



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE
ANTIHIPERTENSIVOS CON LA ANESTESIA GENERAL**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ESCALONA ESPINOSA

ASESOR DE TESIS:

DR. RUBÉN VELÁZQUEZ SUÁREZ



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE VALIDACIÓN Y RECONOCIMIENTO DEL DOCUMENTO

Dr. ALFREDO SIERRA UNZUETA
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. RUBEN VELÁZQUEZ SUÁREZ
Profesor Titular del curso de Anestesiología
Y Jefe del Servicio de Anestesiología

DR. RUBÉN VELÁZQUEZ SUÁREZ
Asesor de Tesis

DR. ALEJANDRO ESCALONA ESPINOSA
Autor

DEDICATORIAS

A Dios por dejarme existir y ser lo que soy.

A mis padres Rosa Maria y Fernando por el apoyo incondicional en toda mi vida y por los ánimos que me dan cuando más lo necesito. Los amo.

A mis hermanos Omar y Fernando que siempre han estado conmigo. Por supuesto a mis cuñadas Fanny y Sheila y a mi único y mejor sobrino Alan.

A mi familia, sobre todo a mi abuela que contribuyó mucho en mi formación como persona.

A mis amigos (hermanos) incondicionales de toda la vida: Ángel, Oscar, Mónica, Sandra, Liz, Cinthya, Vero, Polo, Ruth, Rocío, David, Iván, Abraham, Andrea, Karlita, Dulce, Berenice.

A mis mejores amigos de la universidad Beto y Mónica

A mis demás amigos: Gerardo, Gabriel, Jesús, Alfredo, Héctor,

A todos mis compañeros residentes del hospital español y a los que conocí en otros hospitales. Y por supuesto a los internos que se acercaban a mi para compartir conocimientos y experiencias.

A mis compañeros residentes (roomies) del servicio social: Alexandra, Paola, Lety y Omar. "Actopan"

A todas las enfermeras que me apoyaban y ayudaban en mi formación práctica.

A los médicos adscritos y asociados del hospital Español, por su enseñanza y paciencia.

A mi asesor de tesis y jefe del servicio por toda esa gran enseñanza y paciencia.

GRACIAS !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.....	4
Regulación Normal de la presión arterial.....	5
Causas identificables de Hipertensión Arterial.....	6
Síntomas.....	8
Complicaciones.....	9
Clasificación.....	9
Subtipos.....	10
Tratamiento.....	12
ANTIHIPERTENSIVOS.....	14
Diuréticos.....	14
Vasodilatadores.....	17
Bloqueadores de los canales de calcio.....	23
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....	24
Agonistas de los receptores de angiotensina.....	26
MECANISMOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	27
Citocromo P-450 y familias.....	29
MEDICAMENTOS QUE ACTUAN SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR.....	30
Interacciones Físico químicas.....	31
Interacciones farmacocinéticas.....	31
Interacciones Farmacodinámicas.....	32
Interacciones con los bloqueadores de los canales de calcio.....	34
Bloqueadores alfa.....	34
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40

INTRODUCCIÓN

Conocemos como interacción medicamentosa la modificación del efecto de un fármaco por la administración previa o concomitante de otro.

Un fármaco es cualquier sustancia que ocasiona un cambio en la acción biológica a través de sus acciones químicas, en la mayoría de los casos la molécula del fármaco interactúa con una molécula específica en el sistema biológico que desempeña una función reguladora; es decir se trata de una molécula receptora¹.

Para poder interactuar de modo químico con su receptor, la molécula de un fármaco debe tener tamaño, carga eléctrica, forma y composición anatómica apropiadas. Un fármaco útil debe tener las propiedades necesarias para ser transportado desde su sitio de administración hasta su sitio de acción.¹

Las interacciones entre un fármaco y el organismo se dividen convenientemente en dos clases. Las acciones del fármaco en el cuerpo se denominan procesos farmacodinámicos, y las acciones del organismo sobre el medicamento se conocen como procesos farmacocinéticas. Estos procesos rigen la absorción, distribución y eliminación de fármacos.¹

La mayor parte de las interacciones farmacodinámicas se manifiestan por una modificación en la respuesta del órgano efector. Estas son extraordinariamente difíciles de clasificar dada la gran variedad de mecanismos de acción que existen ya que muchos fármacos pueden ejercer su efecto a través de varios mecanismos de acción. Se desconocen muchas interacciones de este tipo, por lo que la gran mayoría pueden encuadrarse dentro del concepto de inesperadas.¹

Estas interacciones pueden producirse en: los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor o por la activación o depresión de los sistemas fisiológicos sobre los que actúan los fármacos que participan en la interacción.

Por otro lado pueden producir interferencias en el mecanismo de acción en: sistemas de transmisión, canales de iones, regulación hormonal o regulación de la homeostasis.

El paciente hospitalizado o que ha de ser intervenido quirúrgicamente esta con mucha frecuencia polimedicado. Por otra parte, los agentes anestésicos ejercen interacciones entre ellos y/o con los medicamentos utilizados en el periodo perioperatorio.

La práctica anestésica se basa en el uso de fármacos, por lo consiguiente se tienen que producir interacciones. Las mayores interacciones se dan generalmente en los pacientes que reciben medicamentos múltiples, por lo tanto, es importante que los anesthesiólogos conozcan las interacciones que se pueden producir durante el periodo perioperatorio.⁴

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se realizan procedimientos anestésicos en pacientes sanos y pacientes con enfermedades concomitantes o crónico degenerativas, que requieren la toma de medicamentos los cuales en muchos casos no pueden ser suspendidos previos al procedimiento anestésico – quirúrgico. El anesthesiólogo debe tomar en cuenta todas las drogas para la administración de los anestésicos por las interacciones que pudieran llegar a tener en el periodo perioperatorio y que en la mayoría de las veces no se les presta la importancia necesaria. Hay que tener en cuenta que estas interacciones unas veces son benéficas y otras perjudiciales para el paciente. Generalmente los enfermos explican los medicamentos que están tomando al anesthesiólogo y éste, cuando la intervención es programada, puede tenerlo en cuenta y tomar las medidas oportunas, pero cuando es de emergencia no podrá hacer más que tener en cuenta los medicamentos que recibe el paciente y evitar los que puedan reaccionar con ellos durante el periodo perioperatorio, ya que la administración conjunta de los medicamentos puede alterar las acciones de cada uno de ellos 2.

Por tal motivo es conveniente tener a la mano material didáctico para conocer y prepararnos para cuando se tengan pacientes polimedcados sobre todo con antihipertensivos, ya que la hipertensión arterial es uno de los dos padecimientos mas frecuentes en pacientes que van a ser sometidos a cirugía.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La hipertensión arterial sostenida daña los vasos sanguíneos de riñones, corazón y cerebro, además de incrementar la incidencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria y ataque cerebro vascular, se ha demostrado que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente la morbilidad y mortalidad. Se dispone de muchos fármacos eficaces para su tratamiento. Conocer mecanismos antihipertensores y sitios de acción permite predecir con exactitud su eficacia y toxicidad. Como resultado, el uso racional de estos agentes, solos o en combinación, puede reducir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad en la mayoría de los pacientes².

El diagnóstico de hipertensión se basa en mediciones repetidas y reproducibles de la presión arterial elevada. Hay factores de riesgo como la raza negra, tabaquismo, hiperlipidemia, diabetes y antecedente familiar de enfermedades cardiovasculares para padecerla.³

Quizá sólo en 10 a 15% de los pacientes se conoce una causa específica de hipertensión. Sin embargo, es importante considerar las causas específicas en cada caso, debido a que algunas de ellas son susceptibles de tratamiento quirúrgico definitivo, como: constricción arterial renal, coartación de la aorta, feocromocitoma, enfermedad de Cushing y aldosteronismo primario.⁵

Los pacientes en quienes no puede detectarse una causa específica de la hipertensión se dice que padecen hipertensión esencial.

En la mayoría de los casos, la presión arterial elevada se relaciona con un aumento global en la resistencia al flujo de sangre por las arteriolas, aunque el gasto cardíaco suele ser normal.

REGULACIÓN NORMAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Conforme a la ecuación, la presión arterial (PA) es directamente proporcional al producto del flujo sanguíneo (gasto cardiaco) por resistencia al paso de la sangre por las arteriolas precapilares (resistencia vascular periférica):

$$PA = GC \times RVP$$

Fisiológicamente, tanto en individuos normales como en hipertensos la presión arterial es mantenida mediante una regulación, momento a momento, del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos: arteriolas, vénulas poscapilares y corazón. Un cuarto sitio del control anatómico, los riñones, contribuye al mantenimiento de la presión arterial al regular el volumen de líquido intravascular. Los barorreflejos, mediados por los nervios simpáticos, actúan en combinación con mecanismos humorales, incluyendo el sistema renina – angiotensina – aldosterona, para coordinar el funcionamiento de estos cuatro sitios de control y mantener la presión normal. ¹

La regulación de la presión arterial en pacientes hipertensos difiere de la normal en que los barorreceptores y los sistemas de control de la presión y del volumen sanguíneo renal parecen “programarlos” a un nivel más elevado de presión arterial.

