Universidad Austral de Chile
Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Arturo Arriagada R.
INSTITUCIÓN: Hospital Clínico Regional Valdivia

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Prof. Lorenzo Villa Z.
INSTITUCIÓN: Universidad Austral de Chile

"Estudio de la eficacia del Captopril, administrado por vía oral y sublingual, en el control de la presión arterial, en pacientes con urgencia hipertensiva, que acuden a la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia".

Internado presentado como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico

JAVIER WALDEMAR ÁLVAREZ SOLÍS

VALDIVIA – CHILE

2007

Dedico este trabajo con mucho cariño, a mis Padres

por el gran apoyo que siempre me han entregado.

Agradecimientos:

A Dios por sobre todas las cosas, por acompañarme siempre, por darme la fuerza y perseverancia para afrontar la vida con optimismo y fe, pese a las dificultades.

A mis Padres y a mi hermana, mi familia, por el enorme cariño y amor que me han brindado siempre, por apoyarme cada día y creer en mí.

A todos mis compañeros de carrera y amigos, por todos esos inolvidables momentos que compartimos mientras estudiábamos, cuando éramos alumnos regulares de pregrado y durante la finalización de éste trabajo.

En forma muy especial a Cristián Mena, Raúl Gonzalez, Ximena Lagos, Karem Castillo, Claudia Caro, Beatriz Arancibia, Catalina de la Vega, Juan Carlos, Jorge Salvo, Bélgica Lizama, Olga Silva, María Eugenia, Diana Caro, Cesiah Jaramillo y Gustavo Medina.

A Verónica Navarro, por ser una gran amiga y una gran mujer, por apoyarme anímica y espiritualmente desde que la conocí, por lo cual ocupa un lugar muy importante en mi corazón.

Al Dr. Arturo Arriagada, por su tranquilidad, paciencia, buena voluntad y por la confianza depositada en mí, para la realización del Seminario de Investigación.

Al profesor Lorenzo Villa, Químico Farmacéutico, por su paciencia, apoyo y constante preocupación demostrada, durante el desarrollo de éste trabajo.

Al profesor Alejandro Jerez, Químico Farmacéutico, por su valiosa gestión para la obtención del estándar de captopril. Por su calidez humana, paciencia y excelentes consejos, no sólo para el correcto desarrollo de mi Seminario de Investigación, sino que también para afrontar la vida.

A Don Joel Pardo, por su calidez humana, por su gran destreza y pericia en el laboratorio y por sus importantes observaciones y consejos prácticos, para la correcta realización del trabajo experimental.

Al profesor Sr. Francisco Marín, por su constante ayuda y buena voluntad, para asesorarme en el análisis estadístico de éste trabajo.

A la profesora Juana Núñez Donoso por enseñarme a entender y disfrutar de la química orgánica, por apoyarme de diversas maneras durante el transcurso de la carrera y por demostrarme el gran amor hacia la docencia y la investigación científica.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Regional de Valdivia, en especial a sus Químicos Farmacéuticos: Sra. Gloria Muñoz, Sra. Lily Acuña, Sra. Paulina Manríquez, Sra. Claudia Schramm, Srta. Fabiola Martínez y Srta. Mónica Kyonen, con quienes pude conocer la labor diaria que desempeñan como Farmacéuticos Asistenciales.

Al Dr. Patricio Hermosilla, Director de la Unidad de Emergencia, del Hospital Clínico Regional de Valdivia, por permitir que pudiera realizar mi Seminario de Investigación en la Unidad a su cargo y por brindarme todas la facilidades, para la correcta realización de éste trabajo de investigación.

A todos los funcionarios de la Unidad de Emergencia, en especial a los auxiliares paramédicos: Srta. María Teresa, Sr. Julio, Sra. Madriela, Srta. Sandra y Srta. Teresa. A las enfermeras Srta Leonor, Srta. Juana General, Srta Margarita y Srta. Verónica, con quienes compartí momentos muy gratos, en los diferentes turnos, a los que asistí, mientras realizaba mi Investigación. Gracias por la calidez, el afecto y el enorme cariño que me demostraron y entregaron.

A todos los profesores del Instituto de Farmacia, por el gran amor demostrado hacia la profesión farmacéutica, por su dedicación en brindarnos una adecuada formación académica, que se materializa en excelentes clases, junto con inculcar nuestro gran compromiso y responsabilidad social como profesionales sanitarios.

INDICE

Primera parte: Informe de Internado Hospitalario en el Hospital Clínico Regional Valdivia

1 INTRODUCCIÓN GENERAL 9

2 OBJETIVOS GENERALES 14

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 15

3.1.1. MÓDULO I 15
3.1.2. MÓDULO II 16
3.1.3. MÓDULO III 16

4. METODOLOGÍA 17

5. DESARROLLO Y DISCUSIÓN 18

5.1. MÓDULO I ORIENTACIÓN. 18
5.1.1. Gestión y reglamentos 18
5.1.2. Unidad de Nutrición Parenteral 21
5.1.3. Unidad de Reconstitución de Citostáticos 23
5.1.4. Unidad de Preparaciones No Estériles 25
5.2. MÓDULO II. CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS 26
5.2.1. Manejo de Bases de datos 26
5.2.2. Resolución de Consultas 27
5.2.3. Participación en la preparación de boletines u otro material informativo para el Comité de Farmacia. 28
5.3. MÓDULO III. ATENCIÓN FARMACÉUTICA, FARMACIA CLÍNICA Y DOSIS UNITARIA 29
5.3.1. Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias 29
5.3.2. Atención Farmacéutica. 30
5.3.3. Caso de seguimiento de paciente 33
5.3.4. Farmacia Clínica. 35
5.3.5. Seminarios y Coloquios 42

6. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES 44

7.0 BIBLIOGRAFÍA 45

8.0 ANEXOS 48

INDICE

Segunda Parte. Seminario de Investigación: Estudio de la eficacia del captopril, administrado por vía oral y sublingual, en el control de la presión arterial en pacientes con urgencia hipertensiva, que acuden a la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia

RESUMEN **72**

SUMMARY **73**

1. INTRODUCCIÓN **74**

2. OBJETIVO GENERAL **80**

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. **80**

4. MATERIALES Y MÉTODO **81**

4.1. PACIENTES 81

4.1.1. Selección de los Pacientes. **81**

4.1.2. Criterios de inclusión. **81**

4.1.2. Criterios de exclusión. **81**

4.1.3. Consentimiento de los pacientes. **82**

4.1.4. Selección aleatoria de la vía de administración. **83**

4.1.5. Indicaciones previas a la administración del tratamiento. **84**

4.1.6. Seguimiento y recolección de los datos. **84**

4.1.7. Técnica estandarizada de medición de la presión arterial. **85**

4.1.8. Procedencia de los comprimidos de Captopril 25 mg. **86**

4.1.9. Análisis estadístico de los resultados **87**

4.2. TEST Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN A COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL. 87

4.2.1. Materiales **88**

4.2.2. Linealidad de la técnica espectrofotométrica **89**

4.2.3. Trabajo preliminar **90**

4.2.4. Procedimiento para extracción de alícuotas **92**

4.2.5. Tiempo de extracción de alícuotas **92**

4.2.6. Cuantificación de la cantidad de Captopril disuelta. **93**

4.2.7. Test de disolución **93**

4.2.8. Cinética de disolución **94**

5. RESULTADOS **95**

5.1. RESULTADOS PACIENTES. 95

5.1.1. Población estudiada. **95**

5.1.2. Características clínicas de los pacientes. **100**

5.1.3. Características basales en los grupos formados **104**

5.1.4. Variables estudiadas, según vía de administración. **108**

5.1.5. Disminución en magnitud de las variables estudiadas. **118**

5.1.6. Comparación de las variables del estudio, para ambas vías de administración **126**

5.2. RESULTADOS TEST Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL. 127
5.2.1. Linealidad e intervalo.....127
5.2.2. Test de disolución 131
5.2.3. Cinética de disolución.....133
6. DISCUSIÓN.....141
6.1. PACIENTES.....141
6.2. TEST Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN 148
7. CONCLUSIONES. 152
8. BIBLIOGRAFÍA. 153
9. ANEXOS. 158

Primera parte: Informe de Internado Hospitalario en el Hospital Clínico Regional Valdivia

1 INTRODUCCIÓN GENERAL

El Hospital Clínico Regional de Valdivia (H.C.R.V) está ubicado en Avenida Simpson 850 en la ciudad de Valdivia. Es el único establecimiento de alta complejidad de la provincia de Valdivia. Consta de 43.000 m2 construidos y dispone de una capacidad de 524 camas (Servicio de Salud Valdivia, 2005).

Ofrece la atención de especialidad en: Cirugía, Obstetricia-Ginecología, Medicina Interna y Pediatría (incluyendo las subespecialidades de Hematología, Broncopulmonar, Gastroenterología, Reumatología, Cardiología, Nefrología y Endocrinología). Cuenta además, con las especialidades de Traumatología y Ortopedia, Neurocirugía, Urología, Cirugía Infantil, Dermatología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Medicina Física, Psiquiatría, Oncología y en etapa inicial Medicina Nuclear (Servicio de Salud Valdivia, 2005).

El H.C.R.V. cuenta con el Servicio de Farmacia, el cual depende de la Subdirección Administrativa. Funciona bajo la dirección técnica de un Químico Farmacéutico, quien además ejerce la jefatura (MINSAL, 1999).

El Servicio de Farmacia es una unidad de apoyo clínico y terapéutico integrado, funcional y jerárquicamente establecido en un hospital, que tiene como objetivo fundamental, el uso adecuado y racional de los medicamento en él, desarrollando una atención oportuna, segura e informada, brindada a través de un conjunto de servicios farmacéuticos que forman parte de la atención a los pacientes del establecimiento y su comunidad, mediante las funciones de adquisición, preparación, control analítico y conservación de medicamentos (MINSAL, 1999).

La elaboración de **Preparados Magistrales y Oficinales**, dentro del Servicio de Farmacia, es una función desarrollada por el Químico Farmacéutico, la que tiene por objetivo el proporcionar en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación, adaptadas a las necesidades de los pacientes, del Hospital y que además sean de calidad adecuada (Arias *et al*, 1992).

El preparado magistral, corresponde a formulaciones prescritas que se elaboran en forma inmediata, contra la presentación de una receta médica y que no podrán mantenerse en stock. Los preparados oficinales, son aquellos elaborados en la farmacia de acuerdo a la Farmacopea Chilena u otra reconocida por el país.

La formulación magistral forma parte de la sección de producción o área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia, la cual puede incluir a los servicios de mezclas intravenosas, nutrición parenteral y de manejo de productos Citostáticos. Dentro de las preparaciones elaboradas se destacan formulaciones dermatológicas, pediátricas, nutriciones parenterales y reconstitución de Citostáticos.

La **Unidad de Preparaciones No Estériles** es una sección en la que el farmacéutico coordina y elabora fórmulas o presentaciones no disponibles en el comercio, fracciona formas farmacéuticas elaboradas por los laboratorios farmacéuticos para adecuarlas al uso y necesidades de cada paciente. De los diferentes preparados que se elaboran se destacan soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, cápsulas, pomadas, papelillos.

El Químico Farmacéutico es el profesional responsable de la elaboración y dispensación de preparaciones estériles, las que deben contar con la correcta composición, pureza, estabilidad, esterilidad, e identificación. Para poder cumplir de una forma adecuada con lo anterior, se ha desarrollado en los Servicios de Farmacia, unidades centralizadas de mezclas intravenosas, siendo un área muy especializada y dedicada a la reparación, control de calidad, dispensación e información sobre terapéutica de administración parenteral. Dentro de ésta sección se destaca la Unidad de Nutrición Parenteral y la Unidad de Reconstitución de Citostáticos.

La **Unidad Centralizada de Nutrición Parenteral,** es la sección encargada de la elaboración, bajo condiciones estrictas de asepsia de nutriciones parenterales. La Nutrición Parenteral es una preparación farmacéutica magistral y además una forma de nutrición, elaborada bajo técnica de llenado aséptica, en la que se administra aminoácidos, carbohidratos, lípidos y micronutrientes a través de la vía parenteral, a los pacientes incapaces de asimilar la nutrición por la vía digestiva o enteral (Ortiz *et al*, 1999). Además de la elaboración adecuada en condiciones estériles, el Químico Farmacéutico es el encargado de garantizar la estabilidad y la compatibilidad de las mezclas de nutrientes (Albert & Jiménez, 1999).

La **Unidad de Reconstitución de Citostáticos** es una sección en la cual se reconstituye y/o diluyen los fármacos antineoplásicos, con lo que se logra una forma óptima para poder dispensar estos medicamentos al servicio clínico, lugar en donde son posteriormente administrados al paciente. En esta sección participa activamente el Químico Farmacéutico, quien garantiza la correcta preparación de las soluciones, al controlar las diferentes variables involucradas como son la estabilidad, compatibilidad, esterilidad, etc., que influyen de manera muy importante en la calidad del preparado.

La participación del Químico Farmacéutico, en ésta unidad, no sólo se limita a la elaboración de los preparados, sino que es muy activa en el equipo oncológico del hospital, colaborando en la implementación de protocolos ministeriales, actualización en sistemas de administración, estudio de estabilidad de los preparados, terapias antieméticas, etc., logrando demostrar con su participación en éstas intervenciones, que el Químico Farmacéutico desempeña un papel fundamental en ésta área del ejercicio profesional.

La **Dispensación** de medicamentos es el acto farmacéutico asociado a la entrega y distribución de los medicamentos con las consecuentes prestaciones específicas: análisis de la orden médica, información sobre la buena utilización y preparación de las dosis que se deben administrar (MINSAL, 1999).

El **Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria** es el sistema de distribución que mejor representa al sistema de dispensación con intervención previa del Químico Farmacéutico (Napal *et al*, 1997). Es un método de dispensación y control de los medicamentos en los establecimientos asistenciales, el cual consiste en la entrega de las dosis unitarias para 24 horas, en forma individualizada por paciente y cuyo objetivo es racionalizar la distribución de medicamentos y la terapia farmacológica, disminuir errores en la medicación, procurar una correcta administración de los medicamentos al paciente y permitir al farmacéutico la posibilidad de intervenir e integrar el equipo de salud como “especialistas en el medicamento”, pudiendo efectuar un adecuado seguimiento a la terapia medicamentosa del paciente (Muñoz, 2000; D’Alessio & Girón, 1997).

En las últimas décadas el número de medicamentos disponibles y el de publicaciones sobre los mismos, ha aumentado en forma vertiginosa, de tal manera que le resulta imposible tanto al médico como al químico farmacéutico, estar al día en la evaluación de la información sobre los fármacos.(Muñoz G., 2000) Es por ello que se crearon los **Centros de Información de Medicamentos** (CIM), los que se han definido como un lugar donde se realiza una selección, análisis y evaluación de las fuentes de información de medicamentos, que va a permitir la elaboración y comunicación de la información deseada. El objetivo principal es promover el uso seguro, efectivo y económico de los medicamentos en los pacientes, mediante el suministro de la información sobre ellos, la cual ha sido previamente seleccionada, analizada y evaluada (Muñoz G, 2000).

