTON, L. L .(1996). “Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes”, en “*Goodman and Gilman’s. The pHarmacological basis of therapeutics*” (L.S Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman &.P.B. Molinoff) 9ª. ed. New York: McGraw Hill, págs. 917-36.
7. FERNÁNDEZ, MARIA. (2012). Estudio Observacional Prospectivo sobre Interacciones Medicamentosas en Pacientes Onco-Hematológicos. Tesis para optar al grado de Doctora en Farmacia. Universidad de Murcia.
8. FONTCUBERTA J, TAMARGO J. NOVARTIS. (2003) Terapia anticoagulante oral (TAO). Manual de interacciones farmacológicas., Scientific Communication Management, S.L.
9. FRIEDMAN M. E.; SUAREZ-KURTZ G.; KACZOROWSKI G. J.: KATZ G. (2004) Farmacología – Bloqueantes de los canales de calcio.

10. GALINDO, F.(2012). Estudio de interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos en atención primaria. Tesis doctoral, Sevilla – España.
11. GARCÍA BARRETO D, TORUNCHA A. (1997). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Rev Cubana de Cardiología Cir Cardiovasc*; 11:29-46.
12. HANSTEN, P.D. (1998). “Appendix II. Important drug interactions & their mechanisms”, en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G.Katzung,ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs.. 1059-69.
13. HOLECHEK, M. (2004) Intervención enfermera: Insuficiencia renal aguda y enfermedad renal crónica. En: Lewis, Heitkemper y Dirksen: *Enfermería Médico Quirúrgica*. Madrid: Elsevier. Sexta edición. Volumen II; 45: 1244-1265.
14. HOLFORD, N.G., Ch.B. Frack & L.Z. Benet.(1998). “PHarmacokinetics & PHarmacodynamics”, en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed San Francisco: Appleton Lange, págs. 34-39.
15. HOLFORD, N.G., CH.B. FRACK & L.Z. BENET.(1998). “PHarmacokinetics & PHarmacodynamics”, en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G.Katzung,ed.) 7ª ed San Francisco: Appleton Lange,págs. 34-39.
16. HOLGADO, R. Y DEL CASTILLO, D. El acceso vascular en la hemodiálisis. *Nefrología Clínica*.
17. IRFAN, Z., KAUSAR, A., FAREEHA, A. Y ABID, L. (2004). Angiotensin converting enzyme inhibitors impair recombinant human erythropoietin induced erythropoiesis in patients with chronic renal failure.
18. JACOBS, R.A. & J.B. GUGLIELMO .(2001). “Antiinfective chemotherapeutic & Antibiotic agent”,en “*Lange. Current Medical Diagnosis & Treatment*”.
19. JOHNSON, M.R. & D.J. RITCHIE. (2001). “Antimicrobials”,en “*The Washington manual of medical therapeutics*” (S.N. Ahya, K. Flood, S. Paranjothi & R.A. Schaiff, eds.). 30ª ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins, págs. 275-78.
20. JUNO, J., MUHAMMED, M., Y SHASTRY, C. (2013). A study on drug related problems and pHarmacist intervention in patients undergoing