Los barorreflejos son responsables de los ajustes rápidos en la presión arterial, como en la transición de una postura reclinada a una de pie.

Neuronas simpáticas centrales que proceden del área vasomotora de la médula espinal son tónicamente activas.

Los barorreceptores carotídeos son estimulados por el estiramiento de las paredes de los vasos debido a la presión interna.

La activación de los barorreceptores inhibe la descarga simpática. A la inversa, al disminuir el estiramiento se reduce la actividad de los barorreceptores. Así en el caso de la transición a una postura erecta, los barorreceptores captan el

decremento en la presión que resulta de la acumulación de la sangre en las venas por debajo del nivel del corazón al reducirse el estiramiento de las paredes, y se desinhibe la descarga simpática. El aumento del flujo de salida simpático actúa a través de terminaciones nerviosas incrementando la resistencia vascular periférica y el gasto cardiaco, restaurando de este modo la presión arterial normal.¹

Respuesta renal a la presión arterial baja

A través del control del volumen sanguíneo, los riñones son los principales responsables del control de la presión arterial a largo plazo. Un descenso en la presión de riego renal causa la redistribución del flujo sanguíneo y aumenta la reabsorción de sal y agua. Además, una presión baja en las arteriolas renales así como la actividad neuronal simpática estimula la producción de renina, lo cual aumenta la producción de angiotensina II. La angiotensina II causa constricción directa de los vasos de resistencia y estimulación de la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, lo cual aumenta la absorción de sodio renal y el volumen sanguíneo intravascular.

CAUSAS IDENTIFICABLES DE HIPERTENSIÓN ⁶

- Hipertensión de origen renal
 1. Pielonefritis crónica.
 2. Glomerulonefritis aguda o crónica.
 3. Poliquistosis renal.
 4. Estenosis vasculorrenal.
 5. Tumores productores de renina.
 6. Patología renal unilateral: atrofia segmentaria, tumor renal
 7. Retención primaria de sodio: Síndrome de Liddel o de Gordon.
 8. Nefritis de diversas etiologías.
 9. Conectivopatías y vasculitis: Lupus sistémico, esclerodermia.
 10. Nefropatía diabética.

- Hipertensión de origen endocrino ⁸
 1. Hiperfunción adrenal cortical (Cushing, hiperaldosteronismo primario, Síndrome adrenogenital primario...)
 2. Hiperfunción medular adrenal: feocromocitoma
 3. Acromegalia
 4. Hipo/hipertiroidismo
 5. Hipercalcemia
 6. Hiperparatiroidismo
 7. Hemangioendotelioma
 8. Tumor extraadrenal cromafines
 9. Tumor carcinoide

- Hipertensión de origen psicógeno
 1. Estrés
 2. Cirugía
 3. Traumatismo craneal severo
 4. Enfermedades graves

- Hipertensión de origen neurológico:
 1. Síndrome diencefálico
 2. Disfunción del sistema nervioso autónomo
 3. Poliomielitis
 4. Polineuritis. (Guillain- Barré, Saturnismo, Porfiria intermitente aguda)
 5. Aumento de la presión intracraneal
 6. Sección aguda de la médula espinal
 7. Apnea del sueño

- Hipertensión de origen farmacológico ⁷
 1. Simpaticomiméticos
 2. Regaliz

3. Interacciones de inhibidores de la Monoamina oxidasa con alimentos ricos en tiramina (queso, chocolate, cerveza...)
 4. Antidepresivos tricíclicos
 5. Intoxicación por talio.
 6. Antiinflamatorios no esteroideos.
 7. Corticoides
 8. Anticonceptivos orales (estrógenos)
 9. Ciclosporina A
 10. Eritropoyetina
- Aumento del volumen intravascular
 1. Transfusiones
 2. Sueroterapia
 3. Policitemia.
 - Alteraciones vasculares
 1. Coartación de aorta
 2. Fístula arteriovenosa
 3. Insuficiencia aórtica
 - Hipertensión relacionada con la gestación.
 - Hipertensión relacionada con sustancias de abuso: alcohol, cocaína.

SÍNTOMAS

La mayor parte del tiempo, no se presentan síntomas. Los síntomas que pueden ocurrir abarcan 5.

- Confusión
- Dolor de pecho

- Zumbido o ruido en el oído
- Latidos cardíacos irregulares
- Hemorragia nasal
- Cansancio
- Cambios en la visión

COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ⁶

- Disección aórtica
- Daño en los vasos
- Daño cerebral
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Daño renal
- Insuficiencia renal
- Ataques cardíacos
- Enfermedad cardíaca hipertensiva
- Accidente cerebrovascular
- Pérdida de la visión

CLASIFICACIÓN ³

CLASIFICACIÓN	Presión Sistólica	Presión Diastólica	Tratamiento
Normal	< 120	<80	Sin antihipertensivo
Prehipertensión	120 – 139	80 - 89	Sin antihipertensivo
Estadio 1	140 – 159	90 – 99	Diuréticos tipo tiazidas, y considerar ACEI, ARB, BB, CCB
Estadio 2	>= 160	>= 120	Combinación de dos medicamentos, usualmente diurético de tipo tiazida más ACEI, o BB, o CCB

ACEI: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

BB: Beta bloqueador.

ARB: Bloqueador de receptor de angiotensina.

CCB: bloqueador de canales de calcio.

CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE HIPERTENSIÓN

Declaración científica de la American Heart Association (AHA)

Hipertensión sistólica aislada (HSA)

A medida que los adultos van envejeciendo, la PA sistólica tiende a elevarse y la PA diastólica tiende a descender. Cuando la PA sistólica media es mayor o igual a 140 y la PA diastólica media es menor de 90 mmHg el paciente es clasificado como poseedor de una HSA. El crecimiento de la presión del pulso (sistólica menos diastólica) y la presión sistólica predice el riesgo y determinan el tratamiento.

Hipertensión sistólica aislada en el paciente joven

En niños mayores y adultos jóvenes, más a menudo en varones la combinación de un crecimiento estatural rápido y la gran elasticidad de las arterias acentúa la amplificación normal de la onda de pulso entre la aorta y la arteria braquial (donde se mide la PA), dando lugar a una presión sistólica elevada en la arteria braquial pero con unas presiones diastólicas y media normales. No obstante, la presión sistólica aórtica es normal.

Hipertensión diastólica aislada (HDA)

Es más frecuente en adultos jóvenes. Se define como PA sistólica menor de 140 mm Hg y PA diastólica igual o superior a 90 mmHg. Aunque generalmente se cree que la presión arterial diastólica es el mejor predictor de riesgo en pacientes menores de 50 años, algunos estudios prospectivos sobre hipertensión diastólica aislada han llegado a la conclusión de que su pronóstico puede ser benigno. Esta cuestión aún está bajo controversia.

Hipertensión de bata blanca (HBB) o hipertensión aislada de la consulta

Se define habitualmente como la persistencia de una PA media elevada en la consulta de más de 140/90 mmHg y la presencia de lecturas ambulatorias al despertar con una media inferior a 135/85 mmHg. Ocurre entre el 15-20% de las

personas con una hipertensión en estadio 1. Los pacientes con HBB pueden progresar hacia una hipertensión sostenida y necesitan ser seguidos de manera cuidadosa mediante lecturas la PA tanto en consulta como en domicilio.

Hipertensión enmascarada o hipertensión ambulatoria aislada

Es menos frecuente que la anterior pero más problemática para detectarse, se encuentra la condición inversa a la bata blanca: una PA normal en la consulta y elevación de la PA en el domicilio o en el trabajo. Existe la evidencia de que tales *pacientes* presentan un mayor daño de los órganos diana y tiene un mayor riesgo que los sujetos que permanecen normotensos durante todo el tiempo.

Pseudohipertensión

En un pequeño número de pacientes de edad avanzada, las arterias musculares de la periferia se vuelven muy rígidas, de manera que el manguito debe situarse en una presión más alta para poder comprimirlas, la arteria braquial o la radial pueden incluso palparse de manera distal al manguito completamente inflado (signo de Osler positivo). Aunque esta maniobra no es un procedimiento fiable para el cribado de pseudohipertensión.

Hipotensión ortostática o postural

Se define como la reducción de la PA sistólica en al menos 20 mmHg y la diastólica en al menos 10 mmHg hasta 3 minutos después de mantenerse en ortostatismo (de pie). Si se produce de manera crónica, puede deberse a un problema de regulación del sistema nervioso autónomo. Estos pacientes pueden presentar una profunda hipotensión cuando están de pie y grave hipertensión cuando se acuestan durante la noche.

TRATAMIENTO

En la mayor parte de los casos, la causa de la HTA es desconocida. Sin embargo, puede ser tratada eficazmente, disminuyendo la TA a niveles manejables o normales y evitando todas las consecuencias graves de la HTA, con lo que se mantendría una esperanza de vida normal.