Este Informe tiene por objetivo la descripción y el análisis de las diferentes actividades realizadas en el Internado Hospitalario, desde el mes de Marzo a Agosto de 2005, en la Unidad de Farmacia y en otros Servicios Clínicos del Hospital Clínico Regional de Valdivia.

2 OBJETIVOS GENERALES.

1. Conocer el quehacer del Químico Farmacéutico en el campo de la Farmacia Hospitalaria.

2. Comprender la importancia y el rol del Químico Farmacéutico en la promoción del uso racional de los medicamentos a través de los servicios farmacéuticos.

3. Conocer la estructura del Hospital Clínico Regional de Valdivia, su funcionamiento y la inserción del Servicio de Farmacia en él.

4. Realizar un seminario de investigación en un tema de interés dentro del área de la farmacia hospitalaria o de un tema en particular a desarrollar en el hospital.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.1. Módulo I

1. Conocer las distintas normativas que rigen el funcionamiento de la Farmacia Hospitalaria y aprender las funciones que le competen al Químico Farmacéutico en este ámbito.

2. Conocer los procesos de selección, adquisición, recepción, almacenamiento y distribución de medicamentos e insumos de uso médico.

3. Lograr un conocimiento acabado de la reglamentación vigente del control de los productos estupefacientes y psicotrópicos, manejo de los registros de productos sujetos a control legal y del rol del Químico – Farmacéutico en este control.

4. Aplicar los conocimientos sobre farmacotecnia en una unidad de preparaciones oficinales no estériles.

5. Profundizar y aplicar los conocimientos sobre áreas biolimpias, su implementación, funcionamiento y mantención.

6. Aplicar los conocimientos sobre nutrición parenteral en la validación de las Nutriciones Parenterales.

7. Aprender la metodología de trabajo en la unidad de preparación de citostáticos. A su vez, conocer los planes nacionales ministeriales de drogas antineoplásicas.

8. Conocer el rol del Químico – Farmacéutico en el Comité del programa Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos en pacientes con enfermedades terminales.

3.1.2. Módulo II

1. Conocer la importancia y funcionamiento de un Centro de Información de Medicamentos.
2. Aprender a realizar búsquedas de información científica para resolución de consultas y confección de informes técnicos.
3. Aprender la metodología para la elaboración y confección de boletines u otro material Informativo.

3.1.3. Módulo III

1. Conocer un sistema de dispensación de medicamentos a pacientes ambulatorios.
2. Participar en programas de atención farmacéutica, con seguimiento a pacientes con patologías crónicas.
3. Aplicar la metodología de entrevistas farmacéuticas y educación a pacientes en la elaboración de material educativo para ellos.
4. Aprender el funcionamiento e importancia del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias.
5. Aplicar los conocimientos adquiridos en Farmacia Clínica sobre terapia de patologías de mayor relevancia y seguimiento de pacientes hospitalizados seleccionados.
6. Detectar e informar reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas

4. METODOLOGÍA

Para el logro de los objetivos contemplados en el Internado Hospitalario, se realizaron rotaciones por tres diferentes módulos de manera flexible, es decir no restringiéndose exclusivamente a un área, sino que se desarrollaron labores propias del módulo, además de las eventualmente asignadas.

Cada uno de los módulos tuvo una duración aproximada de un mes y fueron los siguientes:

-Módulo I Orientación,

-Módulo II Centro de Información de Medicamentos

-Módulo III Atención Farmacéutica, Farmacia Clínica y Dosis Unitaria.

Dentro de las actividades realizadas, se desarrollaron coloquios, seminarios, seguimientos de las terapias de los pacientes, visitas a los servicios clínicos, entrevistas a pacientes ambulatorios y hospitalizados, se elaboró material educativo e informes. Además de la participación en otras actividades diarias del Servicio de Farmacia, respondiendo de ésta manera a las necesidades y objetivos de cada módulo.

Se realizaron revisiones bibliográficas en bases de datos y en literatura médica especializada en el tema de interés, de tal manera de dar un adecuado soporte, a los coloquios farmacoterapéuticos y a las situaciones clínicas vistas *in situ*, afrontando con conocimiento actualizado la problemática presentada durante el internado.

5. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

5.1. Módulo I Orientación.

5.1.1. Gestión y reglamentos

Durante la realización de este módulo, se conoció el funcionamiento del Servicio de Farmacia y su inserción dentro del Hospital Clínico Regional de Valdivia.

El Servicio de Farmacia depende de la Subdirección Administrativa del citado centro asistencial (Figura 1). Funciona bajo la dirección Técnica de un Químico Farmacéutico, quien ejerce la jefatura, además se cuenta con la estrecha colaboración de 4 profesionales Químico Farmacéuticos, que son los encargados de dirigir las diferentes secciones de la Farmacia Hospitalaria (MISAL, 1999).

El Servicio de Farmacia además está compuesto por 20 técnicos paramédicos, una secretaria y un auxiliar de servicio.

La organización administrativa del Servicio de Farmacia está dividida en secciones, en donde se realizan las diferentes funciones de esta unidad (Figura 2).

Por aproximadamente una semana, se conocieron los distintos reglamentos que rigen las funciones y actividades de los Químico Farmacéuticos, auxiliares de farmacia y de las diferentes secciones que conviven en la Farmacia Hospitalaria. En definitiva reglamentos y normativas que regulan el buen funcionamiento de la Farmacia Hospitalaria tales como:

- Guía de Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales del Sistema Nacional de Servicios de Salud.
- Guía para la Organización, Desarrollo y Evaluación de los Sistemas Unidosis.

• Norma General Técnica N° 25 para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en Farmacias de Hospitales.

• Norma General Técnica N° 59: Manipulación de Medicamentos Estériles en Farmacias de Hospitales.

• Manuales de procedimientos de las secciones de Nutrición Parenteral, Reconstitución de Citostáticos y Dosis Unitarias.

De las normas mencionados anteriormente, el conocimiento de la guía llamada Guía de la Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales del Sistema Nacional de Servicios de Salud (MINSAL, 1999) tiene especial importancia, pues en ella se describe las funciones del comité de Farmacia y Terapéutica, entre las que se destacan la selección de medicamentos, la actualización del arsenal farmacológico del hospital y el velar por el uso racional de los medicamentos.

En la guía anterior además se establece la participación del Químico Farmacéutico cumpliendo la función de secretario y las actividades relacionadas con este rol, como recibir las solicitudes de los Servicios Clínicos para la modificación del arsenal farmacológico, la preparación de los informes de las materias que deberá analizar el comité, distribuir el acta al Director del Hospital y a los integrantes del comité, entre otras.

El objetivo de los diferentes manuales es dirigir las funciones de cada componente humano, cuya aplicación se traduce en un mejoramiento de la calidad de los servicios prestados y además de los preparados que se elaboran en esta unidad del hospital.

Se conoció el sistema de programación de medicamentos, el cual se realiza mensualmente y se conoció, además, la participación e importancia de la sección de Abastecimiento, la que se encarga de la adquisición, recepción, registro y almacenamiento de productos farmacéuticos. Se visitó la Bodega Central de Farmacia, en donde se apreció la recepción, almacenamiento y distribución de los medicamentos e insumos médicos.

Se conoció el sistema computacional del servicio de farmacia, mediante el cual se hace más expedita la gestión de los diferentes recursos de la farmacia, en especial de los movimientos internos de medicamentos (Figura 3).

El Servicio de Farmacia cuenta con una sección denominada bodega activa, ubicada en el interior de Farmacia Hospitalizados y que presenta existencia de medicamentos para un plazo no mayor a los treinta días, de tal manera de cubrir en forma apropiada las necesidades de la Farmacia. En la estadía en la bodega activa se conoció el control de las existencias, mediante registro de consumo de medicamentos y tarjetas Bincard. Además, se verificó el almacenamiento de los medicamentos, incluyendo los que requieren condiciones especiales de temperatura, debiendo cumplir con la mantención de la cadena de frío.

Se conocieron además los reglamentos que rigen el manejo y control de existencias de estupefacientes y psicotrópicos, además se aprendió la metódica de recepción, registro, almacenamiento y dispensación de éstos fármacos. Se participó en la elaboración del informe mensual del registro de consumo de éstos productos, el cual se envía al Servicio de Salud local, para la fiscalización del correcto cumplimiento de la normativa vigente.

5.1.2. Unidad de Nutrición Parenteral

La Nutrición Parenteral (N.P.) es la administración vía parenteral de nutrientes a pacientes que no pueden ser alimentados por la vía oral (también llamada vía enteral), debido a alguna insuficiencia del sistema digestivo. Es por ello que la elaboración de una N.P. debe realizarse bajo condiciones asépticas estrictas. En el H.C.R.V. se cuenta con una Unidad de Nutrición Parenteral, la que se encuentra ubicada dentro de la Farmacia Central.

En ésta sección se conoció el Manual de Procedimientos, ajustado según la Norma Técnica Nº 59 del Ministerio de Salud denominada “Manipulación de Medicamentos Estériles en Farmacias de Hospitales” (MINSAL, 2004), en donde se definen normas de asepsia, trabajo y mantención de la zona de preparación y de la cámara de flujo laminar horizontal, utilizada para la elaboración de nutriciones parenterales.

En esta sección, se realizaron los cálculos necesarios para la preparación de una Nutrición Parenteral, por ejemplo para Neonatología. Para ello se recepciona la receta (figura 4) proveniente desde el servicio y extendida por el médico tratante del paciente, se procede a validar la prescripción haciendo los cálculos respectivos, en cuanto a requerimientos nutricionales, energéticos, osmolaridad, volumen y concentración de sales de calcio y fosfato, de tal manera de prevenir y evitar posibles inestabilidades e incompatibilidades entre los componentes de la mezcla. En la figura 5 se muestra la planilla Excel utilizada para los valores de los cálculos de estabilidad y la selección de vía venosa.

Luego de validar la estabilidad del preparado y conociendo las cantidades de cada nutriente a utilizar, el farmacéutico procede a confeccionar la etiqueta, en donde se individualiza al paciente y los componentes de la mezcla (Figura 6).

Realizados los pasos anteriores, se procede a la preparación de la nutrición parenteral bajo estrictas medidas de asepsia, en un área de trabajo exclusiva para ese propósito, para luego dispensarla al servicio que la solicitó.

Se ingresó al área de trabajo, luego de seguir el procedimiento establecido para el ingreso de personal, en calidad de observador debido a lo complejo y crítico del proceso de preparación de la nutrición parenteral.

La Unidad de Nutrición Parenteral cuenta con un área de contaminación controlada, la que consiste en una habitación aislada, limpia, con flujo de personal restringido y con presión positiva, la cual evita que partículas ingresen a ésta habitación. En la zona interior de la habitación, se ubica una Cámara de Flujo Laminar Horizontal, la que proporciona un área de trabajo estéril, mediante la utilización de filtros de aire HEPA (High Efficiency Particulate Air), es en ésta cámara donde se realiza la preparación de las nutriciones parenterales.

5.1.3. Unidad de Reconstitución de Citostáticos

En esta sección se conoció la reglamentación y las guías por las cuales se regula su funcionamiento, como la Norma General Técnica nº 25 para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos del MINSAL año 1998 y el Manual de Procedimientos Unidad de Quimioterapia Antineoplásica del Hospital Base de Valdivia del año 2005 (MINSAL, 2005), luego de conocer el material antes indicado, se procedió a tomar conocimiento de las diferentes actividades que se realizan en esta sección.

Junto con la reglamentación antes señalada, se conocieron algunos de los programas nacionales actualmente vigentes, los cuales son coordinados por el Ministerio de Salud, como por ejemplo el Programa Nacional de Adulto de Drogas Antineoplásicas o P.A.N.D.A. y el Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas o P.I.N.D.A.

Los programas mencionados contienen los esquemas o protocolos de tratamiento de las distintas neoplasias, pero no sólo contienen los medicamentos antineoplásicos, sino que también contemplan la terapia coadyuvante, como por ejemplo medicamentos antieméticos, antibióticos y otros complementarios al tratamiento.

Se observó el protocolo para la preparación de una receta de quimioterapia (Figura 7). En una primera instancia la receta llega a la Unidad, donde es recibida por el Químico Farmacéutico encargado, quien revisa que todos los datos se encuentren correctamente escritos y procede a validar la receta, proceso en el cual la coteja con los protocolos, para determinar si el esquema de tratamiento, la fecha de administración y las dosis son las adecuadas. Si todo esta correcto, se ingresa la información de la receta en los perfiles farmacológicos que se lleva para cada paciente y su patología (Figura 8).

Cuando se reúnen todas las recetas del día, se confeccionan las etiquetas para cada medicamento (Figura 9) y una “Hoja de Resumen de Preparaciones Diarias” donde se individualizan los pacientes y se indica la dosis exacta de fármaco a preparar y el suero en el que debe diluirse. Además, se registra el lote y laboratorio de cada medicamento usado para la preparación. A partir de esta hoja el Farmacéutico junto con los técnicos paramédicos proceden a la confección de la receta.

Se participó como observador en la reconstitución de citostáticos, proceso que se realiza en una Cámara de Flujo Laminar Vertical, la que además de proporcionar un área de trabajo estéril, protege tanto al operador como al medioambiente del contacto o exposición con estas sustancias citotóxicas.

5.1.4. Unidad de Preparaciones No Estériles

En ésta sección ser pudo apreciar y participar de las diferentes actividades que se llevan a cabo diariamente, como la elaboración de preparados oficinales y magistrales, el fraccionamiento y reenvasado de formas farmacéuticas sólidas y líquidas, preparación y dilución de antisépticos y desinfectantes, entro otras.

Para realizar las actividades mencionadas anteriormente, se cuenta con un manual de procedimientos (MINSAL, 2003), además de un libro de preparaciones, éste último contiene los procedimientos a seguir para la preparación, envasado, etiquetado, almacenamiento y registro de los productos elaborados (Figura 10).

En ésta sección se mantienen las materias primas y materiales de laboratorio necesarios, para la elaboración de productos farmacéuticos, requeridos por la comunidad hospitalaria.

En ésta sección el alumno interno elaboró, bajo supervisión del Químico Farmacéutico a cargo preparados tales como: solución de povidona yodada 2%, Alcohol yodado, papelillos de bicarbonato de sodio y fenobarbital, crema base, cápsulas de risperidona, pomada Bengué y alquitrán de hulla.

5.2. Módulo II. Centro de Información de Medicamentos

5.2.1. Manejo de Bases de datos

Durante la estadía en módulo se resolvieron diferentes consultas clínicas-farmacológicas, por parte de diferentes profesionales de la salud. Para la correcta resolución de estas consultas se cuenta con bibliografía especializada, la cual abarca material de consulta general de patologías y medicamentos y textos muy especializados en algunas áreas como quimioterapía Antineoplásica y nutrición parenteral.