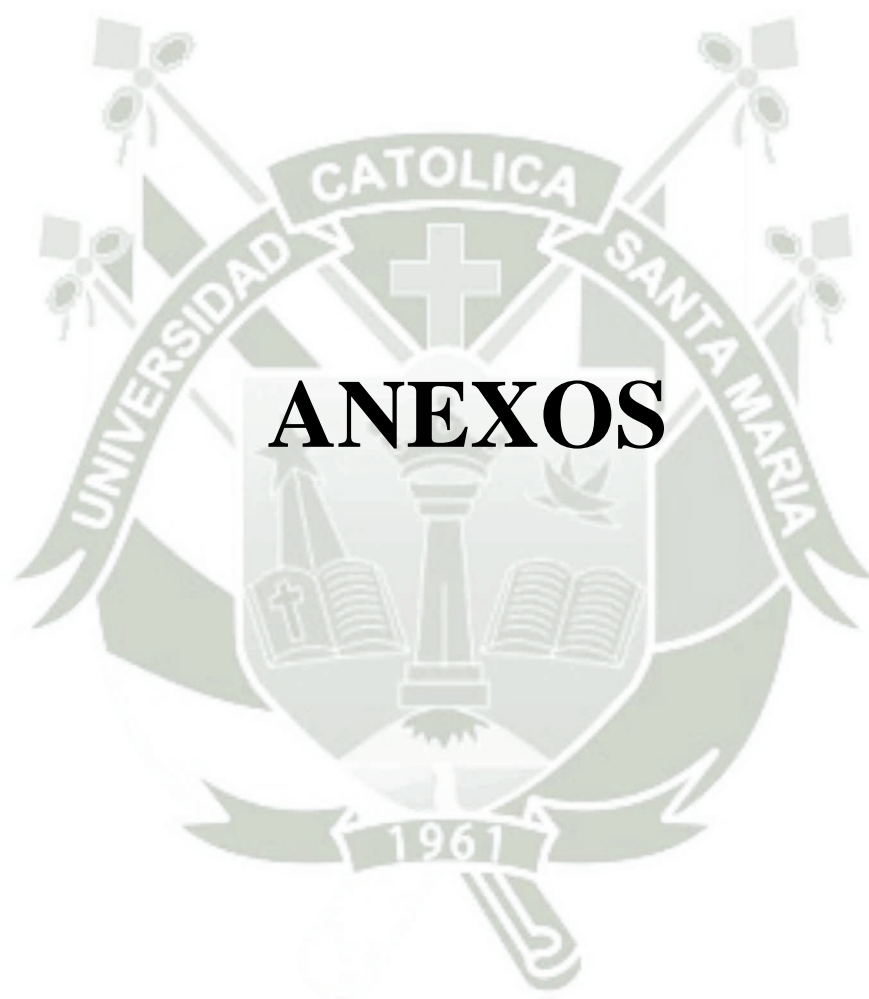
- haemodialysis in a tertiary care hospital. Department of PHarmacy Practice, NGSM Institute of PHarmaceutical Sciences, Mangalore.
21. L.M. Tierney, S.J. McPHee & M.A Papadakis,eds. 40^a ed. New York: Mc Graw-Hill,págs. 1494-537.
 22. LINARES BORGES, A. (2002). Temas de Antimicrobianos. Colombia: Universidad Simón Bolívar.
 23. LORENZO SELLARÉS, V., TORRES RAMÍREZ, A., HERNÁNDEZ MARRERO, D., AYUS, J.C. (2002). Manual de Nefrología. (2^a ed). Madrid: Elseviers Science.M y REUBEN J. P.1986. Two calcium currents in a smooth muscle celí line. Am. J. PHysiol. 250: H699 -H703.
 24. MARCUS, F.Y., L.H. OPIE, E.H. SONNENBLICK & K.CHATTERJEE. (1995). “Digital y otros agentes inotrópicos”, en “*Fármacos en Cardiología*” (L.H. Opie) 4^a ed. México: Interamericana, págs.156-86.
 25. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).2004.Formulario modelo.
 26. RANG, H. P, M.M. DALE & J.M. RITTER .(1999). “Absorption and distribution of drug”, en“*PHarmacology*” 4^a ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 61-77.
 27. RANG, H.P., M.M. DALE & J.M. RITTER .(1999). “Individual variation and drug interaction”, en “*PHarmacology*” 4^a ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 746-56.
 28. RANG, H.P., M.M. Dale & J.M. Ritter.(1999). “How drug act: general principles”, en “*PHarmacology*”4^a ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 2-19.
 29. RODRIGUEZ-BENOT, A Y MALO, M. Aspectos Técnicos de la Hemodialisis, Hemodiafiltracion y Hemo filtración. Nefrología Clínica.
 30. ROOS, E.M. (1996). “PHarmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect”, en “*Goodman and Gilman’s. The pHarmacological basis of therapeutics*” (L.S. Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman &.P.B. Molinoff) 9^a ed. New York: McGraw Hill, págs. 29- 42.