El tratamiento de la hipertensión arterial se base en los siguientes puntos:

1. Dieta
2. Ejercicio
3. Tratamiento con medicamentos.

DIETA

La sal excesiva en la dieta causa retención de líquidos y aumento de TA. Para disminuir la TA, el primer paso es disminuir la ingesta de sal total (incluida la contenida en el pan, los caldos concentrados, los alimentos preparados, etc.) hasta una cantidad menor de una cucharadita al día.

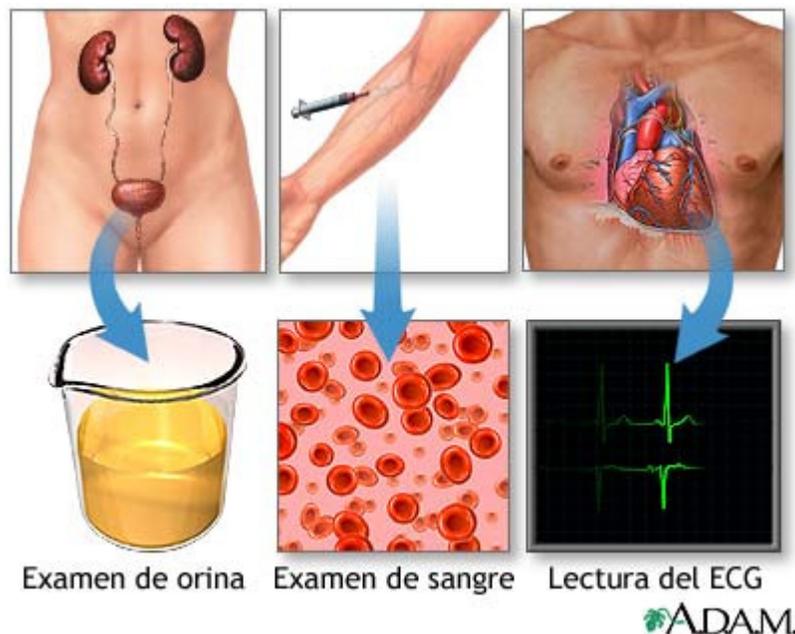
Las necesidades diarias de sal están en torno a medio gramo al día (media cucharadita), pero en una dieta occidental normal se consume ocho veces dicha cantidad, no sólo en sal de salero, sino también en snacks, quesos, embutidos, condimentos, sopas de sobre.

El sodio no está sólo en la sal, sino también en el glutamato monosódico, la levadura, etc., por lo que hay que leer las etiquetas de los productos envasados al hacer una dieta hiposódica estricta.

Puede mejorar la presión arterial el comer más frutas y verduras que contiene potasio, y por ello favorecen esta reducción.

Por otra parte, el exceso de peso contribuye a un mayor trabajo cardíaco. La obesidad está asociada a la hipertensión arterial en gran medida, en parte debido a que los obesos tienen un aumento de la insulina que a través de un menor flujo de la circulación renal produce una retención de sales (Sodio). Una dieta baja en calorías (1200 cal) con escaso aporte de grasas puede producir por cada 10 Kg. de disminución de peso una disminución de 10 mm. Hg. En algunas personas basta disminuir de peso para controlar la presión arterial⁷.

Antes de iniciar un tratamiento para la hipertensión arterial se recomiendan pruebas de laboratorio rutinarias para identificar lesiones de órganos o tejidos u otros factores de riesgo. Entre estas pruebas de laboratorio están: general de orina, biometría hemática, química sanguínea (potasio, sodio, creatinina, glucosa en ayunas, colesterol total y colesterol de proteína de alta densidad y un ECG (electrocardiograma). Se puede recomendar pruebas adicionales con base en la condición del paciente⁴.



ANTIHIPERTENSIVOS ¹²

Todos los antihipertensivos actúan en uno o más de los cuatro sitios de control anatómicos y producen efectos interfiriendo en los mecanismos normales de regulación de la presión arterial.

Existen muchos medicamentos diferentes que se pueden utilizar para tratar la hipertensión, como los siguientes:

- Bloqueadores alfa
- IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)
- Bloqueadores de los receptores de angiotensina
- Betabloqueadores
- Antagonistas del calcio
- Alfa-agonistas centrales
- Diuréticos
- Inhibidores de renina, incluyendo Aliskiren (Tekturna)
- Vasodilatadores

DIURÉTICOS

Generalmente, el primer medicamento de elección en la HAS es un diurético. Aumenta la eliminación de orina y sal del organismo, lo que sirve para bajar la TA, tanto por el líquido perdido como porque así disminuye la resistencia al flujo sanguíneo de los vasos del organismo. (Sin embargo, las tiazidas pueden aumentar el nivel de colesterol sanguíneo).

Los diuréticos se dividen en cuatro tipos o clases, que dependen del sitio del nefrón donde bloquean o impiden la reabsorción tubular de Na⁺: diuréticos proximales, los que bloquean la anhidrasa carbónica; diuréticos de asa, que actúan en la rama ascendente del asa de Henle; diuréticos tipo tiazidas o distales, que actúan en el túbulo distal y en el segmento conector (y posiblemente en la

porción temprana del túbulo colector cortical); los diuréticos antikaluréticos, actúan en el tubo distal y colector cortical y en células sensibles a aldosterona. Finalmente, los nuevos acuaréticos aumentan la excreción de agua al bloquear la acción de la hormona antidiurética en los receptores V2 del túbulo colector cortical. Es importante señalar que el sitio del nefrón donde funcionan cada uno de los fármacos diuréticos es lo que determina su potencia o sea su capacidad de excretar Na^+ y agua. El segmento proximal es el que reabsorbe mayor cantidad de Na^+ , (alrededor del 60-65 %); le sigue el asa de Henle (25-30%).

Por lo tanto , sería razonable suponer que un diurético proximal, tal como un inhibidor de la anhidrasa carbónica como es la acetazolamida, debería inducir una pérdida muy sustancial de Na^+ ; sin embargo, esto no ocurre debido a que el Na^+ que escapa a la reabsorción, lo reclama ávidamente la rama ascendente de Henle y el resto del túbulo distal.

El manitol es un polisacárido que, al no reabsorberse por los epitelios tubulares actúa como un diurético osmótico; o sea, inhibe la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo proximal y particularmente en la rama ascendente del asa de Henle. Es interesante señalar que a diferencia de otros diuréticos el manitol produce una diuresis de agua, situación en la cual la pérdida de agua es mayor que la de Na^+ y K^+ . No se utiliza en el tratamiento de padecimientos con edema, ya que el atrapamiento inicial del manitol hipertónico, induce una expansión de volumen, que en la insuficiencia cardíaca es capaz de precipitar edema agudo pulmonar.

Los diuréticos de asa más utilizados en la clínica son: ácido etacrínico, furosemide y bumetanide. Favorecen la excreción del 20 al 25 % del Na^+ filtrado, cuando se administran en dosis máximas. Operan en la rama ascendente cortical y medular e incluyen en su efecto las células de la mácula densa, en la porción más proximal del túbulo distal. En cada uno de estos lugares, la entrada de sodio a la célula está mediada por el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ localizado en la cara luminal o apical de la membrana; este sistema sólo funciona si los cuatro sitios del transportador están ocupados con un Na^+ , un K^+ y dos Cl .

Los diuréticos de asa compiten con los sitios que ocupa el Cl en el acarreador y de este modo reducen drásticamente la entrada de Na⁺ a la célula y su absorción neta.

Los diuréticos tipo tiazida, inhiben el transporte de Na⁺ en el túbulo distal, en el segmento conector al final del distal y posiblemente en la primera porción del túbulo colector cortical (este último hallazgo no está totalmente probado). Estos segmentos sólo absorben del 4 al 5% del Na⁺ filtrado; por lo tanto, los diuréticos tipo tiazida son poco potentes ya que sólo inhiben del 3 al 5% del Na⁺ filtrado. Además, la diuresis neta que se obtiene es aún menor, ya que gran parte del Na⁺ que escapa, lo reabsorbe el túbulo colector cortical. Este comportamiento hace a estos diuréticos no muy útiles en el control de los padecimientos que cursan con edema, pero son excelentes en el tratamiento de la hipertensión arterial en que la pérdida de líquidos corporales no es ni necesaria ni deseable.

Los tres diuréticos ahorradores de K son: amiloride, espironolactona y triamterene, que operan en las células principales del túbulo colector cortical (y posiblemente en el tubo colector papilar y medular interno). La entrada de Na en estos segmentos, es a través de canales de Na sensibles a la aldosterona. La reabsorción preferente de Na que es un catión, sin su anión correspondiente, crea un gradiente eléctrico con la luz tubular negativa; esta diferencia de potencial, favorece la secreción de K⁺ (a través de canales específicos de K) e H⁺. Por lo tanto, la inhibición de la reabsorción de Na en este sitio, puede conducir a hiperkalemia y acidosis debido a la reducción simultánea en la secreción de K⁺ e H⁺.