Se cuenta además con acceso a bases de datos especializadas en temas clínicos y farmacológicos, tales como MEDLINE, que es la versión online del Index Medicus, Current Contents Life Sciences y MICROMEDEX (Micromedex, 2004), las cuales facilitan bastante el trabajo de búsqueda y acceso a información actualizada (Figura 11).

Además de las bases de datos mencionadas anteriormente, se tiene acceso vía internet a la colección de revistas en texto completo y a otras bases de datos online que proporciona la biblioteca de la Universidad Austral de Chile, junto con lo anterior se tiene acceso en forma física a revistas que se encuentran en la biblioteca Central del Campus Isla Teja, o bien en la biblioteca de Medicina (presente en el Hospital Clínico Regional de Valdivia), ambas bibliotecas dependientes de la Universidad Austral de Chile.

5.2.2. Resolución de Consultas

Cuando se recibe alguna consulta, principalmente vía telefónica, los motivos de la pregunta, los antecedentes que tenga el solicitante con respecto al tema, anexo telefónico u otro medio para la entrega de la respuesta, etc., de tal manera de adjuntar la mayor cantidad de información posible en el formulario de consulta (Figura 12).

Contando con los antecedentes antes mencionados, se procede a la revisión bibliográfica en fuentes de información terciaria (libros), secundaria (bases de datos) o primaria (artículos de revistas), según la complejidad o especialización de la problemática planteada.

Al analizar y discutir la información disponible, respecto del tema solicitado, el Químico Farmacéutico procede a elaborar la respuesta a la inquietud planteada, contactándose con el profesional que planteó la pregunta. Posteriormente, se deja constancia de la consulta en el formulario de consultas, archivándose en los registros del Centro de Información de Medicamentos. Éste tipo de consultas es de resolución rápida, por lo que su desarrollo se realiza en un tiempo inferior a 10 minutos.

También se da la situación en la que se necesita una mayor cantidad de tiempo para realizar la búsqueda de información actualizada, para elaborar una respuesta, debido a la problemática involucrada en la pregunta. En éste caso la respuesta se emite mediante un informe detallado de la información recopilada, lo que se detalla a continuación.

5.2.3. Participación en la preparación de boletines u otro material informativo para el Comité de Farmacia.

Se participó en la confección de un informe detallado, para el Centro de Información de Medicamentos, debido a una solicitud para evaluar la eficacia entre la insulina glargina y la insulina NPH, ya que se deseaba ver la posibilidad de modificar el arsenal farmacológico.

Para la elaboración de la respuesta se realizó investigación bibliográfica, desde revistas especializadas y bases de datos (American Society of Health-System Pharmacy, 2002, Florez J, 1997, Goodman & Gilman, 2001, Koda-Kimble, 2001, Micromedex, 2004, Martindale, 2003), durante un lapso de aproximadamente 3 días.

Luego de una minuciosa revisión de la literatura consultada y de la lectura crítica de la misma, se emitió un informe (Figura 13) el cual contenía una descripción comparativa de ambos tipos de insulina y las principales conclusiones, éstas últimas se resumen a continuación:

La insulina glargina provee niveles basales y estables de insulina por más de 24 horas, luego de administración única.

Su lenta liberación se asemeja a la secreción basal endógena de insulina, más que a insulinas de duración intermedia o larga.

Es una buena alternativa a la insulina NPH.

Pese a lo anterior el valor comercial de la insulina glargina es el triple del valor de la NPH, lo que es una limitante para adquirirla actualmente en el sistema público de salud.

5.3. Módulo III. Atención farmacéutica, farmacia clínica y dosis unitaria

5.3.1. Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias

Durante la estadía por este módulo se conoció la forma como opera el sistema de dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias, el sistema de reenvasado de medicamentos y el seguimiento farmacoterapéutico que se realiza a pacientes hospitalizados.

Se conocieron las etapas del sistema de dispensación en dosis unitaria, las cuales son básicamente las siguientes:

-Recepción de las recetas de los servicios clínicos, en la Farmacia de Hospitalizados.

-Recepción de las caseteras y carros de transporte, desde los servicios clínicos.

-Digitación de las recetas por personal de farmacia en el sistema computacional (Figura 14).

-Obtención desde el sistema computacional del resumen de medicamentos digitados para cada servicio.

-Llenado de las caseteras con los medicamentos indicados, por el personal de farmacia y revisado por la Química Farmacéutica a cargo

-Envío de las caseteras con medicamentos al servicio clínico respectivo.

En el sistema de dosis unitaria se asigna a cada paciente un envase que contiene una dosis única e individualizada de un medicamento, es preparado por el servicio de farmacia y entregado a la enfermera, quien lo administra directamente al paciente.

Para dispensar las dosis unitarias se realiza el reenvasado de ellas, operación que se realiza en una máquina reenvasadora o bien en forma manual.

En el servicio de farmacia, el farmacéutico lleva el perfil farmacoterapéutico de cada uno de los pacientes. El perfil contiene cada uno de los medicamentos prescritos y administrados al enfermo, con especificación de nombre genérico, forma farmacéutica, horario y vía de administración.

Con el sistema de administración de medicamentos en dosis unitaria se proporciona mayor seguridad administración de los medicamentos, pues se reducen los errores de prescripción, dispensación y en la administración de ellos.

Se participó de la recepción de recetas del Servicio de Medicina, de la digitación de ellas en el sistema computacional, del llenado de las caseteras con los medicamentos prescritos en las recetas, de la revisión de la casetera junto al Químico Farmacéutico y del envío de las caseteras con los medicamentos al Servicio Clínico respectivo.

5.3.2. Atención Farmacéutica.

Se conoció la farmacia de pacientes ambulatorios y la forma de dispensación de medicamentos a pacientes con patologías crónicas y/o agudas.

El interno de farmacia se familiarizó con los medicamentos que se incluyen en el arsenal farmacológico y que son dispensados en ésta sección, además conoció tratamientos habituales en pacientes con patologías crónicas, como hipertensión, diabetes mellitus, reumatismo, insuficiencia renal crónica, tratamiento de soporte en pacientes que han sido trasplantados.

Se llevó a cabo un programa de Atención Farmacéutica y seguimiento de pacientes ambulatorios con patologías crónicas, que acuden a la Farmacia del Consultorio Adosado de Especialidades.

La Atención Farmacéutica nace como un modelo de práctica orientado a conseguir una utilización apropiada, segura y efectiva de los medicamentos por parte de los pacientes y del reconocimiento de la existencia de problemas relacionados con medicamentos, derivados lógicamente del uso de éstos y del convencimiento de que los problemas citados pueden prevenirse o minimizarse mediante una actuación profesional y responsable del Químico Farmacéutico.

Se trabajó con pacientes hipertensos, los cuales fueron captados cuando presentaron la receta de sus medicamentos para su despacho. En dónde luego de recibir la receta, se digitaba en el sistema computacional (Figura 15) y se preparaban los medicamentos para su dispensación.

Luego los pacientes fueron localizados entre los que esperaban la entrega de sus medicamentos y se les condujo a una sala adyacente a la Farmacia, en la cual se realizaba la entrevista farmacéutica.

Durante la primera entrevista el alumno interno de farmacia se identificó e invitó a los pacientes a participar del programa de seguimiento. El seguimiento a estos pacientes tuvo como objetivo la educación y orientación de los pacientes, mediante la entrega de información oral y escrita respecto del correcto uso, administración y conservación de sus medicamentos.

En el caso de ser afirmativa la respuesta, se comenzaba la entrevista de una manera cordial y en un lenguaje sencillo para el paciente. Para lo anterior se contaba con una pauta, elaborada por el conjunto de alumnos internos de farmacia en éste periodo, el cual contenía los datos más relevantes de pacientes y su terapia farmacológica (Figura 16), para reforzar la información entregada, en cada entrevista se entregaba un díptico, el cual contenía información de un medicamento que era utilizado por el paciente (Figura 18).

En cada sesión se midió la presión arterial al paciente y se dejó anotado el valor en la ficha confeccionada (Figura 16), además cada paciente se le entregó un carné (Figura 17), el cual debía traer en cada sesión, para ir anotando las medidas de presión arterial, de tal manera que el paciente pueda apreciar como se comportaba su presión y así poder ayudarlo con orientación o recomendaciones de la hipertensión.

Además se confeccionó un tríptico, el cual contenía información relativa a la hipertensión, factores de riesgo, beneficios del cumplimiento de la terapia indicada por el médico y algunos hábitos de vida saludables (Figura 19).

Los pacientes fueron citados, tomando en cuenta disponibilidad de locomoción, cercanía con el hospital, etc., de tal manera de fijar entrevistas en horarios de mutuo acuerdo.

Previo a la respectiva entrevista, se realizaba un análisis del caso mediante la revisión de las fichas clínicas e información aportada por el paciente, se analizaba la información de los medicamentos utilizados y de las patologías declaradas, para así entregar información respecto de los medicamentos que utilizaban habitualmente, maneras adecuadas de tomarlos, importancia de seguir el tratamiento indicado por el médico, almacenamiento adecuado de los medicamentos, además de poder detectar problemas relacionados con medicamentos reales o potenciales y sus posibles soluciones.

Se realizó seguimiento a 4 pacientes hipertensos, se realizaron a cada uno 5 entrevistas farmacéuticas. Las edades de los pacientes fluctuaban entre los 48 y los 75 años.

La terapia farmacológica variaba en cuanto al número de fármacos y oscilaba entre 2 a 7 medicamentos por paciente, considerando que los pacientes padecían otras enfermedades crónicas las cuales estaban bajo tratamiento farmacológico.

El conocimiento que los pacientes tenían de su enfermedad, de los medicamentos que consumían y medidas no farmacológicas tales como alimentación y estilos de vida saludable, fue considerado adecuado en el 50% de ellos.

5.3.3. Caso de seguimiento a paciente

Paciente D.S.H.F. sexo femenino, 48 años, hipertensa en tratamiento hace 19 años, padece hipotiroidismo el cual está en tratamiento, su familia presenta antecedentes de nefropatías e hipertensión arterial. Para el tratamiento de su hipertensión utiliza enalapril en dosis de 10 mg cada 12 horas vía oral, hidroclorotiazida en dosis de 50 mg una vez al día por vía oral, para el tratamiento de su hipotiroidismo utiliza levotiroxina sódica de 25 µg una vez al día por vía oral.

Al analizar la ficha clínica de la paciente se aprecia que el tratamiento antihipertensivo ha ido variando a lo largo del tiempo, los primeros años de tratamiento de la hipertensión uso propanolol, pero se debió descontinuar debido a presencia de sensación de frío permanente en las extremidades de la paciente, luego de lo cual se le administró nitrendipino, sin embargo, se debió descontinuar debido a que presentó alergia al medicamento, luego de lo cual el médico tratante le dejó indicado enalapril en dosis de 10 mg. Éstas situaciones fueron problemas relacionados con el medicamento.

La paciente describe actualmente un cuadro de tos seca, el cual se ha mantenido desde hace dos años y que no ha sido tratado, según la ficha clínica no presenta actualmente algún cuadro respiratorio, al que se pueda asociar la tos seca.

Se ha descrito para pacientes que utilizan enalapril u otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), efectos adversos como hipotensión, hiperkalemia y la presencia de tos seca. La tos seca, en algunos pacientes ha sido motivo para descontinuar el tratamiento con el IECA.

La situación en éste caso podría ser una reacción adversa al medicamento, el cual se debería comprobar observando si al descontinuar el medicamento o cambiarlo por otro tipo de antihipertensivo, la tos seca desaparece. Por lo que se le sugiere que converse con el médico, para que se avalúe si la tos es producida por el antihipertensivo.

La paciente no presenta alguna otra situación que merezca alguna intervención, la presión arterial está controlada, no ha presentado calambres con el uso de la hidroclorotiazida y sus niveles de hormonas tiroideas son adecuados.

En relación con el nivel de conocimiento que presenta respecto, de los medicamentos que usa habitualmente, maneja información básica, presenta interés por el control de sus patologías y se muestra a gusto con la actividad realizada. El material gráfico utilizado lo encuentra “bonito y útil” según sus propias palabras.

En resumen se entregó información y orientación al paciente sobre sus patologías, los distintos medicamentos que le han sido indicados, las medidas no farmacológicas que debe reforzar para ayudar a obtener un mejor resultado en su tratamiento y las posibles complicaciones a largo plazo, en caso de que no controle adecuadamente su enfermedad.

5.3.4. Farmacia Clínica.

5.3.4.1. Estadía en Servicio Clínicos

La estadía del alumno interno de farmacia, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia, contempló además de participar en la Unidad Farmacia, las pasantías por algunos de los Servicios Clínicos, con el objetivo de interiorizarse del rol del químico farmacéutico en el equipo de salud.

El Hospital Clínico Regional de Valdivia cuenta con alrededor de 14 servicios clínicos, siendo uno de los más representativos y emblemático el Servicio de Medicina Adulto.

La estadía duró alrededor de un mes, tanto en el Servicio de Medicina Adulto como en el de Pediatría. En el caso del Servicio de pediatría se dividió en dos semanas en la Unidad de Medicina Infantil y dos semanas en la UCI Pediátrica. Se participó en las rondas médicas de los Servicios Clínicos antes mencionados. Los casos clínicos considerados de interés fueron analizados considerando para su desarrollo la terapia farmacológica, usos, indicaciones, potenciales interacciones con otros fármacos, efectos adversos, etc.

5.3.4.2. Caso clínico

Paciente L.G.D., sexo femenino, 67 años, hipertensa, con antecedentes de hospitalización reciente en Servicio de Medicina por sepsis de foco urinario. Consulta en asistencia pública por cuadro de inicio brusco durante la mañana, cuadro caracterizado por disnea progresiva, asociado a edema importante de extremidades inferiores. Refiere además compromiso del estado general y anorexia de dos semanas de evolución, desde que fue dada de alta del Hospital.

Al ingreso destaca una paciente disneica, normotensa, afebril, con presencia de ingurgitación yugular, hepatomegalia y edema de extremidades inferiores.

Se inicia tratamiento con furosemida 40 mg cada 12 horas vía oral, nitrendipino 20 mg cada 12 horas por vía oral.

El diagnóstico fue insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, neumonía retrocardiaca con insuficiencia respiratoria parcial, hipertensión arterial crónica, deterioro psicoanímico.

Luego del diagnóstico se mantuvo el tratamiento con nitrendipino, se cambió la furosemida por hidroclorotiazida y se agregó enalapril 5 mg cada 12 horas, heparina 5.000 U.I vía subcutánea, ceftriaxona 1 gr vía endovenosa cada 24 horas, salbutamol vía inhalatoria 100 µg cada 8 horas y nebulización con Berodual® 1 mL disuelto en 3 mL de suero fisiológico.