31. ROSENFELD, G.C. & D.S Loose- Mitchell .(1998). “General principles of drug action”, en “*PHarmacology*” (Board review series). 3ª ed. USA: Williams & Wilkins, págs. 1-26.
32. ROSENFELD, G.C. & D.S LOOSE- MITCHELL.(1998). “Drug acting on the central nervous system: antidepressant drug”, en “*PHarmacology*” (Board review series). 3ª ed. USA: Williams & Wilkins, págs. 125-132.
33. ROZMAN, C .(1992). “Principios de la práctica médica”, en “*Medicina Interna*” (F. Valenti & C. Rozman, eds.) 12ª ed. Ediciones Doyma, Barcelona, España, págs. 3-22.
34. SANCHEZ, P.;GARCIA, A.G.; MARTINEZ-SIERRA,R., Y VELASCO, A.(1977).”Inhibicion of norepinephrine uptake by phenoxybenzamine and desmethylimipramine in the isolated guinea-pig atrium”.*J.PHarmacol. Exp. Ther.*, 201:192-198.
35. SELLERS, E. M. & M.K. ROMACH.(1998). “Drug interactions”,en “*Principles of Medical PHarmacology*” (H. Kalan, ed.) 6ª ed. , Estados Unidos, págs. 801-10.
36. SHERER, J. & D. NISSEN (2001) “Mosby Gen Rex”, Ed. Mosby, St Lois.
37. SWEARINGEN, P.(2008). Trastornos renales y urinarios, sección dos: insuficiencia renal. En *Manual de Enfermería Médico-Quirúrgica. Intervenciones enfermeras y tratamientos interdisciplinarios*. Barcelona: Elsevier Mosby. Sexta edición. 4: 274-289.
38. WAY, W.L., H.L. FIELDS & L. WAY (.1998). “Opioid Analgesics & Antagonists”, en “*Basic & Clinical PHarmacology*” (B.G. Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs.496-515.
39. *Dr. David García Barreto , Alberto Hernandez Cañero(1999) Antagonistas de la angiotensina II* Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, (archivo PDF) recuperado de : http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol13_2_99/car11299.htm
40. Sociedad española de nefrología , (2014) *Antagonistas de la angiotensina II* (archivo PDF) recuperado de :<http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=224> (inf. De aporte de calcio en IRC)
41. Vidal vademécum Spain,(2010) *Vademecum internacional* (archivo PDF) recuperado de : www.vademecum.medicom.es

42. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España,(2016) *Medicamentos y Antihipertensivos* (archivo PDF)España, recuperado de : www.portalfarma.com
43. Instituto Químico Biológico(2014)*Interacciones medicamentosas* (archivo PDF)España, recuperado de : www.iqb.es
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Guía de prescripción terapéutica (2018), *Guía de prescripción terapéutica* ,España,PHarma editores 2016, recuperado de: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.pHp?Y2FBMXNIMDQ%3D>
45. Ministerio de Salud de Perú - OGEI -Biblioteca Central(2011) *Interacciones Medicamentosas* ,Av. Salaverry N° 801, Jesús María • Lima • Perú ,recuperado de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/biblio/plm/src/im/Interacciones.htm>
46. ALBITAR S. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.(1998; 13: 1206-1210).
47. ALVAREZ ARROYO M.V. . JASN (1998; 9: 1998-2004).
48. BJORCK S. BR.MED.J. (1986); 293: 471-474.
49. BOYER S.H. BLOOD(1992); 80: 2503-2509.
50. CHIEN S. CARDIOVASC.MED(.1977); 2: 356-360.
51. DAGHER F.J. TRANSPLANTATION (1979);28: 496-498.
52. DE SCHOENMAKERE G. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.(1988).
53. GLICKLICH D. TRANSPLANTATION (1999); 68: 62-666.
54. GRUTZMACHER P. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.(1988); 3:496-501.
55. HIRAKATA H. AM.J.NEPHROL. (1984);4:355-360.
56. HIRAKATA H. CLIN. NEPHROL. (1986); 26: 27-32.
57. JENSEN J.D. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.(1991); 6: 825-829.
58. KAMPER A.L. SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. (1990); 50: 611-618.
59. MACDOUGALL I.C. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT. (19990;14: 1836-1841.
60. MIYAKE T. J.BIOL.CHEM.(1987); 252: 5558-5564.
61. MORRONE L.F. TRANSPLANTATION (1997); 64: 913-918.
62. MRUG M. J.CLIN.INVEST.(1997); 100:2310-2314.
63. PAPAYANNOPOULOU T. BLOOD(1993); 81: 299-308.
64. PAULO L.G. PROC.SOC.EXP.BIOL.MED.(1973); 142:771-775.
65. RAINE AEG. LANCET (1988); I: 97-99.