Tanto el amiloride como la espironolactona funcionan al reducir el número de canales de Na⁺, el primero por un efecto directo y el otro por la inhibición competitiva que ejerce sobre la aldosterona. El triamterene, que es un catión al igual que el amiloride, probablemente también ocluye los canales de Na. Otro catión, el trimetoprim, que es una sulfa, también opera como un diurético

ahorrador de K cuando es administrado a dosis muy altas. Estos diuréticos tienen un efecto salurético muy débil y cuando mucho excretan del 1 al 2% del Na filtrado. Por esto, habitualmente se emplean asociados a un diurético de asa o tiazídico, ya sea para disminuir el grado de pérdida de K o para aumentar la respuesta diurética en pacientes con edema refractario. En los pacientes con cirrosis y ascitis, la espironolactona asociada a diuréticos de asa, es muy efectiva.

VASODILADORES

Los fármacos vasodilatadores producen, por distintos mecanismos, relajación del músculo liso de los vasos, que por tanto se dilatan. Su empleo está indicado en el falla cardíaca, tanto si cursa con un gran aumento de la PCP (insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo de pulmón) como si cursa con un disminución del gasto cardíaco (shock cardiogénico). Asimismo su uso también está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. El efecto benéfico de los fármacos vasodilatadores se produce por un doble mecanismo:

1. Por el efecto de vasodilatación venosa, aumentan la capacitancia del sistema venoso (aumentan el volumen de sangre contenido en el sistema venoso), con lo que disminuye el retorno venoso y la precarga, disminuyendo de esta forma la PCP y mejorando así el edema pulmonar. Esta disminución de la precarga no produce disminución del gasto cardíaco.
2. Por el efecto de vasodilatación arterial se produce una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la poscarga, consiguiéndose de este modo un aumento del gasto cardíaco. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas no disminuye la tensión arterial, ya que se compensa con el aumento del gasto cardíaco.

Aunque todos los vasodilatadores actúan tanto sobre las arteriolas como sobre las venas, algunos actúan predominantemente sobre uno de esos lechos vasculares. Los vasodilatadores se clasifican en: arteriales (efecto predominantemente arterial), venosos (efecto predominantemente venoso) y mixtos (efecto equilibrado sobre el sistema arterial y venoso). Según la situación hemodinámica del paciente puede requerirse un mayor efecto de disminución de la precarga que de la poscarga, o viceversa, siendo entonces preferible un vasodilatador arterial o venoso respectivamente.

ARTERIALES	VENOSOS	MIXTOS
Hidralacina	Nitroglicerina	Nitroprusiato
Labetalol	Dinitrato de Isosorbide	Captopril
Minoxidil	Mononitrato de isosorbide	Nifedipina Prazosin

VASODILATADORES ARTERIALES

Actúan preferentemente sobre los vasos de resistencia dilatando las arteriolas. Aumentan el gasto cardiaco disminuyendo la poscarga, al reducir las resistencias vasculares sistémicas. El efecto sobre la tensión arterial depende de la relación entre el descenso de resistencias vasculares sistémicas y el aumento del gasto cardiaco, cuanto más aumente este último menos descenderá la tensión arterial.

HIDRALACINA - produce vasodilatación por acción directa sobre el músculo liso reduciendo las resistencias vasculares periféricas. Su efecto es exclusivo sobre las arteriolas. Como consecuencia de la reducción de la TA puede producir taquicardia refleja por hiperestimulación simpática.

Su empleo está indicado en la insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en los casos en los que se necesita una reducción importante de las resistencias vasculares sistémicas (por ejemplo en la insuficiencia mitral y aórtica). También se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Se emplea por VO a dosis de 25-100 mg. c/6h.

En situaciones de urgencia como en el tratamiento del EAP o de crisis hipertensivas se emplea por vía IV en dosis de 5-10 mg. a pasar lentamente, pudiendo administrarse hasta 20 mg. c/6h.

LABETALOL - Bloqueante alfa y beta adrenérgico. Por su efecto alfa bloqueante reduce las resistencias vasculares sistémicas y la TA; por su efecto beta bloqueante impide la taquicardia refleja que podría producirse por la hiperestimulación simpática. Indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero no en el de la insuficiencia cardiaca por su efecto bloqueante beta. Dosis habitual por VO es de 400-6000 mg./24h. En el tratamiento de las crisis hipertensivas se emplea por vía IV en bolo inicial de 20 mg. consiguiéndose un efecto máximo en sólo 5 minutos. Se puede continuar con la administración de bolos o ponerse en infusión continua hasta control de la TA.

VASODILATADORES VENOSOS

Su actuación preferente es sobre el territorio venoso. Produce un aumento de la capacidad del lecho venoso periférico, por lo que una mayor cantidad de sangre queda retenida en la periferia disminuyendo por tanto la precarga con lo que se consigue una disminución de las presiones ventriculares de llenado mejorando por tanto la insuficiencia cardiaca congestiva.

Dentro de este grupo están englobados los nitritos que además de mejorar la insuficiencia cardiaca congestiva y disminuir el consumo de oxígeno, también producen vasodilatación coronaria por lo que son muy eficaces en el tratamiento de la angina de pecho.

NITROGLICERINA - produce vasodilatación por relajación directa del músculo vascular. A dosis bajas produce vasodilatación venosa disminuyendo la precarga. A dosis altas también puede tener un efecto vasodilatador arterial, disminuyendo las resistencias vasculares sistémicas. Produce, asimismo, vasodilatación coronaria aumentando el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al miocardio. La nitroglicerina IV se emplea en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva con edema de pulmón, en la angina inestable y el infarto de miocardio, y en situaciones como la hipertensión pulmonar severa y tras cirugía cardiaca. La dosis inicial es de 10 mgr./min, que se puede ir aumentando hasta 50-100 mgr./min.

Algunos aspectos a tener en cuenta relacionados con la administración de nitritos son los siguientes:

- a. Se produce tolerancia tras la administración continuada de NTG durante 48-72 h. Esto es así debido a la depleción de cisteína en las células musculares de los vasos, la cual es necesaria para que la NTG ejerza su efecto de relajación muscular. El Flui mucil (N-Acetilcisteína) puede revertir parcialmente esta tolerancia. En el tratamiento crónico con nitritos por VO o transdérmica se espacian los intervalos entre dosis o se deja un intervalo diario sin tratamiento (por la noche) para permitir la repleción celular de cisteína.
- b. Los nitritos provenientes de la NTG pueden convertir la hemoglobina en metahemoglobina, produciendo metahemoglobinemia, pero a menudo no se evidencia clínicamente. La característica distintiva es la aparición de cianosis, a pesar de la normalidad de los gases en sangre.
- c. La vasodilatación pulmonar producida por la NTG puede aumentar el shunt intrapulmonar empeorando la hipoxemia en pacientes con edema pulmonar.
- d. Puede producirse resistencia a la Heparina durante la infusión simultánea de ambas.

DINITRATO/MONONITRATO DE ISOSORBIDE - son nitratos empleados para la administración por vía oral. El dinitrato se metaboliza en el hígado para convertirse en mononitrato, por lo que estos últimos se pueden considerar mejores al evitar el efecto variable que tiene el metabolismo hepático.

Se administran como profilaxis de la angina de pecho.

VASODILATADORES MIXTOS

Actúan a la vez sobre los vasos de capacidad y de resistencia. El efecto hemodinámico es la suma de los dos anteriores, reduciendo por tanto la precarga y la postcarga. Dentro de este grupo se encuentran el nitroprusiato, el captopril, la nifedipina, el prazosín y la fentolamina.

NITROPRUSIATO - es un potente vasodilatador considerado el número uno en cuanto a eficacia demostrada, constituye el punto de comparación para cualquier nuevo fármaco vasodilatador. Produce relajación directa del músculo liso vascular, tanto arterial como venoso, con un efecto equilibrado de disminución de la precarga y la postcarga, mejorando la congestión pulmonar y aumentando el gasto cardiaco. El comienzo de la acción es rápido y la corta vida media que posee (unos 2 minutos) permiten ajustar la dosis para obtener el efecto hemodinámico deseado, por esto mismo la desaparición del efecto tras su suspensión es rápida.

Su empleo está indicado en el fallo cardiaco severo de cualquier origen, tanto si cursa con insuficiencia cardiaca congestiva, como con bajo gasto cardiaco, siempre que no exista hipotensión. También es el tratamiento de elección de las emergencias hipertensivas. La dosis inicial es de 10 mcgr./min, la cual se va aumentando hasta la consecución del efecto deseado.

Es necesario tener en cuenta a la hora de administrar nitroprusiato las siguientes consideraciones:

- a. Cada vial contiene 50 mg. y se debe diluir en SG5% o SF, nunca en sustancias alcalinas ya que precipitaría.
- b. Se debe emplear en infusión IV continua con bomba para controlar la dosis.
- c. El nitroprusiato es fotosensible. Para evitar su degradación hay que recubrir la solución con una envoltura opaca.

Una vez preparada la solución también se realiza un proceso de desnaturalización espontánea, por lo que debe cambiarse cada 4 horas para evitar la pérdida de eficacia.