En relación con la farmacoterapia de la paciente se puede señalar lo siguiente:

El nitrendipino es un antihipertensivo perteneciente al grupo de los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, siendo su principal efecto farmacológico la vasodilatación de los lechos arteriales. Posee una biodisponibilidad oral del 11%, tiene pocos efectos directos sobre el corazón, provocando menos taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación que produce, comparado con el nifedipino. Mejora el flujo coronario, reduce la poscarga, previene sobrecargas de calcio que acontecen durante episodios de isquemia miocárdica.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico, se considera de mediana eficacia dada por el porcentaje de eliminación de sodio que va entre un 5 a 10 %. Actúa en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal. Puede producir hipokalemia discreta, con clearance de creatinina menores a 30 o 40 mL/min pierden eficacia y deben ser reemplazadas por diuréticos como la furosemida.

La furosemida es un diurético que se considera de máxima eficacia, debido a que provoca una de eliminación de sodio superior al 15 %. Actúa en los segmentos diluyentes, del nefrón, específicamente en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Provoca una diuresis copiosa y en general de corta duración. Su uso es tanto en hipertensión como en insuficiencia cardiaca debido a que produce una pérdida de sodio y agua, disminuyendo la volemia, con lo que se reduce la precarga y por ende el trabajo cardiaco, además de disminuir el edema.

El enalapril es un representante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que actúa reduciendo la formación de angiotensina II, por lo que es un vasodilatador. Provoca en aumento en los niveles de bradiquinina, la que tiene acción vasodilatadora y natriurética. El efecto secundario más frecuente es la aparición de tos y raramente edema angioneurótico, además produce retención de potasio lo que puede producir hiperkalemia.

La heparina es un anticoagulante, su acción principal es la unirse a la antitrombina III, con lo que acelera la velocidad con que la antitrombina III inactiva enzimas de la coagulación como trombina y los factores Xa y IXa. El principal efecto adverso es la hemorragia, cuyas localizaciones más frecuente son el tubo digestivo, las vías urinarias, el tejido subcutáneo, entre otras. En el hospital se ocupa como profilaxis en los pacientes hospitalizados para prevenir la trombosis venosa y embolismos diversos, debido al éstasis venoso que se genera cuando el paciente está postrado en cama debido al reposo.

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación, de uso parenteral, que muestra una actividad significativa contra bacterias gram-negativas, se consideran de amplio espectro frente a bacterias gram-negativas por su estabilidad aumentada a las betalactamasas, en comparación con las cefalosporinas de primera y segunda generación. Aun cuando su actividad frente a gram-positivos es menor que el de las cefolosporinas de primera generación, es efectiva frente a cepas de estreptococos y *S. aureus*. sensibles a meticilina. Presenta una vida media plasmática alta, de alrededor de 6 a 9 horas, en pacientes con función renal normal, lo que permite su administración en una sola dosis diaria.

Berodual® es el nombre comercial de un producto farmacéutico que consiste en una asociación entre bromuro de ipatropio 0,25 mg y fenoterol bromhidrato 0,5 mg. Estos dos principios activos poseen actividad broncodilatadora, el bromuro de ipatropio posee actividad anticolinérgica, el fenoterol bromhidrato es un simpaticomimético de acción directa sobre los receptores β-2 adrenérgicos. Está indicado en la prevención y el tratamiento de la obstrucción bronquial reversible como asma bronquial, bronquitis crónica con o sin enfisema.

El salbutamol es un agonista β-2 adrenérgico, presenta actividad broncodilatadora debido a su unión con los receptores de la pared bronquial, es un agonista no selectivo, pues si se administra en altas concentraciones puede estimular receptores β-1 adrenérgicos y por ende estimular la función cardiaca. Presenta una vida media de 5,6 horas y una duración de la acción broncodilatadora de 4 a 6 horas.

Con respecto al tratamiento se puede señalar que el uso combinado de Berodual y salbutamol, busca aliviar los episodios de disnea que presenta la paciente, debido a la rapidez de acción son adecuados para el manejo del broncoespasmo, además la asociación entre agonistas β-2 junto a anticolinérgicos ha demostrado eficacia en el tratamiento.

Se ha hecho una práctica habitual el uso de heparina en pacientes hospitalizados, para la profilaxis de episodios de trombosis venosa, causados por el hecho de que el reposo favorece la formación de pequeños coágulos (trombos), los que se pueden desprender y viajar por el torrente sanguíneo (émbolos) llegando a obstruir algún vaso de pequeño calibre, provocando falta de irrigación en el órgano y tejido afectado, que en el caso de ser órganos irrigados, como el caso de los pulmones, puede provocar una embolia pulmonar.

El uso clínico de ceftriaxona es en infecciones severas por gram-negativos, donde los aminoglicósidos sean inefectivos, en episodios febriles en pacientes neutropénicos, en infecciones nosocomiales. Su uso empírico está dado en Neumonía adquirida en la comunidad en alcohólico, con limitación crónica del flujo aéreo o en ancianos. La ceftriaxona no requiere ajuste de dosis, excepto en caso de daño hepático o renal, en donde es conveniente la monitorización de concentraciones séricas.

El cambio de furosemida por hidroclorotiazida, se debió a que la paciente presentaba una función renal conservada, dado por valores dentro de los rangos normales de parámetros de función renal como creatinina, nitrógeno ureico, urea, etc., además de que ya había respondido bien el edema, con el uso de la furosemida.

5.3.4.3. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se define como la recopilación, registro y evaluación constante de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). En el HCRV se trabaja con la definición OMS que es aceptada internacionalmente y que define la RAM como todo efecto de un medicamento, que es perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.

El programa de Farmacovigilancia en el HCRV está a cargo de un Químico Farmacéutico, el que se encarga de notificar al ISP todas aquellas RAM o sospechas de RAM, que se hayan detectado en los pacientes y que estén debidamente registrado en éste centro asistencial, en el formulario destinado para ello (Figura 20).

Los objetivos principales de la farmacovigilancia son la detección en forma precoz de RAM tipo B severas, es decir reacciones adversas independientes de la dosis del fármaco, de baja incidencia, que son impredecibles y que conllevan una alta mortalidad en los pacientes, de forma de evitar desastres como el de la talidomida y también la detección de interacciones desconocidas, por no existir información acerca de uso conjunto con otros medicamentos en la fase de pre *marketing*.

Además con la aplicación del programa de farmacovigilancia, se puede detectar un aumento en la frecuencia de RAM conocidas, lo que motiva a estudiar la causa, que puede estar en una susceptibilidad aumentada determinada genéticamente, o en alguna circunstancia que implique un problema en la calidad de un producto. Otro beneficio que aporta el mantener una vigilancia estrecha de las RAM, es que permite identificar y evaluar factores de riesgo para el desarrollo de determinadas reacciones adversas, lo que finalmente contribuye para mantener un uso racional y seguro de los medicamentos.

5.3.4.4. Asistencia a Cursos y Seminarios

Durante el transcurso del Internado Hospitalario el alumno interno de farmacia tuvo la oportunidad de asistir a diferentes cursos y congresos en calidad de asistente, en los cuales se trataron temáticas muy variadas e interesantes. Estos congresos se realizaron en la ciudad de Valdivia, Temuco y Santiago.

El primer curso al que asistió fue al VII Curso Internacional de Patología Respiratoria Integrada, organizado por los Institutos de Pediatría y Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile, realizado los días 13 y 14 de Mayo de 2005 en la ciudad de Valdivia. En éste curso se trataron temas tales como: Bronquitis aguda, neumonía extrahospitalaria, tratamiento antibiótico en otitis media alta, nuevas perspectivas en el tratamiento del asma, uso de antagonistas de leucotrienos en asma.

El segundo curso al que se asistió, fue el XII Curso Internacional de Infectología y Terapia Antimicrobiana del Sur, organizado por la Sociedad Chilena de Pediatría, filial Malleco-Cautín y la Sociedad Chilena de Infectología, filial sur. Realizado los días 30 de Junio, 1 y 2 de Julio de 2005 en la ciudad de Temuco. En éste curso se trataron diferentes temas, como por ejemplo: infecciones virales, enfermedad congénita por citomegalovirus, síndrome de mononucleosis, enfermedades de transmisión sexual (ETS), panorama mundial y regional de las ETS, epidemiología de las infecciones de transmisión en Chile, diarreas virales, infecciones respiratorias agudas.

Y el tercer curso al que el alumno interno de farmacia asistió fue a las Jornadas 2005 de la Sociedad Chilena de Hipertensión, organizada por la Sociedad Chilena de Hipertensión. Realizado el 26 y 27 de Agosto del 2005 en la ciudad de Santiago. Abordó entre otros temas, la prevención y el control de la hipertensión arterial, considerada como uno de los mayores factores de riesgo asociados a la incidencia de enfermedades cardiovasculares y renales en Chile. Tratamiento farmacológico y no farmacológico, nuevos fármacos en el mercado y control de condiciones de riesgo en pacientes hipertensos.

5.3.5. Seminarios y Coloquios

Durante el internado hospitalario, se desarrollaron en forma paralela a las actividades realizadas en los Servicios clínicos y en la Unidad de Farmacia, seminarios, coloquios farmacoterapéuticos, revisión y reforzamiento en temas clínicos y farmacológicos, de especial importancia en el área hospitalaria, los cuales fueron supervisados y discutidos por el profesor encargado del internado. Los temas investigados fueron desarrollados y presentados en forma de exposición.

En el caso de patologías, durante la exposición se detallaban factores etiológicos involucrados, signos y sintomatología de relevancia, pruebas diagnósticas utilizadas, prevalencia de la enfermedad en la población chilena, evolución natural de la enfermedad, tratamiento farmacológico tipo y el utilizado en el hospital.

Algunas de las patologías analizadas fueron: neutropenias, insuficiencia renal aguda y crónica, cistitis y pielonefritis, asma y EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome hemolítico urémico.

En el caso de grupos terapéuticos, se expusieron aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de importancia, efectos adversos, contraindicaciones, formas farmacéuticas presentes en el mercado nacional y presentaciones disponibles en el arsenal terapéutico del hospital.

Algunos grupos terapéuticos analizados fueron: AINES y corticoides, anticoagulantes, inmunosupresores, vitaminas, hipoglicemiantes, insulinoterapia, terapia de sustitución hidroelectrolítica, inmunizaciones y niveles plasmáticos de fármacos.

6. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

La estadía en el Hospital Clínico Regional Valdivia, permitió al alumno interno de Química y Farmacia adquirir conocimientos y destrezas aplicables en las distintas áreas en que se desempeña actualmente el farmacéutico asistencial.

La estadía en el Servicio de Farmacia, permitió participar y conocer algunas de las diferentes tareas administrativas que ahí se realizan, facilitando la comprensión de la labor clínica del Químico Farmacéutico y dimensionando la importancia de contar con su presencia en el equipo de salud, tanto por sus capacidades de gestión, como por sus conocimientos clínicos.

La estadía en los servicios clínicos otorgó una visión más amplia de los aspectos más importantes de Farmacia Clínica, lográndose profundizar en el conocimiento y manejo terapéutico de patologías de alta prevalencia en Chile.

La realización del Internado Hospitalario permitió al alumno de Química y Farmacia, adquirir conocimientos prácticos, aplicar lo aprendido en cursos anteriores y lograr una mayor comprensión del rol que tiene el Químico Farmacéutico como miembro del equipo de salud, en un centro asistencial de alta complejidad

Con el advenimiento de la reforma de Salud, la creciente demanda por atención sanitaria cada vez más especializada y con el ingreso al mercado nacional de nuevos productos farmacéuticos, se hace imprescindible que el profesional Químico Farmacéutico cuente con conocimiento actualizado de los medicamentos y de los efectos clínicos beneficiosos y adversos en los pacientes, de tal manera de ser un profesional de referencia en materia de medicamentos, para los demás profesionales del área de la salud.

7.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Albert, A., Jiménez, N. (1999) Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: Jiménez V. (4ª ed) Mezclas intravenosas y nutrición artificial: 469-473. CONVASER, C.E.E., Valencia.

2. Arancibia, A., Cid, E., Domeq C., Paulos C., Pezzani M., Pinilla E., Rojas M., Ruiz I., Vargas M. (1993) Fundamentos de Farmacia Clínica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

3. Arias, I., Paradela, A., Concheiro, Á., Martínez, R., Regueira, A., Vila, J. (1992) Farmacotecnia: formas farmacéuticas no estériles. En: Bonal J. y Domínguez-Gil A. (2ª ed) Farmacia hospitalaria: 465-485. Médica Internacional, S.A., Madrid.

4. D'Alessio R., Busto U., Girón N. (1997). Guía para el desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.

5. American Society of Health-System Pharmacists. (2002) Drug Information. 44 ed. Ed. Staff, Bethesda.

6. Farreras-Rozman. (2000) Medicina Interna. 14º Ed. en CD-ROM, Ed. Harcourt, S.A., Madrid.

7. Flórez, J. (1997) Farmacología humana. 3º Ed. en CD-ROM, Ed. Masson Multimedia, Barcelona.

8. Girón, N., Rodríguez M. (1997) Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Selección y Formulación de Medicamentos. "Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.

9. Goodman & Gilman (2001). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, Mexico.

10. Koda-Kimble, Mary Anne, Young Lloyd Yee. (2001). Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

11. Manual Merck. (1999) 10ª en CD-ROOM, Ed. Harcourt, S.A., Madrid.

12. Martindale. (2002) The complete drug referente. 32ª Ed, Staff Massachussets

13. Micromedex (2004) Healthcare series for intranets. Vol. 124. Ed. Thomson Healthcare, Inc.

14. Ministerio de Salud, Servicio de Salud Valdivia (1999). Guía para la Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales del S.N.S.S

15. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2003) Manual de procedimientos unidad de preparados no estériles. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

16. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2004) Manual de organización sección farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

17. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2004) Manual de procedimientos áreas estériles. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

18. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2004) Manual de procedimientos unidad de nutrición parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

19. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2005) Manual de procedimientos unidad de quimioterapia antineoplásicas. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

20. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2005) Manual de procedimientos de despacho de medicamentos a pacientes hospitalizados. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

21. Ministerio de Salud de Chile, Servicio de Salud Valdivia (2006). Manual de Procedimientos Bodega Activa de Farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Regional de Valdivia.

22. Muñoz G (2000) Farmacia Asistencial. Pharmakon Julio, 2000

23. Napal, V., González, M., Ferrándiz, J. (1997) Dispensación con intervención previa del Farmacéutico: dosis unitarias. En: Bonal J. y Domínguez-Gil A. (2ª ed) Farmacia Hospitalaria: 389-414. Médica Internacional, S.A., Madrid.

24. Ortiz, C., Jiménez, F., Garnacho, J. (1999) Aporte de macro y micronutrientes en nutrición parenteral. En: Jiménez V. (4ª Edición) Mezclas intravenosas y nutrición artificial: 469-473. CONVASER, C.E.E. Valencia.

25. Servicio de Salud Valdivia (2005) Hospital Base Valdivia. (Disponible en: http://www.ssvaldivia.cl/organizacion/redasistencial/hospital_valdivia.htm. Consultado el: 12 de Julio de 2005).

8.0 ANEXOS

Figura 1.-Organigrama administrativo del Servicio de Farmacia y su inserción dentro del Hospital Regional.