66. RAINE AEG. AM.J.KIDNEY Dis.(1991); 18:76-83.
67. REAMS G.P. ARCH.INT.MED.(1986); 146: 2145-2148.
68. REISSMAN K.R. BLOOD (1980); 5: 372-380.
69. REN H.Y. J.BIOL.CHEM. (1994); 1963-1968.
70. SHERWOOD J.B. BLOOD (1979); 54: 885-893.
71. TORREGROSA J.V. TRANSPLANTATION (1994); 58: 311-314.
72. TSUDA H. EUR.J.HAEMATOL. (1994); 52: 207-215.
73. VLAHAKOS D.V. CLIN. NEPHROL. (1995); 43: 53-59.
74. WALTER J. NEPHROL. DIAL. TRANSPLANT.(1993);8:1428-1432.
75. YOSHIDA A.NEPHRON (1991); 59: 334-335.





ANEXO 1

FICHA FARMACOTERAPEUTICA

NOMBRE:

EDAD: SEXO:

DIAGNOSTICO:

MEDICAMENTOS :

<i>Medicamentos</i>	<i>HORA DE ADMINISTRACION</i>			
	Cada 8 horas	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Otro
Captopril 25mg				
Nifedipino 10mg				
Carbonato de calcio 500mg				
Calcitrol 0.25mg				
Acido folico0.5mg				
Tiamina clorhidrato 100mg				
Epoetina alfa < eritropoyetina humana 2000UI/ml				
Hidroxocobalamina 1 mg / ml				
Calcitrol 1g/ml				
Nutriente enteral para insuficiencia renal				
Amlodipino 10mg				
Ranitidina 300mg				
Naproxeno 250mg				
Omeprazol 20 mg				
Dialtiazem clorhidrato 60mg				
Valsartan 80mg				
Hierro 20mg/ml				
Indometacina 25mg				
Paracetamol 500mg				
Diclofenaco sódico 25mg				
Pirodixina clorhidrato 50mg				
Metildopa 250 mg				
Atenolol 100mg				
Acido acetilsalicílico 100mg				
Sal ferrrosa 15 mg/5ml				
Cafalexina 500mg				
Gabapentina 300mg				
Enalapril maleato 10mg				
Amikacina 250mg/ml				

OTROS:

HEMODIALISIS	SEMANA			
	I	II	III	IV
6				
10				
12				
15				

COMENTARIOS :.....
.....
.....
.....
.....



ANEXO 2

MEDICAMENTOS DISPENSADOS

FECHA : 22/07/2013
 HORA : 12:58:04
 PAGINA : 1
 PROGRAMA: FARM01

MEDICAMENTOS DESPACHADOS

ACTOMEDICO: 4011488
 AUTOGENERADO: 5701020EIMCI006
 H/C: 5989
 N° ORDEN : 9121422
 FECHA REGIST: 04/07/2013

ESSALUD-HOSP. III PUNO
 FARMACIA CONS. EXT. Y EMERG.
 MARINELA

F. DESPACHO: 04/07/2013
 SERVICIO : ADI NEFROLOGIA
 MEDICO : 29462 FIGUEROA MEJIA JOSE ANGEL
 NOMBRE : ENRIQUEZ MONCADA IRENE

RECETA	COD. MEDIC.	DESCRIPCION	UM	Cant. Desp.
2627378	010450025	OMEPRAZOL 20 MG	TB	30
2627379	010700001	ACIDO FOLICO 0.5 MG	TB	30
2627382	011100050	TIAMINA CLORHIDRATO 100 MG	TB	30
2627386	010750041	CARBONATO DE CALCIO 500 MG s MES DE IsN CA	TB	90
2627388	010750007	CALCITRIOL 0.25 µg	TB	30
2627394	010400036	MILITIAZEM CLORHIDRATO 60 MG	TB	90
2627395	010700008	ERITROPOYETINA HUMANA 2000 UI/ML X 1 ML AM	AM	12
2627398	010700031	HYDROXOCOBALAMINA 1 MG / ML X 1 ML	AM	4
2627400	010750008	CALCITRIOL 1 µg/ML X 1 ML	AM	4
2627470	010400086	VALSARTAN 80 MG	TB	120
2627471	010700059	HIJERRO (SACARATO) 20 MG / ML FE X 5 ML	AM	4

Hunter.

Interacción: SI

Recibi Conforme
 D.N.I.:

Didiazem → Cubrilo del calcio → F.D.
 → Valsartan → F.D.
 Valsartan → Platriozem → F.D.
 Eprexina → F.D.