- d. El principal efecto secundario es la hipotensión debido a su potente acción vasodilatadora.
- e. Su retirada se debe realizar de manera gradual para evitar que se produzca un efecto rebote.
- f. Los metabolitos del nitroprusiato pueden producir toxicidad si se acumulan en cantidad suficiente. El nitroprusiato se metaboliza en cianuro que bajo la acción enzimática del hígado se convierte en tiocianato. El cianuro bloquea el transporte de oxígeno a nivel celular produciéndose hipoxia celular y acidosis metabólica. Los efectos tóxicos del tiocianato se manifiestan con fatiga, náuseas, desorientación, comportamiento sicótico, convulsiones, exantema cutáneo y depresión de la médula ósea. La toxicidad de estos metabolitos ocurre tan sólo con la administración durante periodos prolongados y a dosis altas.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores de canales de calcio son drogas químicamente diversas que comparten la propiedad de bloquear el flujo de iones de calcio a través de canales de membrana voltaje dependientes tipo L (de inactivación lenta)⁴. Así producen relajación del músculo liso arteriolar y disminuyen la resistencia vascular sistémica y aumentan la descarga simpática mediada por barorreflejo. Con la excepción de verapamilo y diltiazem que tienen efecto cronotrópico e inotrópico negativo, todos producen taquicardia leve a moderada y aumento del gasto cardíaco. Dependiendo de su estructura química, los bloqueadores de canales de calcio tienen efectos diferentes sobre vasodilatación coronaria, contractilidad miocárdica, automaticidad (supresión de nodo sinusal), y conducción cardíaca. Todos serían igualmente eficaces para el tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada, y tan efectivos como los beta-bloqueadores y los diuréticos^{5,6}. Sin embargo, en relación a su capacidad de disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, una de las principales causas de disfunción diastólica, los bloqueadores de calcio son menos efectivos que los inhibidores de la ECA y la metildopa⁷. Existe controversia en relación a si el uso de estas drogas aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente en pacientes diabéticos. Sin embargo, los estudios que sugieren una asociación entre el uso de bloqueadores de canales de calcio e infarto miocárdico no son concluyentes. Uno de los mecanismos potenciales de estos resultados sería la estimulación simpática refleja de receptores beta⁸.

Desde el punto de vista farmacocinético, la biotransformación oxidativa de todos los antagonistas del calcio es mediada por isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A). De esta manera, verapamilo y diltiazem inhiben la depuración de otros substratos de esta enzima (carbamazepina, ciclosporina, lovastatina, simvastatina, midazolam, triazolam, terfenadina, astemizol)⁸. El verapamilo aumenta la concentración de digoxina al disminuir su depuración y su volumen de distribución, y disminuye también el clearance de digitoxina^{9,10}.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Captopril, enalapril, lisinopril, Ramipil, Fosinopril, Trabdolapril, Perindopril.

El sistema renina-angiotensina es una cascada bioquímica compartida por varios órganos: la renina es una enzima proteolítica altamente específica producida por el riñón que genera angiotensina I (AT I) a partir de angiotensinógeno, un precursor inactivo producido por el hígado. Ésta es convertida en angiotensina II (AT II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el plasma y el endotelio renal, cerebral, adrenal, ovárico, y posiblemente otros tejidos^{23,24}. El determinante primario de la tasa de formación de angiotensina es el nivel plasmático de renina²⁵. La AT II se une al menos a dos receptores específicos (subtipos AT 1 y AT 2), y es fundamental en la regulación de la presión arterial, el volumen intravascular, y la circulación regional²⁴.

Los efectos conocidos de la angiotensina II son: vasoconstricción y crecimiento arterial²⁶, estimulación de la secreción de aldosterona²⁷, inhibición de la liberación de renina²⁸, aumento de la reabsorción tubular de sodio²⁹, vasoconstricción renal^{29,30} liberación de prostaglandinas²³, estimulación de la sed y la liberación de vasopresina²³, aumento del tono simpático central y facilitación de la transmisión simpática periférica³¹, aumento de la liberación suprarrenal de epinefrina³², y aumento de la contractilidad e hipertrofia miocárdica³³.

Su contribución al mantenimiento de la presión arterial es especialmente importante en estados de hipovolemia³⁴. La caída de la presión arterial al bloquear el sistema renina-angiotensina es básicamente el resultado de una disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS). Además disminuye el retorno venoso y disminuye la respuesta vasoconstrictora ante estímulos adrenérgicos, sin que exista alteración en la regulación cardíaca autonómica como se proponía inicialmente³⁵.

La presión arterial es mantenida por tres sistemas vasopresores: el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina, y la vasopresina. La acción de todos ellos es mediada por el aumento de la concentración del calcio libre en el músculo liso vascular. Cada uno de estos sistemas presores puede actuar como mecanismo compensatorio cuando otro está deprimido, y el sistema renina-angiotensina es crucial cuando el sistema nervioso simpático es bloqueado por anestesia general o regional³⁶.

Los inhibidores de la ECA suprimen la síntesis de angiotensina II.

Los fármacos disponibles se diferencian en relación a tres propiedades: potencia, si la actividad es de la droga madre o de un metabolito activo, y su farmacocinética (absorción, vida media plasmática, distribución, y mecanismo de eliminación).

Los pacientes tratados con bloqueadores de la ECA dependen del volumen intravascular para mantener su presión arterial y esto se magnifica durante la anestesia³⁷. Cuando se mantienen los inhibidores de la ECA hasta el día de la cirugía, la incidencia de hipotensión después de la inducción de anestesia en pacientes hipertensos es de 75% a 100%³⁸, como consecuencia de la disminución del llene ventricular izquierdo y disminución del gasto cardíaco²⁴. En general, estos episodios de hipotensión son breves y de tratamiento fácil con efedrina o fenilefrina, aunque la eficacia de los agonistas α -1 está disminuida en pacientes con tratamiento crónico con inhibidores de la ECA^{39,40}. En los casos de hipotensión refractaria a efedrina, el uso de norepinefrina o terlipresina (análogo de vasopresina) son efectivos para restaurar la presión arterial ⁴¹⁻⁴³.

En vista de los beneficios del uso de inhibidores de la ECA para el control de la hipertensión arterial y la protección de flujos regionales (renal, hepático, miocárdico, y esplácnico⁴⁴⁻⁴⁶), y dado que la hipotensión en estos pacientes puede ser tratada con relativa facilidad, en pacientes con buena función

ventricular se recomienda mantener los inhibidores de la ECA en el preoperatorio⁴⁷. Sin embargo, en los pacientes con mala función ventricular no existe consenso al respecto.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA pueden desarrollar tos aguda, edema angioneurótico con compromiso de vía aérea como efectos adversos⁴⁸.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Losartán, Irberstán, Candesartán, Valsartán, Telmisartán, Eprosartán.

Los inhibidores de los receptores AT1 (IRAT) son más selectivos que los inhibidores de la ECA para inhibir el sistema renina-angiotensina⁴⁹. Inhiben la respuesta presora a angiotensina II exógena en voluntarios sanos, disminuyen la presión arterial de reposo de pacientes sanos e hipertensos, producen un aumento marcado en la actividad de renina plasmática y angiotensina II, y aumentan el flujo plasmático renal sin alterar la filtración glomerular⁵⁰. Se diferencian de los inhibidores de la ECA en varios aspectos: 1) Los IRAT reducen la activación de receptores AT1 en forma mucho más eficaz que los inhibidores de la ECA, independiente de la vía bioquímica que genera la angiotensina II. 2) Los IRAT indirectamente activan los receptores AT2, ya que se produce un aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II, y los receptores AT2 parecen tener un rol protector en la regulación de la presión arterial y excreción de sodio que es opuesta a los efectos del receptor AT1⁵¹. 3) Sin embargo, los niveles de angiotensina II aumentan aún más en el tratamiento con inhibidores de la ECA, ya que esta enzima participa también en su depuración. 4) Finalmente, los inhibidores de la ECA producen un aumento en otros substratos de la enzima como la bradiquinina⁵², la cual mediaría algunos efectos adversos como la tos.

Si estas diferencias farmacológicas se traducen en diferencias terapéuticas es una pregunta que aún no tiene respuesta. A diferencia de los inhibidores de la ECA los IRAT no producen tos y la incidencia de edema angioneurótico es mucho menor.

En relación a la anestesia, la incidencia de hipotensión después de la inducción de anestesia general sería mayor y más severa en los pacientes en tratamiento con IRAT que en los usuarios de inhibidores de la ECA. Parece ser más frecuente también la refractariedad al tratamiento con efedrina o fenilefrina lo cual plantea la duda razonable sobre la continuación del tratamiento con estas drogas hasta el día de la cirugía^{43,49}.

MECANISMOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los medicamentos anestésicos interfieren entre ellos por mecanismos físicos, químicos o farmacológicos ⁸.

Interacciones directas Físicas o Químicas entre dos medicamentos.

pH del Medicamento.- El efecto conseguido es la inactivación de uno de los componentes de la mezcla, el factor que influye probablemente es la incompatibilidad química.