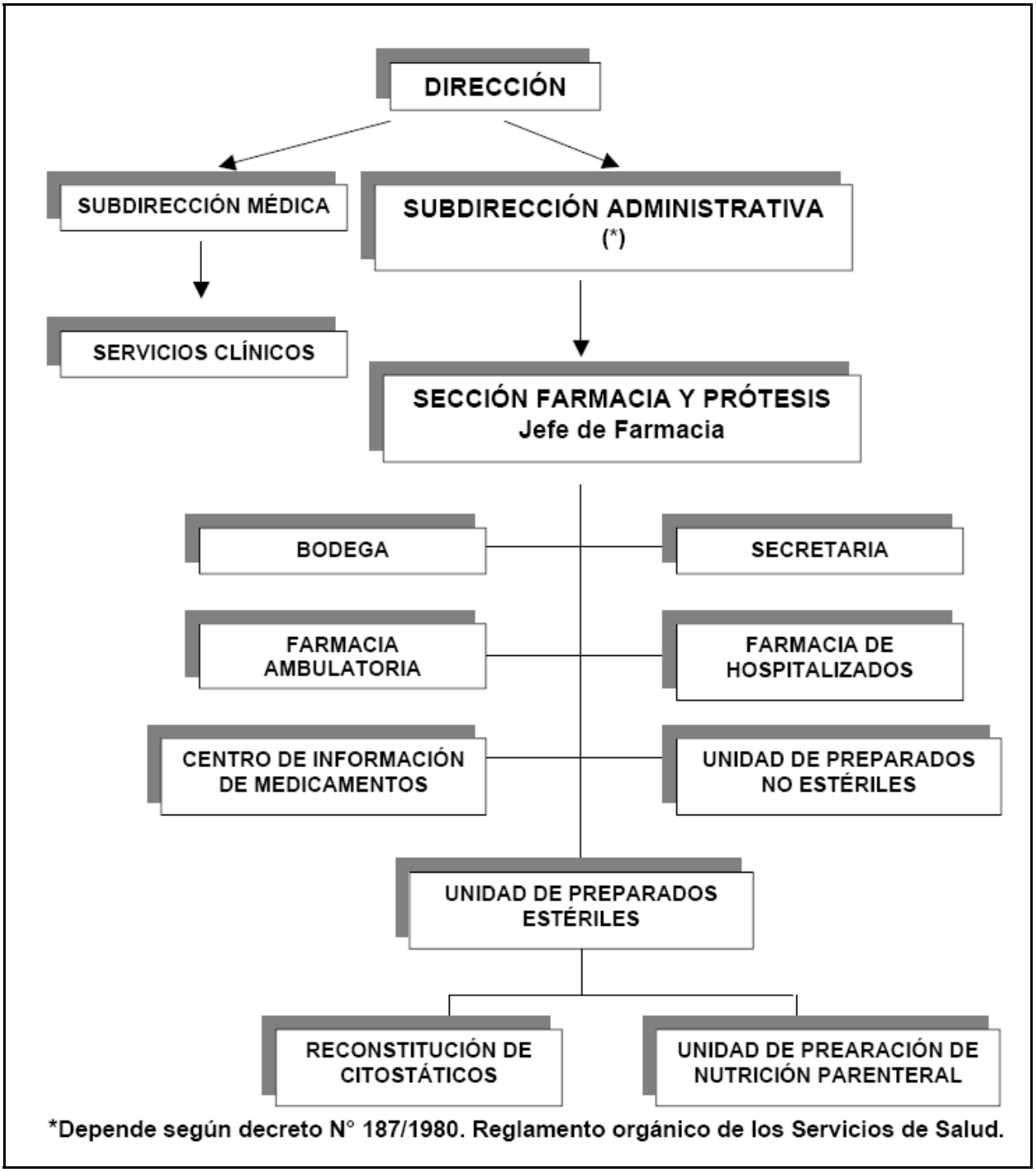


Figura 2.-Organización del Servicio de Farmacia.

Figura 3.-Sistema computacional del Servicio de Farmacia,

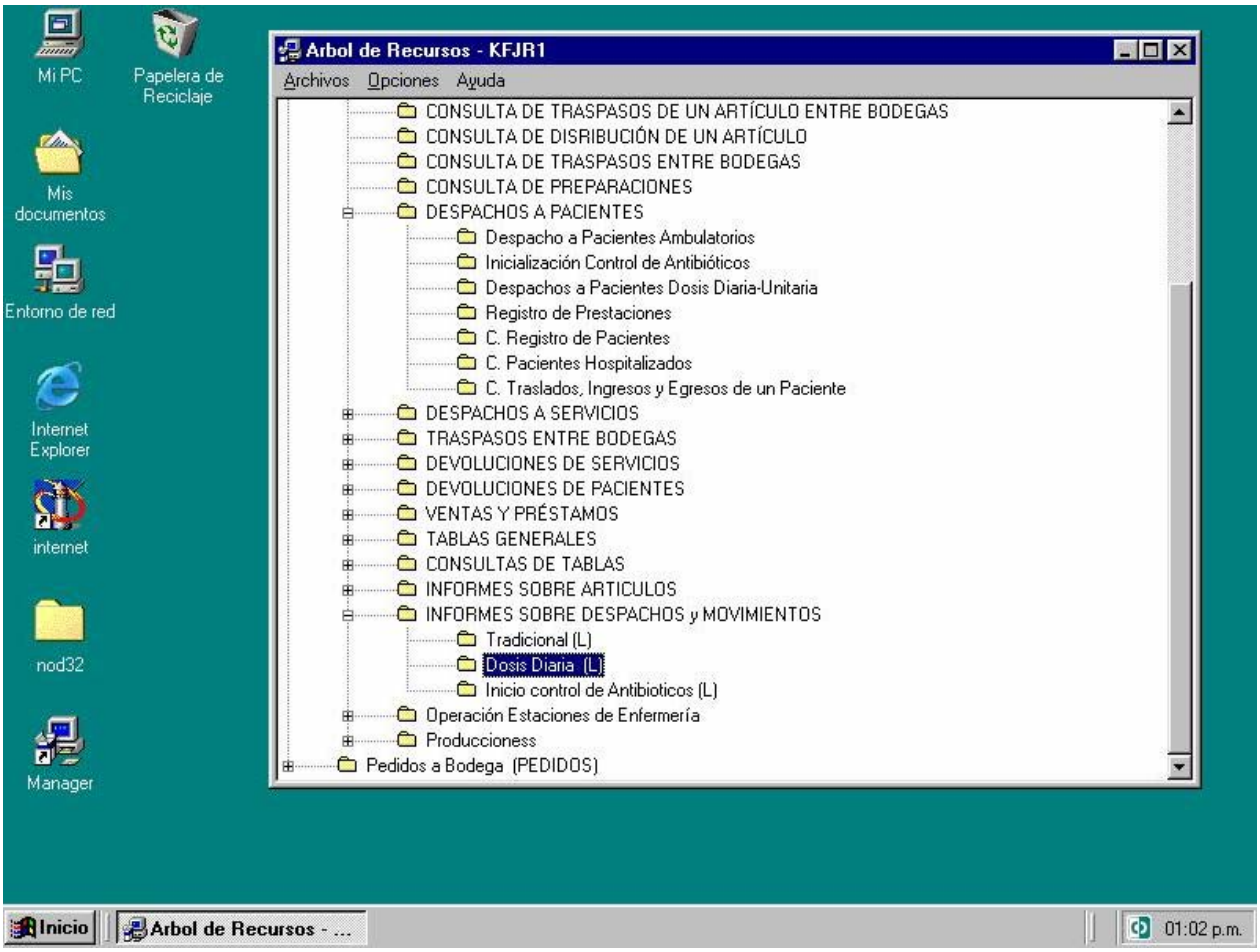


Figura 4.-Receta Nutrición Parenteral neonatología.

NUTRICION PARENTERAL EN NEONATOLOGIA

NOMBRE :.....

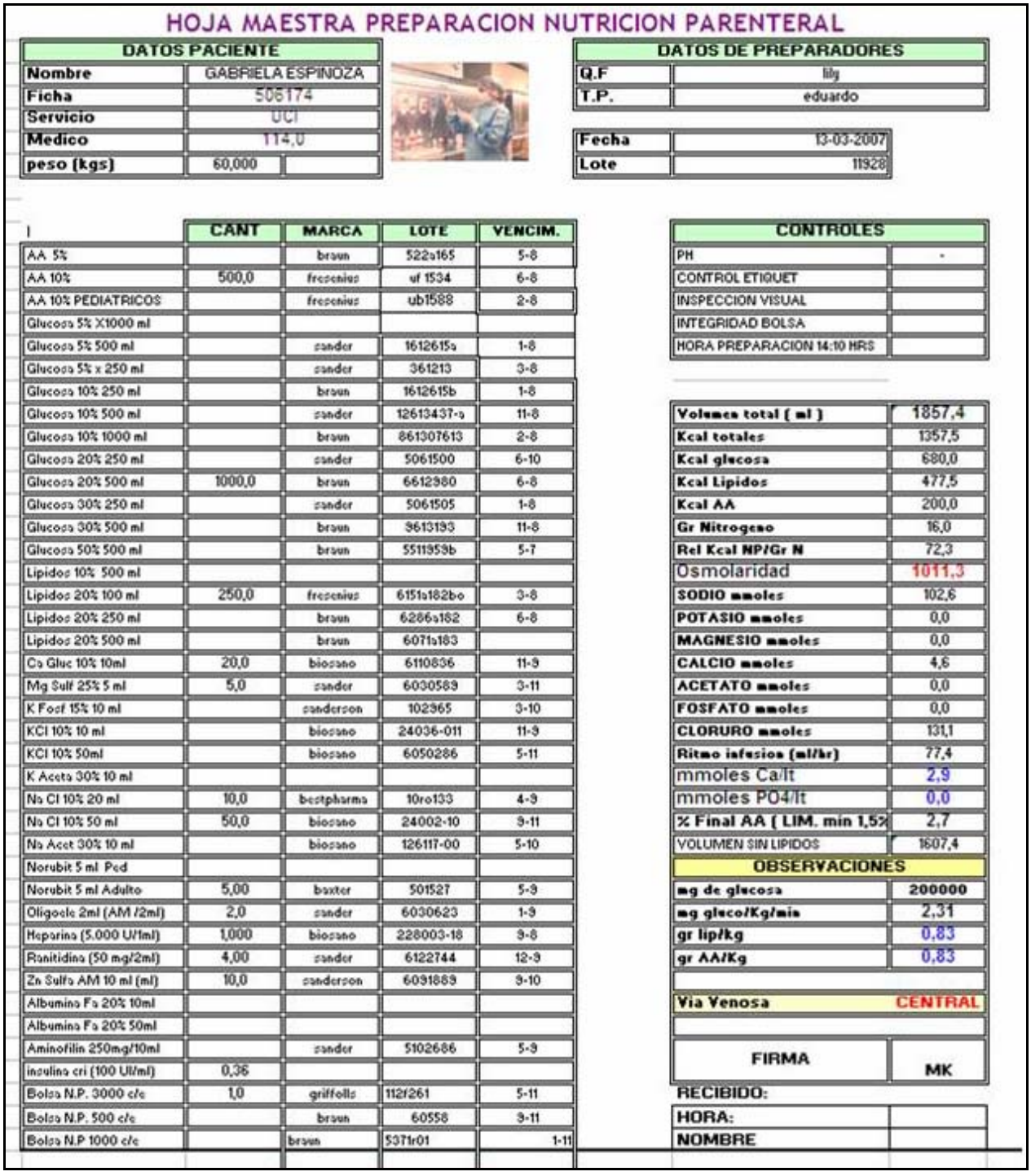
FICHA : .....DIAGNOSTICO :.....

FECHA/DIA										
PESO										
PORCENTAJE / VOLUMEN	INDIC	EXE	INDIC	EXE	INDIC	EXE	INDIC	EXE	INDIC	EXE
AMINOACIDOS.....% (ml)										
S. GLUCOSADO.....% (ml)										
LIPIDOS.....% (ml)										
CALCIO GLUC 10% (ml)										
FOSFATO K 15% (ml)										
KCL 10% (ml)										
Na CL 10% (ml)										
MVI - 12 (ml)										
OLIGOELEMENTOS (ml)										
ALBUMINA 20% (ml)										
OTROS										
OTROS										
FIRMA MEDICO :										

VOLUMEN TOTAL (ml)					
Kcal TOTALES					
Kcal GLUCOSA					
Kcal LIPIDOS					
Kcal A.A.					
Gr N					
ReL Kcal N.P. /Gr N					
OSMOLARIDAD (mOsm/lt)					
SODIO (mmoles)					
POTASIO (mmoles)					
CALCIO (mmoles)					
FOSFATO (mmoles)					
CLORURO (mmoles)					
RITMO INFUSION (ml/hr)					
FIRMA FARMACEUTICO :					

Mmol Ca/lt					
Mmol PO4/lt					
% final Aminoácidos					

Figura 5.-Planilla Excel para el cálculo electrónico de macro y micronutrientes de la nutrición parenteral.