Incompatibilidad Física.- Es mucho más difícil de poner en evidencia, por ejemplo la absorción de insulina sobre las paredes de los frascos.

Interacciones en el lugar de Absorción

Cuando se añade un vasoconstrictor a una solución de anestésico local, la absorción de éste disminuye, aumentando así el efecto local del anestésico.⁹

Interacción en los lugares de fijación proteica

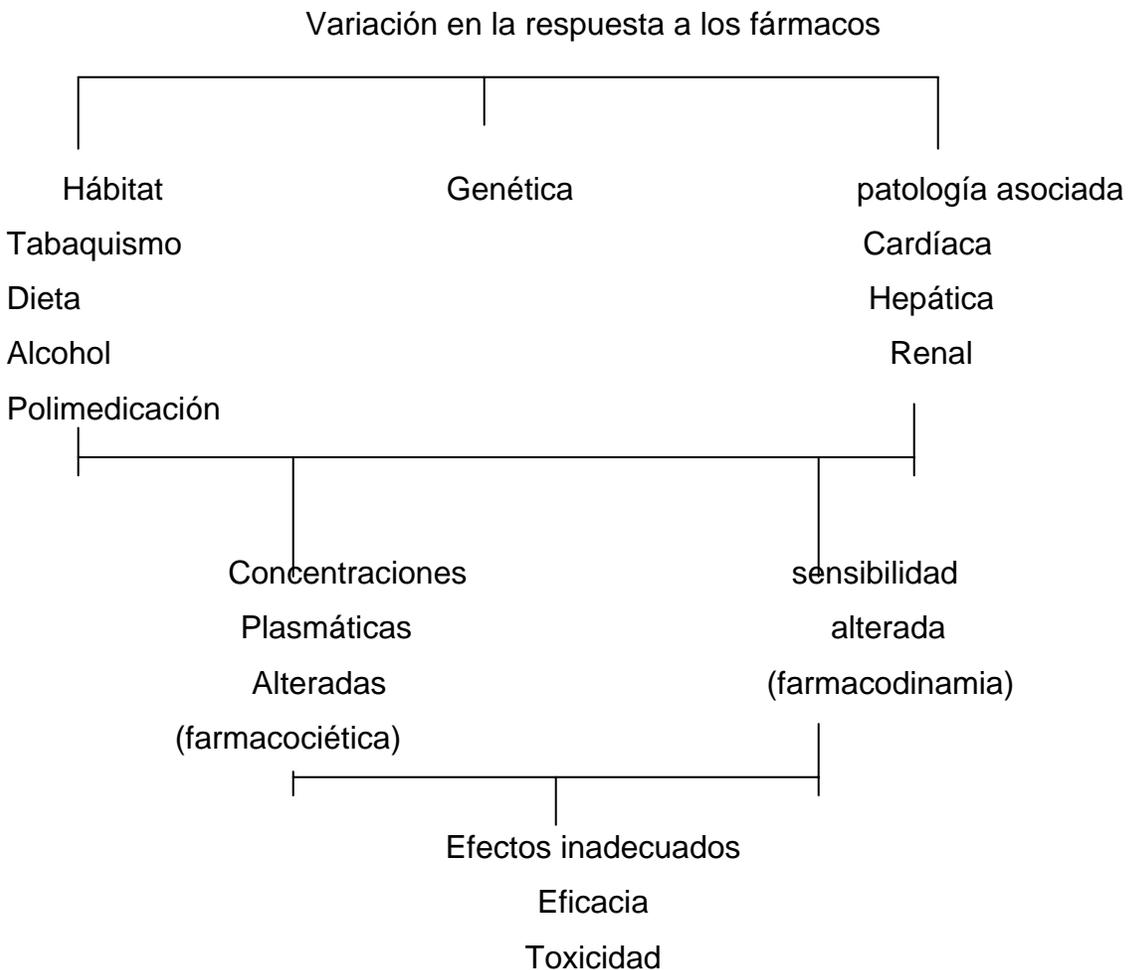
Si el lugar de fijación es el mismo para los dos componentes, la concentración plasmática de uno de los dos aumenta y por lo tanto su efecto clínico.

Interacciones en los receptores

Cuando dos medicamentos entran en competición en el mismo receptor como ocurre con los antagonistas o agonistas parciales 4.

Interacción por alteración del equilibrio ácido básico

Las modificaciones del pH sanguíneo pueden alterar teóricamente la distribución medicamentosa, la absorción intestinal o la excreción urinaria.



Interacciones debida a la Aceleración del Metabolismo del Medicamento

Ocurre a nivel hepático lo más frecuentemente por fenómenos de inducción enzimática en los que participa el citocromo P-450.

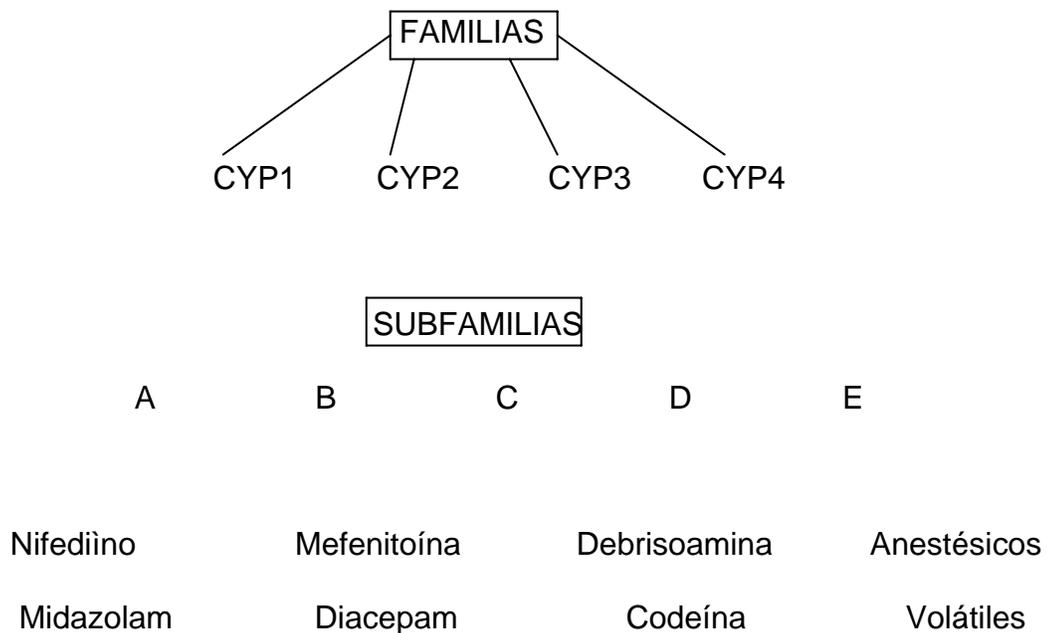
Inhibición del Metabolismo Hepático

Por inhibición de una enzima específica necesaria para el metabolismo del medicamento o también por inhibición de las enzimas microsomales del hígado ¹¹. Esto da lugar a un aumento de la duración de acción de un medicamento.

La duración de acción de un medicamento puede estar aumentada por la producción de metabolitos activos que prolongan el efecto clínico.

En el campo de la anestesiología es importante tener en cuenta las dos posibilidades que se nos presentan. Las interferencias que se pueden dar en el paciente sano y en el enfermo tratado. Entre los medicamentos que pueden estar tomando los pacientes en el periodo preoperatorio son mas frecuentes los del aparato cardiovascular.

Citocromo P – 450 y anestesia ¹⁰



FAMILIAS DEL CITOCROMO P-450		
p-450	Tejido	Sustrato
CYP1A1	Mismos	Bienzopireno
CYP1A2	Hígado	Aflatoxina B1 Cafeína Fenacetina
CYP2A6	Hígado	Cumarina Ciclofosfamida
CYP2B6	Hígado	Dietilnitrosamina
CYP2C	Hígado Intestino	Diazepam Mefenitoína N-desmetil diazepam Omeprazol Tolbitamida
CYP2D6	Hígado Intestino	Debrisoquina Espirteína
CYP2E1	Hígado Intestino Leucocitos	Tetracloruro de carbono Cloroxazona Anestésicos volátiles
CYP3A	Hígado Tracto GI	Alfentanilo Ciclosporina Midazolam Nifedipino

MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR

Los medicamentos cardiovasculares son prescritos ampliamente en la población en general y en particular en los ancianos, teniendo en cuenta su amplia variedad de efectos sobre las diferentes partes de la circulación, pueden aparecer numerosas e importantes interacciones medicamentosas.

Interacciones fisicoquímicas

La nitroglicerina es inactivada por el componente cloruro de polivinilo, por lo que se debe administrar con sistema de perfusión de polietileno o con frascos de cristal. El cansilato de trimetafano es un compuesto sulfurado y es incompatible químicamente con los barbitúricos y el CO₃HNa.

Interacciones Farmacocinéticas

Absorción

Disopiramida puede interferir con la absorción de preparaciones sublinguales como pueden ser la nitroglicerina, nifedipina y asimismo buprenorfina puesto que posee propiedades antisialigogas.

Fijación a las proteínas plasmáticas

Los agentes antiarrítmicos están involucrados en numerosas interacciones medicamentosas. Quinidina desplaza a digoxina mientras que amiodarona desplaza a digoxina, warfarina y fenitoína con la elevación de las concentraciones séricas de los agentes desplazados.

Por lo tanto hay que tener una monitorización cuidadosa de estos fármacos para evitar toxicidades.

Inducción enzimática

Los inductores enzimáticos de los microsomas hepáticos disminuyen las concentraciones de quinidina y procainamida. Recientemente se ha demostrado que el metabolismo hepático de amiodarona puede inducir la conversión de amiodarona a N-desetil amiodarona. La consecuencia terapéutica de esta transformación es incierta.

Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas se presentan con diferentes tipos de fármacos que el paciente que va a ser intervenido recibe, como los antiarrítmicos.

La eficacia de determinados fármacos antiarrítmicos puede ser conseguida combinando sotalol o amiodarona con dosis bajas de bloqueadores B₁ (11).

Combinando amiodarona con fármacos de clasificación IC o con bloqueadores B se puede disminuir la frecuencia de taquicardia ventricular para producir estabilidad hemodinámica. Sin embargo cuando se combinan sotalol con diuréticos hay un aumento de incidencia de la torsade de pointes.

En el miocardio

Los antagonistas de los receptores B-adrenergicos contrarrestan el aumento del tono simpático asociado a ketamina dando hipotensión. Potencian los efectos cronotrópicos negativos de halotano, y producen bradicardia profunda o bloqueo cardíaco cuando se usan con verapamilo, digital o amiodarona.

También se han publicado casos de hipotensión exagerada como respuesta a esmolol cuando se asocia a clonidina.

Clonidina atenúa el flujo simpático pero no produce hipotensión marcada cuando se administra aisladamente. Los dos fármacos son reconocidos como hipotensores pero su acción no es recomendable¹².

Reducción de la tolerancia

La tolerancia a los nitratos que aparece como resultado de la depleción de los grupos (SH) puede ser revertida mediante la administración de acetilcisteína y se mantiene la eficacia terapéutica de los nitratos.

Prevención de las respuestas reflejas⁵³

Hidralacina y minoxidil producen taquicardia refleja como resultado de su efecto hipotensor que pueden ser atenuados mediante la administración previa de bloqueadores B.

El sistema renina angiotensina es también activado con la subsiguiente retención de agua y sal. Este efecto puede disminuir con la utilización de diuréticos o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Potenciación del efecto

La mayoría de los agentes anestésicos potencian los efectos hipotensores de la medicación antihipertensiva, con excepción de ketamina. La utilización de los antagonistas del calcio en el tratamiento de la hipertensión y de las taquicardias supraventriculares está ampliamente difundida. Verapamilo es una mezcla racémica de dos isómeros. La forma <<D>> tiene propiedades estabilizadoras de la membrana, bloquea los canales rápidos de Na, mientras que la forma <<L>> es la responsable del bloqueo de los canales lentos del calcio.

La forma <<L>> es la responsable de las acciones hipotensoras y de las interacciones con otros fármacos hipotensores mientras que los dos isómeros pueden disminuir el rendimiento cardíaco¹³.

Por lo tanto hay que tener mucho cuidado cuando se administren en pacientes con actividad eléctrica cardíaca alterada o reserva miocárdica pobre.

Efectos sobre la terminación simpática

Reserpina o guanetidina deplecionan las catecolaminas con disminución de los efectos de las aminas simpáticas, como resultado se produce un aumento de las acciones simpaticomiméticas directas debido a la up-regulation.

Potenciación de los efectos sedantes

La clonidina es un agonista parcial de los receptores alfa 2 adrenérgicos que tiene propiedades sedantes centrales y analgésicas, y disminuye las necesidades de los anestésicos inhalatorios y potencian los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

Potenciación. Prolongación del bloque neuromuscular

En general los fármacos que estabilizan la actividad de la membrana ejercen acciones presinápticas a dosis bajas y estabilizan la membrana postsináptica a dosis altas impidiendo la transmisión neuromuscular. Los relajantes neuromusculares no despolarizantes son potenciados por verapamilo a través de un mecanismo independiente de los canales de calcio y relacionado probablemente con el bloqueo de los canales del sodio por la forma <<D>>. Propanolol aumenta los efectos relajantes musculares y antagoniza los efectos de neostigmina. Trimetafan y hexamatonio potencian el bloqueo neuromuscular por un mecanismo directo de la unión neuromuscular ⁵⁴.

La hipopotasemia inducida por los diuréticos se asocia con paresia muscular y por lo tanto la actividad de los bloqueadores neuromusculares es prolongada. Fusosemida potencia los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes por mecanismos que inducen a la neurona presináptica.

INTERACCIONES CON LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia coronaria (diltiazem, nifedipino) y en la hipertensión arterial (nifedipino, nicardipino e isradipino); están indicados en las miocardiopatías hipertróficas y en algunas arritmias. Las interferencias son de tipo aditivo con las acciones cronotropas, inotropas y dromotropas y sobre los efectos hipotensores sobre todo con el halotano o enflurano. Sin embargo, no están contraindicados los agentes halogenados en el paciente tratado con bloqueadores del calcio.

Se conoce perfectamente cómo las interacciones de los bloqueadores de los canales de calcio y los agentes anestésicos inhalatorios se deben tener en cuenta a la hora de la anestesia, ya que los anestésicos inhalados actúan sinérgicamente con los antagonistas de los canales de calcio en la inhibición de la conducción cardíaca, pudiendo producir una parada cardíaca.⁹

En estos momentos que la cirugía laparoscópica es muy utilizada, se deben revisar las interacciones entre los antibióticos previos a la intervención como la eritomicina y los anestésicos. Se ha descrito coma y depresión respiratoria en pacientes que habían recibido eritomicina y siendo anestesiados con midazolam y alfentanilo, aunque no todos los autores están de acuerdo.

Isoflurano aumenta los efectos de nicardipina produciendo una disminución de la presión arterial y de la estimulación refleja simpática y el metabolismo de nicardipina, está acelerado más por isoflurano que por enflurano.

*Bloqueadores B

La frecuencia con la que se emplean los bloqueadores B en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia coronaria ha dado la posibilidad de estudiar sus interacciones con la medicación anestésica.

*Bloqueadores B y anestésicos inhalatorios

- Efectos cardiovasculares. Las arritmias que aparecen con los anestésicos halogenados se producen por una estimulación simpática que desarrolla la actividad de focos ectópicos hisianos y ventriculares. Propanolol inyectado por vía intravenosa a 1-5 mg. deprime estos focos y mantiene el ritmo sinusal. Potencian los efectos cardio depresores de los anestésicos halogenados. Estas propiedades aparecen sobre todo con halotano y enflurano.

Aparece una bradicardia importante, hipotensión moderada y, a veces, una disminución del débito cardíaco y del volumen sistólico relacionado con una disminución de la contractilidad, así mismo puede aparecer un aumento de la presión venosa central de las resistencias arteriales periféricas, lo que puede conducir a una insuficiencia cardíaca irreductible incluso un paro de tratamiento difícil. Esta insuficiencia es mayor con edad avanzada, miocardio alterado e insuficiencia cardíaca previa mal compensada, shock, hipoxia, hipovolemia, acidosis y anemia. El tratamiento se basa en la utilización de atropina, isoproterenol, glucagón, oxigenación y relleno vascular;

- *Efectos respiratorios.* Experimentalmente la asociación de bloqueadores B y anestésicos volátiles produce broncoespasmo potente, que se inhibe por isoprenalina, salbutamol, papaverina y aminofilina.

Este broncoespasmo se considera como el resultado de una acción directa del anestésico sobre la musculatura bronquial sensibilizada previamente a la acción de bloqueo de los receptores adrenérgicos B lo que hace recomendar una gran prudencia en pacientes tratados con bloqueadores B y la administración de halogenados.

Ante los primeros signos de broncoespasmo se debe suspender el anestésico y se debe inyectar papaverina y/o teofilina, isoproterenol en caso de fracaso de broncodilatadores, ya que el halotano desaparece rápidamente. Por lo tanto la asociación bloqueadores B y halogenados está contraindicada en asmáticos.

*Bloqueadores B y barbitúricos

Los bloqueadores B potencian las acciones depresoras miocárdicas pero administrándose con cuidado no existe un gran riesgo en la utilización conjunta de estos agentes; prolongan el tiempo de sueño por potenciación de la acción central.

*Bloqueadores B y curares

Experimentalmente propanolol reduce las fasciculaciones y aumenta el bloqueo neuromuscular debido a succinilcolina ¹⁹.

*Bloqueadores b y analgésicos

Agravan la broncoconstricción y la bradicardia. En general es aconsejable que sigan la terapèutica bloqueadora B hasta la víspera de ka intervención con los productos de vida corta (4-6 hrs). Se debe premeditar al paciente con atropina para mayor estabilidad cardiovascular ²⁰.