HOJA MAESTRA PREPARACION NUTRICION PARENTERAL

DATOS PACIENTE	
Nombre	GABRIELA ESPINOZA
Ficha	506174
Servicio	UCI
Medico	114,0
peso (kgs)	60,000

DATOS DE PREPARADORES	
Q.F	lily
T.P.	eduardo

Fecha	13-03-2007
Lote	11928

	CANT	MARCA	LOTE	VENCIM.
AA 5%		braun	522a165	5-8
AA 10%	500,0	freseniss	uf 1534	6-8
AA 10% PEDIATRICOS		freseniss	ub1588	2-8
Glucosa 5% X1000 ml				
Glucosa 5% 500 ml		sander	1612615a	1-8
Glucosa 5% x 250 ml		sander	361213	3-8
Glucosa 10% 250 ml		braun	1612615b	1-8
Glucosa 10% 500 ml		sander	12613437-a	11-8
Glucosa 10% 1000 ml		braun	861307613	2-8
Glucosa 20% 250 ml		sander	5061500	6-10
Glucosa 20% 500 ml	1000,0	braun	6612980	6-8
Glucosa 30% 250 ml		sander	5061505	1-8
Glucosa 30% 500 ml		braun	3613193	11-8
Glucosa 50% 500 ml		braun	5511359b	5-7
Lipidos 10% 500 ml				
Lipidos 20% 100 ml	250,0	freseniss	6151a182bo	3-8
Lipidos 20% 250 ml		braun	6286a182	6-8
Lipidos 20% 500 ml		braun	6071a183	
Ca Gluc 10% 10ml	20,0	biosano	6110836	11-9
Mg Sulf 25% 5 ml	5,0	sander	6030589	3-11
K Fosf 15% 10 ml		sanderson	102365	3-10
KCl 10% 10 ml		biosano	24036-011	11-9
KCl 10% 50ml		biosano	6050286	5-11
K Aceto 30% 10 ml				
Na Cl 10% 20 ml	10,0	bestpharma	10ro133	4-9
Na Cl 10% 50 ml	50,0	biosano	24002-10	9-11
Na Acet 30% 10 ml		biosano	126117-00	5-10
Norubit 5 ml Ped				
Norubit 5 ml Adulto	5,00	baxter	501527	5-9
Oligoelc 2ml (AM /2ml)	2,0	sander	6030623	1-9
Heparina (5.000 UI/1ml)	1,000	biosano	228003-18	9-8
Ranitidina (50 mg/2ml)	4,00	sander	6122744	12-9
Zn Sulfa AM 10 ml (ml)	10,0	sanderson	6091883	9-10
Albumina Fa 20% 10ml				
Albumina Fa 20% 50ml				
Aminofilin 250mg/10ml		sander	5102686	5-9
insulina cri (100 UI/ml)	0,36			
Bolsa N.P. 3000 c/c	1,0	griffolls	112r261	5-11
Bolsa N.P. 500 c/c		braun	60558	3-11
Bolsa N.P 1000 c/c		braun	5371r01	1-11

CONTROLES	
PH	-
CONTROL ETIQUET	
INSPECCION VISUAL	
INTEGRIDAD BOLSA	
HORA PREPARACION 14:10 HRS	

Volumen total (ml)	1857,4
Kcal totales	1357,5
Kcal glucosa	680,0
Kcal Lipidos	477,5
Kcal AA	200,0
Gr Nitrogeno	16,0
Rel Kcal NP/Gr N	72,3
Osmolaridad	1011,3
SODIO mmoles	102,6
POTASIO mmoles	0,0
MAGNESIO mmoles	0,0
CALCIO mmoles	4,6
ACETATO mmoles	0,0
FOSFATO mmoles	0,0
CLORURO mmoles	131,1
Ritmo infusion (ml/hr)	77,4
mmoles Ca/lt	2,9
mmoles PO4/lt	0,0
% Final AA (LIM. min 1,5%	2,7
VOLUMEN SIN LIPIDOS	1607,4

OBSERVACIONES	
mg de glucosa	200000
mg gluco/Kg/min	2,31
gr lip/kg	0,83
gr AA/Kg	0,83
Via Venosa	CENTRAL
FIRMA	MK
RECIBIDO:	
HORA:	
NOMBRE	

Figura 6.-Etiqueta de Nutrición Parenteral.

PRODUCTO ESTERIL

PACIENTE: _____
HOSPITAL: _____
SERVICIO : _____ SALA / CAMA : _____
MEDICO : _____ FECHA ELAB : _____
N° RP. : _____ FECHA VENC.: _____
VOL. TOTAL : _____CC.

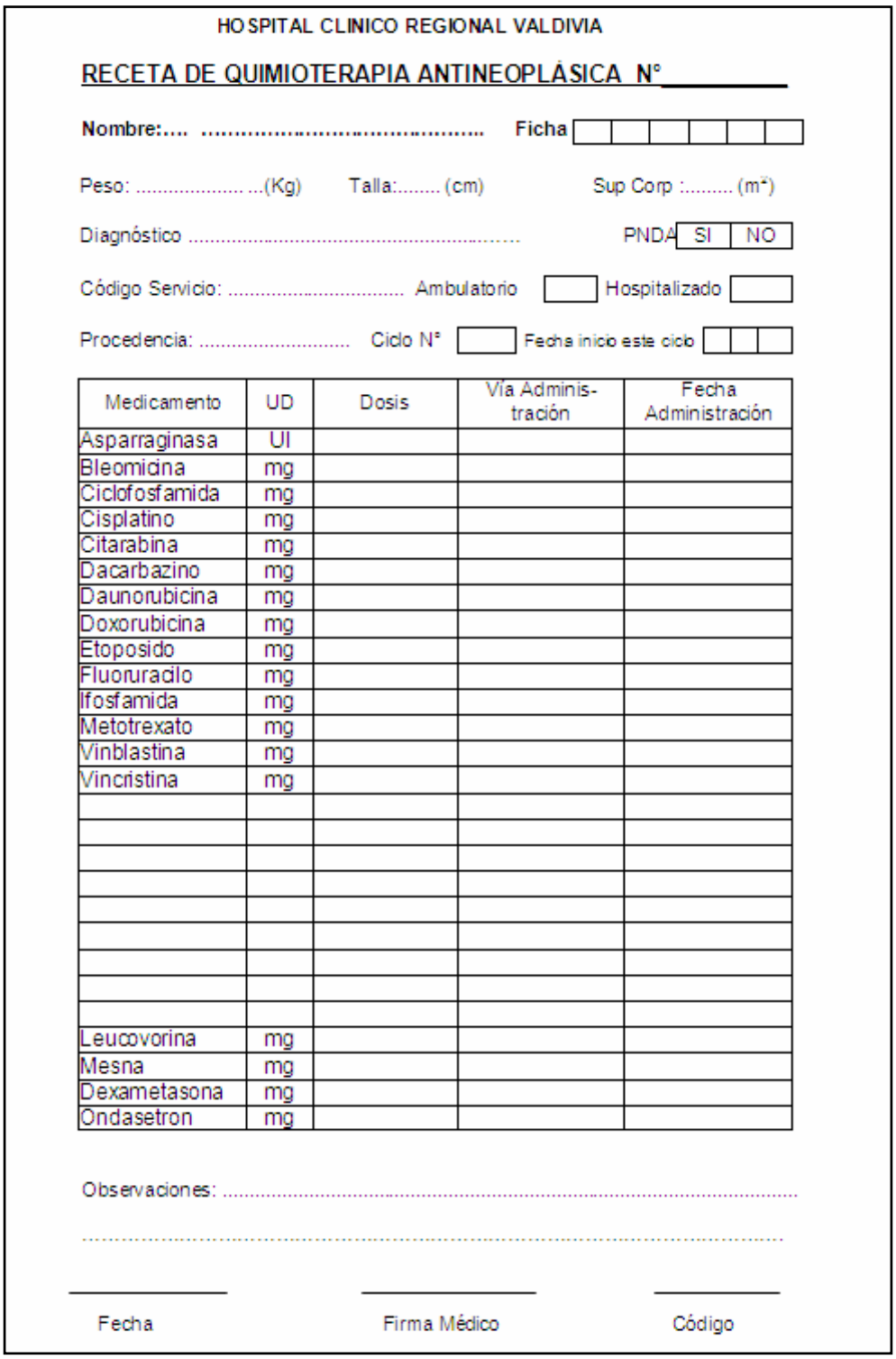
NUTRICIÓN PARENTERAL

S. Glucosado.....%.....c.c. Oligoelementos.....Amp.
Aminoácidos.....%.....c.c. Set Vitaminas..... c.c.
Lipidos.....%.....c.c. Vitamina C.....m.g.
Sodio cloruro 10% Amp. 20ml .....g. Tiamina.....UI.
Potasio cloruro 10% Amp. 10ml .....g. Insulina Cristalina .....UI.
Magnesio sulfato 25% Amp. 10 ml .....Amp. Heparina .....UI.
Fosfato monopotasico 15 % Amp. 10ml .....Amp. .....
Calcio gluconato 10% Amp. 10 ml.....Amp .....
Zinc sulfato 0,88%Amp. 10ml.....Amp. .....
VELOCIDAD DE INFUSIÓN ITRAVENOSA:.....ML/HR
HORA PREPARACIÓN.....

_____
Preparado por

"MANTENER REFRIGERADO Y PROTEGER DE LA LUZ"

Figura 7.-Receta de Quimioterapia antineoplásica.



HOSPITAL CLINICO REGIONAL VALDIVIA

RECETA DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA N°_____

Nombre:.... ..... Ficha | | | | | | |

Peso: .....(Kg) Talla:..... (cm) Sup Corp :..... (m²)

Diagnóstico ..... PNDA SI NO

Código Servicio: ..... Ambulatorio Hospitalizado

Procedencia: ..... Ciclo N° Fecha inicio este ciclo

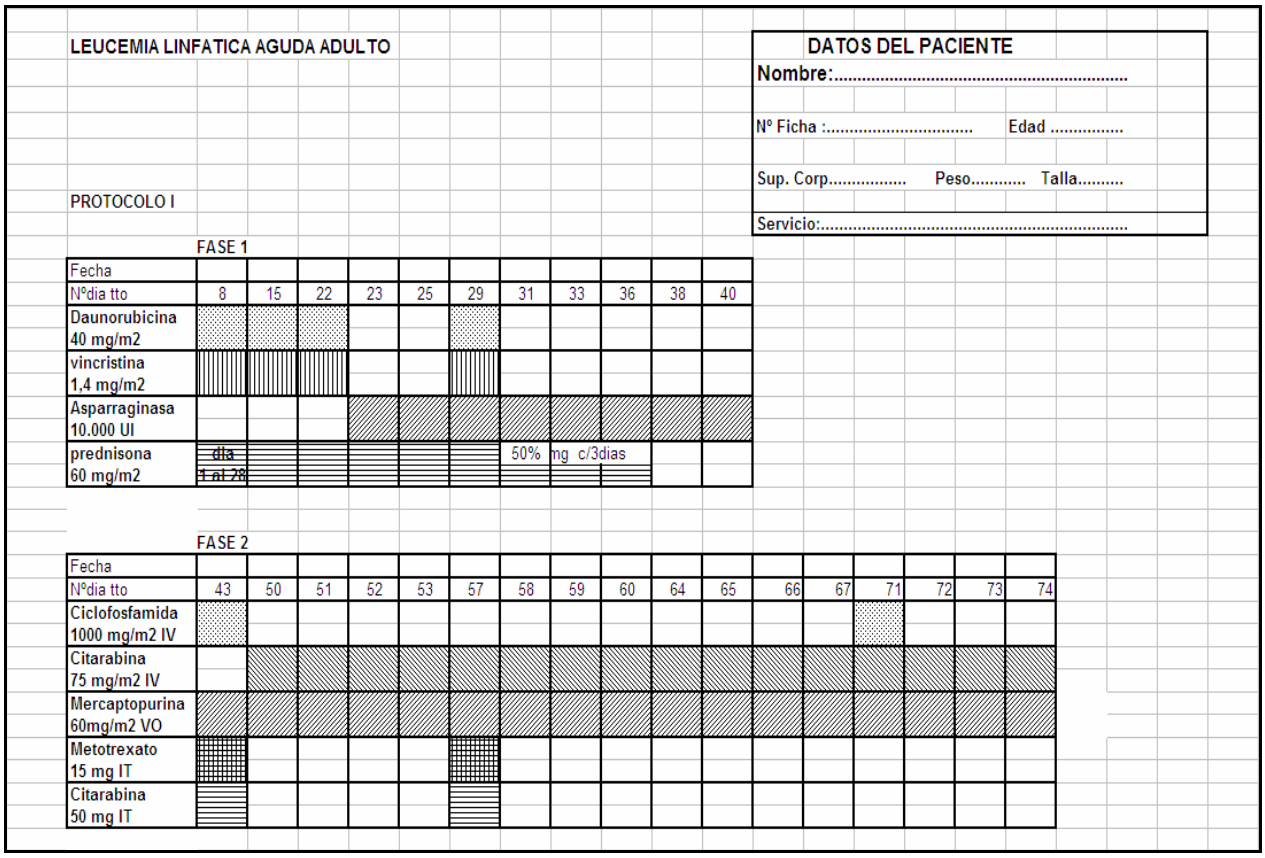
Medicamento	UD	Dosis	Vía Adminis-tración	Fecha Administración
Asparraginasa	UI			
Bleomicina	mg			
Ciclofosfamida	mg			
Cisplatino	mg			
Citarabina	mg			
Dacarbazino	mg			
Daunorubicina	mg			
Doxorubicina	mg			
Etoposido	mg			
Fluoruracilo	mg			
Ifosfamida	mg			
Metotrexato	mg			
Vinblastina	mg			
Vincristina	mg			
Leucovorina	mg			
Mesna	mg			
Dexametasona	mg			
Ondasetron	mg			

Observaciones: .....

.....

Fecha Firma Médico Código

Figura 8.-Perfil Farmacoterapéutico del paciente oncológico.



LEUCEMIA LINFATICA AGUDA ADULTO

DATOS DEL PACIENTE
Nombre:.....
Nº Ficha :..... Edad .....
Sup. Corp..... Peso..... Talla.....
Servicio:.....

PROTOCOLO I

FASE 1

Fecha											
Nºdia tto	8	15	22	23	25	29	31	33	36	38	40
Daunorubicina 40 mg/m2											
vincristina 1,4 mg/m2											
Asparraginasa 10.000 UI											
prednisona 60 mg/m2	dia 1 al 28						50%	mg c/3dias			

FASE 2

Fecha																	
Nºdia tto	43	50	51	52	53	57	58	59	60	64	65	66	67	71	72	73	74
Ciclofosfamida 1000 mg/m2 IV																	
Citarabina 75 mg/m2 IV																	
Mercaptopurina 60mg/m2 VO																	
Metotrexato 15 mg IT																	
Citarabina 50 mg IT																	

Figura 9.-Ejemplo de etiqueta de quimioterapia.

HOSPITAL VALDIVIA - FARMACIA – U. QUIMIOTERAPIA

PACIENTE: SERV:
FARMACO: **ETOPOSIDO** **mg.**
DISUELTO EN S. FISIOLOG. VOL: ml
Fecha Administr: ...../...../07 hora preparación:.....
Conservar Refrigerado: NO Proteger Luz: SI

MEDICAMENTO ANTINEOPLASICO PRODUCTO ESTERIL
IRRITANTE, ADMINISTRAR LENTAMENTE

Figura 10.-Ficha de elaboración y control de preparados oficinales.

FICHA ELABORACION Y CONTROL

FORMULAS OFICINALES

Nombre :POMADA ALQUITRAN

Envase: CAJA 30 GRS Código: 210-0700

Cantidad Producida : 100GRS

COMPOSICION	CANTIDAD	
Para preparar	100 gr	1000gr
- Alquitràn de Hulla	10gr	100 gr
- Lanolina	15gr	150 gr
- Vaselina blanca	25gr	250 gr
- Oxido de Zinc	25gr	250 gr
- Almidòn de Arroz	25gr	250 gr

APARATOS

- Recipiente Desechable (para pesar Alquitran de Hulla)
-- Balanza
- Espátula grande
- Mezquino
- Mezcladora HORBART (capac.màx. 2kg)

TECNICA ELABORACION

1.- Pesar alquitràn de hulla, lanolina,almidòn de arroz, vaselina blanca y oxido de zinc.
2.- Se funde la vaselina blanca con lanolina a baño marìa.
3.- Agregar el oxido de zinc y almidòn de arroz mezclando.
4.- Dejar enfriar y agregar el alquitràn de hulla.
5.- Batir hasta obtener una pomada suave y homogenea (color verde oscuro)
6.- Envasar y Rotular
IMPORTANTE : En cada paso se debe partir con velocidad 1 y luego pasar a velocidad 2.

OBSERVACIONES:

Envasado, Etiqueta, Caducidad

Envasado:Caja de 30 gr.