Bloqueadores Alfa

Potencian la hipotensión debida a los anestésicos inhalatorios, a los barbitúricos y a los neurolépticos. La taquicardia que provocan con fentolamna y fenoxibenzamina puede interferir con cambios preexistentes del ritmo.

CONCLUSIONES

Se conoce perfectamente cómo las interacciones de los bloqueadores de los canales de calcio y los agentes anestésicos inhalatorios se deben tener en cuenta a la hora de la anestesia, ya que los anestésicos inhalados actúan sinérgicamente con los antagonistas de los canales de calcio en la inhibición de la conducción cardíaca, pudiendo producir una hipotensión severa o un paro cardíaco.⁹ La incidencia de hipotensión después de la inducción de anestesia general sería mayor y más severa en los pacientes en tratamiento con Inhibidores de los receptores de angiotensina que en los usuarios de inhibidores de la ECA. Parece ser más frecuente también la refractariedad al tratamiento con efedrina o fenilefrina lo cual plantea la duda razonable sobre la continuación del tratamiento con estas drogas hasta el día de la cirugía, por lo que hay que tener juicio crítico para suspender o no dichos medicamentos.

A continuación se describen en forma muy sencilla y rápida de memorizar los medicamentos más utilizados en la anestesia y sus interacciones:

INTERFERENCIAS MEDICAMENTOSAS ²		
<i>1er Medicamento</i>	<i>2do Medicamento</i>	<i>Consecuencias de la Interacción</i>
Alfametildopa	Halotano	Aumenta efectos narcóticos
	Tiopental	Aumenta efectos narcóticos
Aminoglucósidos	Furosemida	Aumenta toxicidad
Anticolinesterásicos	Bloqueadores B	Aumento Recíproco del efecto radicardizante.
Bloqueadores B	Digitálicos	Disminuye toxicidad digital
	Insulina	Aumenta efecto hipoglucemiante
	Morfínicos	Aumenta efectos bronquiales y bradicardizantes.
	Tiopental	Aumenta efectos cardio – depresores y narcóticos.
Cimetidina	Bloqueadores B	Aumenta efectos de Benzodiazepinas.
Curares		
Despolarizantes	Bloqueadores B	Aumenta efectos curarizante
Curares no		
Despolarizantes	Bloqueadores B	Aumenta efectos curarizante
	Diuréticos	Disminuye toxicidad de los digitálicos.
Halotano	alfa-metildopa	Aumenta efecto narcótico
	Bloqueadores B	Aumenta efecto depresor Miocardico.
Litio	Diuréticos tiazídicos	Aumenta toxicidad de litio
Neurolépticos	Diuréticos	Aumenta efecto hipopotasemiante.
Tiopental	alfa-metildopa	Aumenta tiempo de sueño
	Bloqueadores B	Aumenta efectos bronquiales
		Aumenta efectos bradicardizante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco Jiménez. Ma. Sol. Anestesia Intravenosa. 2000. Editorial Auroch. P. 280 -320.
2. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2126-34.
4. Mertz,V; Interacción de drogas en anestesia . Sociedad de Anestesiología de Chile.Vol.33. Diciembre 2004.No3
5. *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*. Rockville, Md. National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; August 2004. National Institutes of Health Publication No. 04-5230.
6. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2126-34.
7. Glenn Gandelman, MD, MPH, Assistant Clinical Professor of Medicine, New York Medical College, Valhalla, NY. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Actualizado 2/07/2007
8. <http://www.geosalud.com/hipertension/index.htm>
9. Mertz,V; Interacción de drogas en anestesia . Sociedad de Anestesiología de Chile.Vol.33. Diciembre 2004.No3

- 10.** Minamiyama Y, Takemura S, Nishino Y, Okada S. Organic nitrate tolerance is induced by degradation of some cytochrome P450 isoforms. *Redox Rep* 2002;7(5):339-42
- 11.** Wada A, Ueda S, Masumori-Maemoto S, Kuji N, Sugimoto K, Umemura S. Angiotensin II attenuates the vasodilating effect of a nitric oxide donor, glyceryl trinitrate: roles of superoxide and angiotensin II type 1 receptors. *Clin Pharmacol*
- 12.** Needleman P, Johnson EM. Vasodilators and the treatment of angina. In Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, Ed. by Goodman Gilman A, Goodman LS and Gilman A. MacMillan
- 13.** Rogers K et al. Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. II. Verapamil, enflurane, and isoflurane. *Anesthesiology* 1986; 64(5): 568-75.
- 14.** Kapur PA et al. Comparison of cardiovascular responses to verapamil during enflurane, isoflurane, or halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1984; 61(2): 156-60.
- 15.** Atlee JL 3rd et al. Conscious state comparisons of the effects of the inhalation anesthetics and diltiazem, nifedipine, or verapamil on specialized atrioventricular conduction times in spontaneously beating dog hearts. *Anesthesiology* 1988; 68(4): 519-28.
- 16.** Hantler CB et al. Cardiac electrophysiologic effects of diltiazem in dogs receiving either enflurane or chloralose anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79(1): 28-34.

- 17.** Merin RG. Calcium channel blocking drugs and anesthetics: is the drug interaction beneficial or detrimental? *Anesthesiology* 1987; 66(2): 111-3.
- 18.** Gallant EM et al. Verapamil is not a therapeutic adjunct to dantrolene in porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1985; 64(6): 601-6.
- 19.** Saltzman LS et al. Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesth Analg* 1984; 63(5): 473-8.
- 20.** Tallman RD Jr et al. Verapamil increases the toxicity of local anesthetics. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(4): 317-21.
- 21.** Omote K et al. Effects of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 80(3): 444-8.
- 22.** Reuben SS, Reuben JP. Brachial plexus anesthesia with verapamil and/or morphine. *Anesth Analg* 2000; 91(2): 379-83.
- 23.** Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1649-54.
- 24.** Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89(5): 1143-55.
- 25.** von Lutterotti N et al. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 1994; 89(1): 458-70.
- 26.** Griffin SA et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991; 17(5): 626-35.

- 27.** Laragh JH et al. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234-40.
- 28.** Menard J et al. Renin release regulation during acute renin inhibition in normal volunteers. *Hypertension* 1991; 18(3): 257-65.
- 29.** Mitchell KD, Braam B, Navar LG. Hypertensinogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system. *Hypertension* 1992; 19(1 Suppl): I18-27.
- 30.** Hall JE, Granger JP. Renal hemodynamic actions of angiotensin II: interaction with tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1983; 245(2): R166-73.
- 31.** Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 1): E763-78.
- 32.** Foucart S, de Champlain J, Nadeau R. Modulation by beta-adrenoceptors and angiotensin II receptors of splanchnic nerve evoked catecholamine release from the adrenal medulla. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69(1): 1-7.
- 33.** Moravec CS et al. Inotropic effects of angiotensin II on human cardiac muscle in vitro. *Circulation* 1990; 82(6): 1973-84.
- 34.** Sancho J et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation* 1976; 53(3): 400-5.

- 35.** Licker M et al. Cardiovascular responses to anesthetic induction in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Anaesth* 2000; 47(5): 433-40.
- 36.** Ullman J. Vasopressin and angiotensin II in blood pressure control during isoflurane anesthesia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(8): 860-5.
- 37.** Colson P et al. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1992; 74(6): 805-8.
- 38.** Coriat P et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81(2): 299-307.
- 39.** Licker M et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 789-800.
- 40.** Eyraud D et al. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg* 1999; 88(5): 980-4.
- 41.** Boccara G et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003; 98(6): 1338-44.
- 42.** Meersschaert K et al. Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: a prospective, randomized, double-blinded, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 94(4): 835-40, table of contents.

- 43.** Brabant SM et al. Refractory hypotension after induction of anesthesia in a patient chronically treated with angiotensin receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 89(4): 887-8.
- 44.** Licker M et al. Preoperative inhibition of angiotensin-converting enzyme improves systemic and renal haemodynamic changes during aortic abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76(5): 632-9.
- 45.** Boldt J et al. Can clonidine, enoximone, and enalaprilat help to protect the myocardium against ischaemia in cardiac surgery? *Heart* 1996; 76(3): 207-13.
- 46.** Booker PD, Davis AJ, Franks R. Gut mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass: effect of preoperative captopril. *Br J Anaesth* 1997; 79(1): 14-8.
- 47.** Pigott DW et al. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth* 1999; 83(5): 715-20.
- 48.** McHaourab A, Sarantopoulos C, Stowe DF. Airway obstruction due to late-onset angioneurotic edema from angiotensin-converting enzyme inhibition. *Can J Anaesth* 1999; 46(10): 975-8.
- 49.** Brabant SM et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999; 89(6): 1388-92.
- 50.** Csajka C et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(1): 1-29.
- 51.** Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 2): 155-63.

- 52.** Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000;35(5): 1074-7.
- 53.** Floras JS. The “unsympathetic” nervous system of heart failure. *Circulation* 2002;105:1753-4
- 54.** Luscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, Dietz R, Rousson V, Hurlimann D, Philipp S, Notter T, Noll G, Ruschitzka F; Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002;106:2666-72