Etiquetado:POMADA ALQUITRAN
Lote: ..... Vence:.....
USO EXTERNO

Caducidad : 6 meses
(NO PONER EN LA ZONA DE LOS OJOS)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Remington`s Pharmaceutical Scienes 16 th edition Mack Publising company Easton 1980 Pags 724

Fecha: 19/06/2001

Figura 11.-Interfase de Base de datos Micromedex.

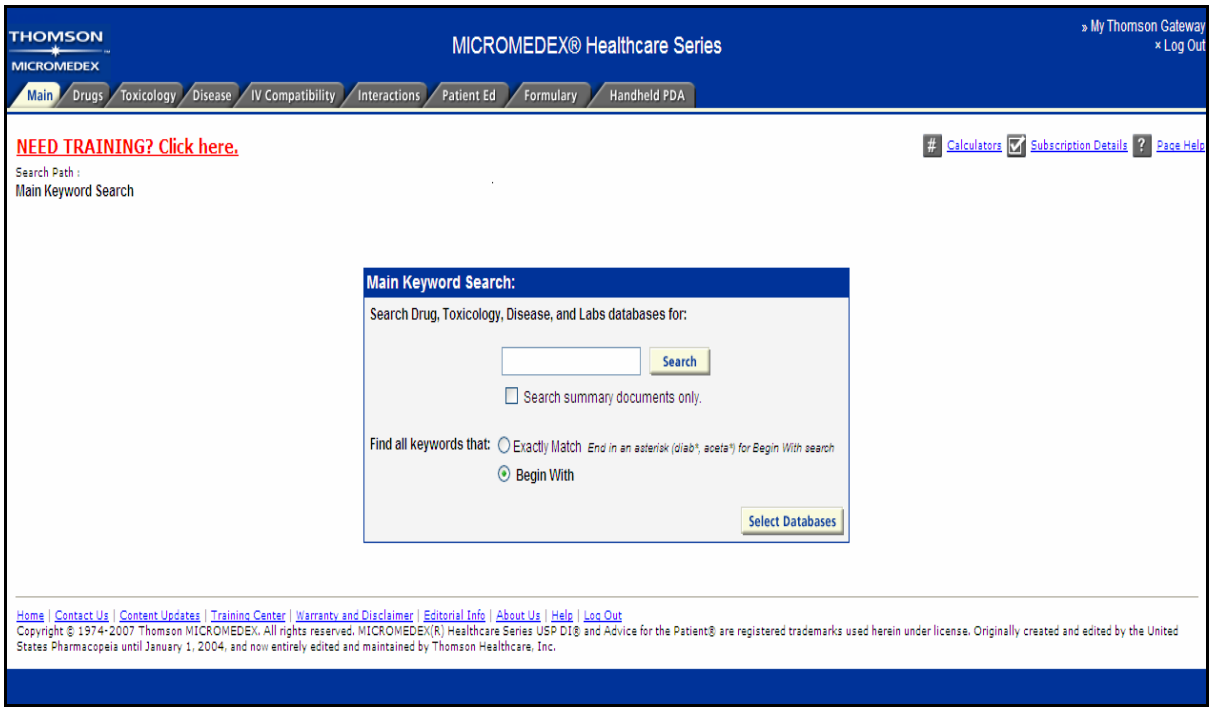


Figura 12.-Formulario del CIM, para resolución de consultas.

C.I.M. CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS

Servicio Farmacia — Escuela Química y Farmacia
Hospital Regional Valdivia — Universidad Austral de Chile

FORMULARIO DE CONSULTAS

N° de consulta .....

Hora .....

Fecha .....

Datos del consultante:

Nombre .....
Dirección .....
Fono/FAX .....
Institución ..... Servicio .....

Consultante:

☐ Teléfono ☐ Q.F. ☐ Estudiante ☐ Otro
☐ Enfermera ☐ Matrona ☐ Paciente

Recepción:

Recibida por .....

Vía de recepción de la pregunta:

☐ Teléfono ☐ Fax ☐ e-mail ☐ Personal

Urgencia:

☐ SI ☐ No

Pregunta inicial: .....
.....
.....

Información general: .....
.....
.....

Pregunta Final: .....
.....
.....

Clasificación: (marque solo una categoría)

☐ Identificación ☐ Dosis ☐ Preparaciones Farmacéuticas
☐ Uso terapéutico ☐ Interacciones ☐ Precauciones/contraindicaciones
☐ Información gral. del fármaco ☐ R.A.M. ☐ Uso en embarazo y lactancia.
☐ Compatibilidad/estabilidad ☐ Farmacocinética ☐ Intoxicaciones
☐ Administración I.V. ☐ Costo ☐ Otros

Bibliografía utilizada:

Fuentes terciarias:

☐ 1. Martindale	☐ 5. Drug and Comparisions	☐ 9. Merck Index
☐ 2. Drug Information	☐ 6. Guidelines adm I.V Pediat.	☐ 10. Allwood
☐ 3. Goodman and Gilman	☐ 7. USP DI	☐ 11. Mezclas I.V. Jimenez
☐ 4. Trissel ´s	☐ 8. PDR	☐ 12. Vadem. PR 1998.

Otros: .....

.....

Fuentes secundarias:

☐ Medline ☐ Current Contents ☐ Internet

Fuentes Primarias: .....

.....

Respuesta:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Respuesta entregada por:

☐ Farmacéutico ☐ Estudiante ☐ Otro

Revisado por: .....

☐ **Teléfono** ☐ **Fax** ☐ **Correo** ☐ **e-mail** ☐ **Personal** ☐ **Otro**

Tiempo dedicado en preparación de la respuesta:

☐ .....hrs ☐ < 5 min ☐ 15 min ☐ 30 min ☐ 45 min ☐ 1 hr

Tiempo de demora de la respuesta:

☐ .....hrs ☐ < 5 min ☐ 15 min ☐ 30 min ☐ 45 min ☐ 1 hr

Figura 13.- Informe para el comité de Farmacia

C.I.M. **CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS**

Servicio Farmacia Escuela Química y Farmacia
Hospital Regional Valdivia Universidad Austral de Chile

Valdivia, 27 de Abril de 2005

Informe para el Comité de Farmacia

Eficacia comparativa entre Insulina Glargina y NPH

Introducción

Glargina y NPH son dos tipos de insulina utilizadas para el tratamiento de pacientes diabéticos mayoritariamente tipo I, pero también tipo II, siendo la Lantus® (insulina glargina) una insulina de larga duración aprobada por la FDA en el año 2000, y la NPH una insulina de acción intermedia que lleva ya varios años en el mercado. Actualmente ha surgido interés por la glargina, ya que podría tener ventajas terapéuticas sobre algunos pacientes.

Eficacia comparativa entre Insulina Glargina y NPH

Las insulinas de acción intermedia y larga son usadas con el objetivo de imitar la secreción basal de insulina por el páncreas.

La insulina NPH es una insulina regular con cantidades estequiométricas de protamina, resultando en un complejo de insulina - protamina pobremente soluble. Esta insulina también conocida como insulina isofánica, presenta un inicio de acción aproximadamente a las 2 hrs de haber sido administrada, un peak plasmático entre las 6 y 14 hrs y una duración de acción de 16 a 24 hrs.

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, obtenida por recombinación genética, de duración de acción mayor a 24 hrs, que se administra vía subcutánea una o dos veces al día como fuente de secreción basal de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2. Las pequeñas modificaciones hechas a su secuencia aminoacídica la convierten en una insulina soluble en medio ácido, pero que precipita en el tejido subcutáneo, liberándose lentamente desde un depósito. Esta insulina presenta un inicio de acción más lento que la insulina NPH y una mayor duración sin un peak de acción (Ver figura 1)

Figura 13.- Informe para el comité de farmacia (Continuación).

La administración de insulina glargina una vez al día es comparable en eficacia a la administración de insulina NPH una o dos veces al día en regímenes de bolus basales cuando esta última es usada en combinación con dosis intermitente de insulina regular o insulina LISPRO en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 y cuando es usada en conjunto con antidiabéticos orales en pacientes con diabetes tipo 2.

La insulina glargina tiene una incidencia de hipoglicemia similar o menor que la insulina NPH, con menor incidencia de hipoglicemia nocturna comparada con la NPH. Es necesario mencionar que en el mercado chileno el valor de la insulina Lantus® (estuche de 1 frasco de 10mL) es de aproximadamente $36.000, comparada con la NPH (10 mL) que es de aproximadamente $12.000.

Conclusiones

La insulina glargina es capaz de proveer niveles basales de insulina por más de 24 hrs cuando es administrada una vez al día antes de acostarse. Su lenta liberación, sin peak de acción, se asemeja más a la secreción basal endógena de insulina que otras insulinas de duración de acción intermedia o larga y a la vez, está asociada a menos episodios de hipoglicemia, particularmente nocturna.

Aún cuando la insulina glargina provee niveles de insulina muy similares a su secreción fisiológica basal, para la mayoría de los pacientes es necesaria la adición de una insulina de rápido inicio de acción, tal como la LISPRO, antes o durante las comidas para así optimizar el manejo de las concentraciones plasmáticas de glucosa.

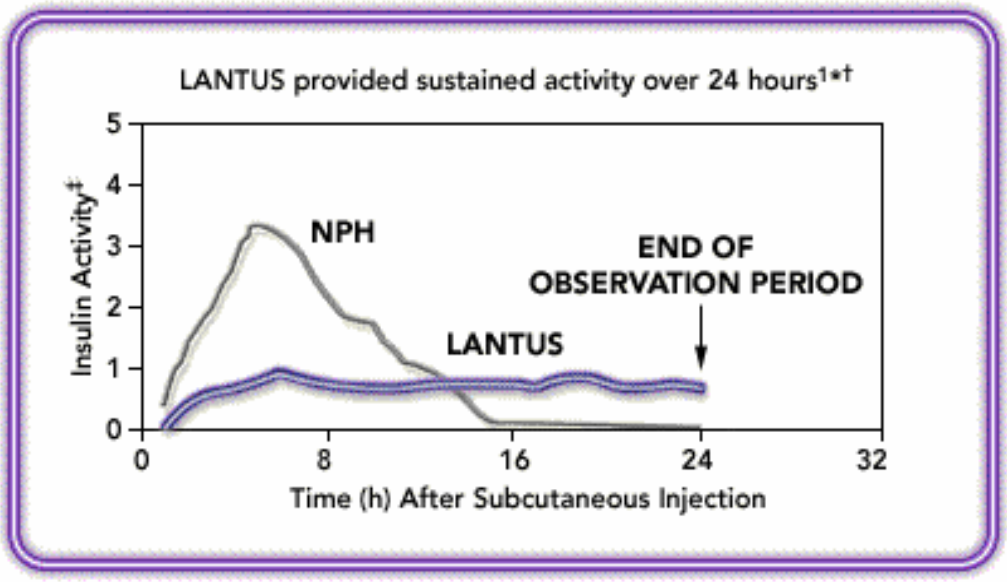
En consecuencia, la insulina glargina es una buena alternativa terapéutica para aquéllos pacientes que utilizando la insulina NPH han sufrido episodios de hipoglicemia, en una magnitud tal que se vea afectada su calidad de vida. Además tiene la ventaja de proveer niveles plasmáticos más estables en el tiempo, lo cual podría asegurar un mejor control de la glicemia(visualizado como la obtención de un mejor control de los niveles de hemoglobina glicosilada) en los pacientes diabéticos.

En relación con la calidad de vida se puede mencionar que recientes estudios han demostrado que la insulina glargina (Lantus®) al ser más eficiente que la NPH, lograría obtener menores complicaciones a largo plazo, obteniéndose valores más altos de índices como el QALY (años de vida ajustados por calidad) y menores costos a largo plazo por complicaciones, comparada con la NPH.

Bibliografía

- http://www.lantus.com/professional/lantusvsnph/index.jsp?id=12 (fig.1)
- Koda-Kimble, Mary Anne, Young Lloyd Yee. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7th edition 2001.
- American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information. 44th edition. 2002.
- Florez, Jesús. Farmacología Humana. 1997.
- MICROMEDEX Healthcare Series. Insulin Glargine, Recombinant.
- Levien, Baker, White and Campbell. Insulin glargine: a new basal insulin. MEDLINE Sources.
- Rubio, Carlos; Rodriguez, Javier; Bolinder Bjorn; de Pablos, Pedro. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la diabetes mellitus con insulina glargina o insulina NPH en España. REES. Vol. 2, nº 6. Págs:313-324.

Figura 1



*In a double-blind, randomized, crossover euglycemic clamp study involving 20 patients with type 1 diabetes.[2]

†Between patient variability (CV, coefficient of variation); insulin glargine, 84% and NPH, 78%.[1]

‡Glucose utilization rate in mg/kg/min, determined as the amount of glucose infused to maintain constant plasma glucose levels (hourly mean values); indicative of insulin activity.[1]

Figura 14: Menú de despacho de medicamentos a pacientes hospitalizados

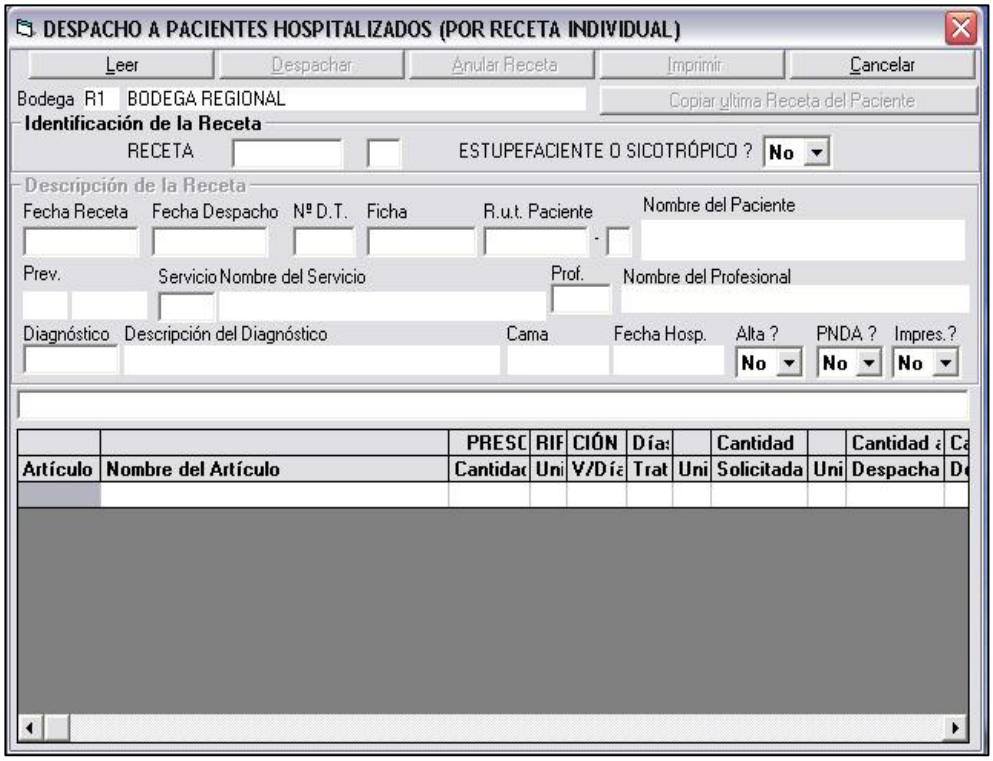


Figura 15: Menú de despacho de medicamentos a pacientes ambulatorios

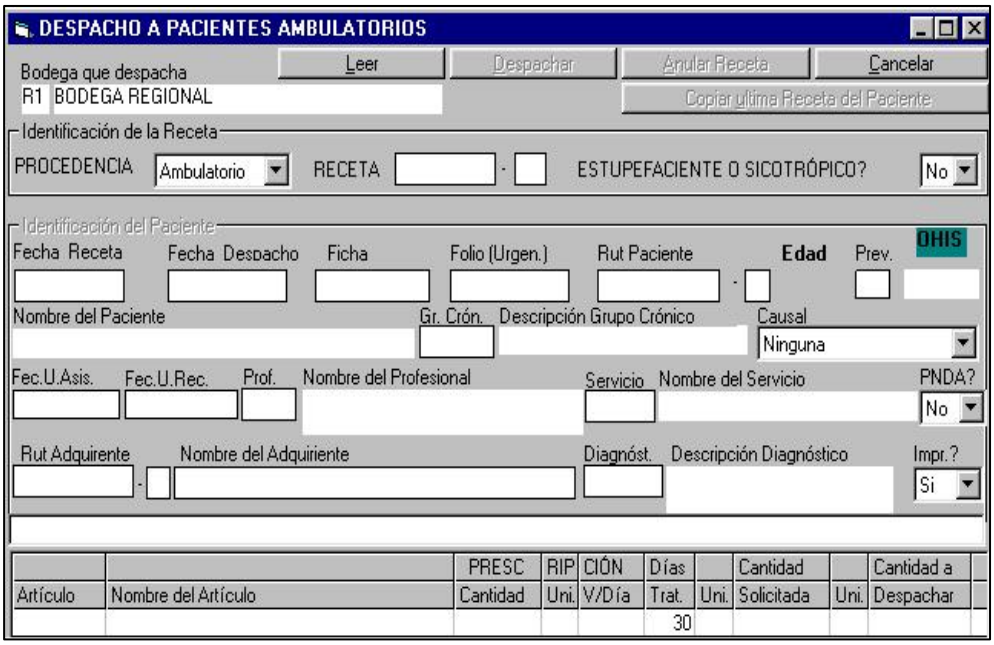


Figura 16.- Ficha de recopilación de información de pacientes hipertensos.

FICHA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES HIPERTENSOS

I) Antecedentes Personales

Número de Ficha:	
Nombres:	
Apellidos:	
Edad :	
Sexo:	
Talla:	
Peso:	
Estado civil:	
Previsión:	
Ocupación:	

II) Antecedentes Familiares de patologías

III) Otras patologías actuales

Diabetes	
Insuficiencia cardiaca	
Asma	
Otras	

IV) Antecedentes de Patologías anteriores

V) Antecedentes de Cirugías

VI) Hábitos de Vida

1.- Fumador **SI ☐ NO ☐**

Frecuencia :

2.- Consumo de Bebidas alcohólicas **SI ☐ NO ☐**

Frecuencia :

3.- Consumo alimentos con sal **SI ☐ NO ☐**

Consumo es: **Poco☐**
Moderado☐
Alto☐

4.- Consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol

SI ☐ NO ☐

Consumo es: **Poco☐**
Moderado☐
Alto☐

5.- Actividad física **SI☐ NO☐**
Poca☐
Moderada☐
Alta☐

VII) Consumo de medicamentos

Medicamento actual	Dosis y vía de Administración	Fecha inicio de tratamiento	Razón de Uso

VIII) Problemas relacionados con medicamentos

Tipo de problema	Presente (Si/No)
1.-Necesidad de medicamento adicional	
2-Medicamento innecesario	
3.-Medicamento inadecuado	
4.-Dosificación insuficiente	
5.- Reacción adversa a medicamento	
6.- Dosificación excesiva	
7.-Mal cumplimiento	

IX) Medición de la presión arterial

Fecha	Hora	Presión arterial	Pulso
		/	
		/	
		/	
		/	
		/	
		/	
		/	

Figura 17.-Carné de monitoreo de presión arterial para el paciente.

Control de presión arterial:
Nombre paciente:

Fecha	Presión sistólica	Presión diastólica	Pulso

Figura 18.-Díptico de medicamento antihipertensivo.

ENALAPRIL

El enalapril se usa solo o en combinación con otros medicamentos para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

Este medicamento se toma una o dos veces al día, según indicación médica. Se puede tomar antes, durante o después de las comidas.

Si olvida tomar una dosis de su medicamento, tómelo lo más pronto posible. Si es casi hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y espere hasta entonces para tomar el medicamento.

El enalapril puede provocar efectos secundarios. Infórmele a su médico o farmacéutico si cualquiera de estos síntomas no desaparece o se vuelve severo:

- Picazón o ronchas en la piel, hinchazón en la cara, boca o garganta, opresión en el pecho, dificultad para respirar

- Dolor de pecho (puede ser relacionado con su enfermedad y no un efecto secundario)

- Confusión, debilidad, ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, adormecimiento u hormigueo en las manos, pies o labios.

- Sequedad en la boca, aumento de la sed, espasmos musculares, náuseas o vómito.

- Vahídos o desmayos.

- Problemas para orinar, dolor en el costado o parte baja de la espalda.

- Súbitamente, usted presenta dolor de estómago, náuseas, vómito, pérdida del apetito.

- Ojos o piel amarillos.

Figura 19. Tríptico informativo para pacientes hipertensos.

¿De qué manera puede prevenirse la HTA?

-Controlando el peso corporal.

-Limitando el consumo diario de sodio (presente en mayor cantidad en bebidas, alimentos envasados, algunos medicamentos).

-Haciendo ejercicio regularmente. Camine por lo menos unos 30 minutos diariamente.

-Siguiendo una dieta que incluya más frutas y vegetales, productos lácteos bajos en grasas o sin grasa y cantidades moderadas de grasa saturada y grasa total.

-Consumiendo alcohol sólo moderadamente.

-Controlándose periódicamente si está embarazada para que sea detectado oportunamente un posible problema de hipertensión arterial durante el embarazo (eclampsia).

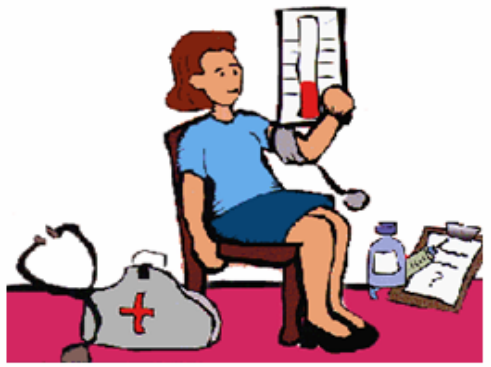
La HTA es una enfermedad que puede ser prevenida si usted toma estas medidas a tiempo.

¿Cómo se mide la presión sanguínea?

Para leer la presión sanguínea se usan dos números: un número más alto: presión sistólica o la presión de la sangre en los vasos mientras el corazón late (contracción del corazón); y un número más bajo: presión diastólica o la presión de la sangre entre cada latido (relajación del corazón).

Clasificación de valores de presión arterial en mayores de 18 años		
Categoría	Presión sistólica	Presión diastólica
Optima	<120	<80
Normal	**<130**	**<85**
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Etapa 1	140-149	90-99
Etapa 2	160-179	100-109
Etapa 3	>180	≥ 110

Hipertensión arterial



Guía de ayuda para usted y su familia

Internos de Química y Farmacia

Javier Alvarez S.
Ximena Lagos M.
Felipe Molina O.

La **presión arterial** es la fuerza con que la sangre presiona las paredes de las arterias.

¿Qué es la hipertensión arterial (HTA)?

Es una enfermedad en que las personas tienen la presión arterial elevada constantemente.

La presión arterial puede elevarse en algunas ocasiones, como por ejemplo un gran esfuerzo físico, o una situación estresante sin que ello signifique un problema de hipertensión.

En cambio, las personas hipertensas tienen siempre la presión elevada y por lo tanto, necesitan medicamentos para tenerla normal.

¿Cuáles son los riesgos de no controlar una presión arterial elevada?

La hipertensión arterial hace que el corazón se esfuerce más de lo normal y por lo tanto, no controlarla puede acarrear graves consecuencias:

- **Derrame cerebral:** Puede haber ruptura de una vena o arteria en el cerebro, y por ende una hemorragia.

- **Daños a la visión:** Una vena o arteria del ojo puede reventar y llegar a producir visión borrosa, e incluso ceguera.

-**Lesiones a los riñones:** Estos órganos pueden verse muy dañados y perder su función, requiriéndose diálisis en las personas más complicadas.

-**Ataque cardíaco:** La hipertensión es el factor de riesgo más importante de un ataque al corazón.

-Insuficiencia cardíaca: Ésta es una condición grave en la que el corazón no es capaz de bombear suficiente sangre al cuerpo.

Aún cuando la hipertensión arterial es una enfermedad crónica, que no tiene cura, puede controlarse y sobrellevarse adecuadamente, siempre y cuando se lleve un estilo de vida sano y se tomen correctamente los medicamentos indicados por el médico.

¿Cuáles son los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de hipertensión?

-Consumo elevado de sodio (sal).

-Sobrepeso y obesidad

-Inactividad física

-Consumo excesivo de alcohol

-Antecedentes familiares

-Sexo masculino hasta los 50 años, ambos sexos después de esa edad.

Figura 20.-Formulario de Notificación de sospecha de reacciones adversas

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia CENIMEF Fax: 239 87 60

Enviar a mail:
cmorgado@ispch.cl
xgonzale@ispch.cl

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)
(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCIÓN SON CONFIDENCIALES)

NOMBRE DEL PACIENTE	Nº DE FICHA	EDAD	M SEXO F		PESO	TALLA

FECHA DE INICIO RAM

DESCRIPCIÓN DE LA REACCION ADVERSA (Incluidos datos de Laboratorio):

FÁRMACO (S) SOSPECHOSO (S)	DOSIS DIARIA Y VIA DE ADMINISTRACION	FECHA		RAZON DE USO
		INICIO	TERMINO	
FÁRMACOS CONCOMITANTES				

TRATAMIENTO (DE LA REACCION ADVERSA):
RESULTADO:

RECUPERADO
NO RECUPERADO
DESCONOCIDO
EN EVOLUCION
FATAL
FECHA MUERTE

SECUELAS: SI: NO:

DESCRIBIR:

COMENTARIOS
(EJ: ANTECEDENTES CLINICOS RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICIÓN PREVIA A ESTE FÁRMACO Y EVOLUCION)

INFORMADO POR:
MEDICO QUÍMICO FARMACÉUTICO ENFERMERA OTRO PROF.

NOMBRE:

DIRECCIÓN: TELEFONO:

ESTABLECIMIENTO: FAX:
FECHA:

Segunda parte: Seminario de Investigación: Estudio de la eficacia del captopril, administrado por vía oral y sublingual, en el control de la presión arterial en pacientes con urgencia hipertensiva, que acuden a la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia

RESUMEN

Introducción: La urgencia hipertensiva (UH) es una situación clínica común, presente en pacientes hipertensos y en hipertensión inadecuadamente manejada. En este estudio se comparó la eficacia en el control de la presión arterial (PA) en la urgencia hipertensiva después de la administración de una dosis única de 25 mg de captopril por vía oral y sublingual.

Materiales y método: 183 pacientes presentes en la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia, con UH y presión arterial diastólica (PAD) sobre 110 mm de Hg, fueron aleatorizados para recibir una dosis única de captopril por la vía sublingual u oral. La presión arterial sistólica (PAS), PAD, presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC), fueron monitorizadas a los 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de captopril por cualquiera de las vías. Comprimidos de captopril, de dos laboratorios, fueron analizados mediante el test de disolución.

Resultados: En 142 pacientes (78%) hubo una respuesta satisfactoria (PAD $\leq$ 110 mm Hg), después de una única dosis en ambas vías. La PA en el grupo sublingual descendió de 179,4 ± 21,87/109,0 ± 10,7 a 167,7 ± 22,1/102,4 ± 10,9 mm Hg ($p < 0,05$) en 15 minutos, la FC descendió de 84,9 ± 9,3 a 82,0 ± 9,1 latidos por minuto ($p < 0,05$) en 15 minutos. En el grupo oral, la PA descendió de 177,2 ± 18,4/110,8 ± 9,8 a 158,6 ± 18,7/98,2 ±10,0 mm Hg ($p < 0,05$) en 30 minutes, la FC descendió de 85,7 ± 11,6 a 82,0 ± 9,6 latidos/minuto ($p < 0,05$) en 30 minutes. Los comprimidos analizados presentan una rápida disolución y desintegración.

Conclusiones: El inicio de acción fue ligeramente más rápido en la vía sublingual, aunque no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, al analizar al descenso de la presión arterial a lo largo del tiempo. Ambas vías son adecuadas para controlar la presión arterial en pacientes con UH.

SUMMARY

Background: Hypertensive urgency (HU) is a common clinical occurrence found in hypertensive patient and in hypertension with inadequely managed. In this study was compared the effectiveness in the blood pressure (BP) control of hypertensive urgency between a single dose of 25 mg of captopril administered sublingually and the same dosage administered orally.

Methods: In the Emergency Unit of the Hospital Clínico Regional in Valdivia, 183 patients with HU and diastolic blood pressure (DBP) higher than 110 mm Hg, were randomized to receive one dose of 25 mg of captopril sublingually or orally. The systolic blood pressure (SBP), DBP, mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were monitored at 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes after administration. Tablets of captopril made in two different laboratories were analyzed in a dissolution test.

Results: 142 patients (78%) had a satisfactory response (DBP $\leq$ 110 mm Hg), after a single dose in both paths. The BP in the sublingual group decreased from 179,4 ± 21,87/109,0 ± 10,7 to 167,7 ± 22,1/102,4 ± 10,9 mm Hg ($p < 0,05$) in 15 minutes, and the HR decreased from 84,9 ± 9,3 to 82,0 ± 9,1 beats/minute ($p < 0,05$) in 15 minutes. In the oral group the BP decreased from 177,2 ± 18,4/110,8 ± 9,8 to 158,6 ± 18,7/98,2 ± 10,0 mm Hg ($p < 0,05$) in 30 minutes, the HR decreased from 85,7 ± 11,6 to 82,0 ± 9,6 beats/minute ($p < 0,05$) in 30 minutes. There were no side effects in either group. The analyzed tablets had a faster dissolution and a faster disintegration.

Conclusions: The onset of action was slightly quicker for sublingual route than the oral one, although no significant differences were found between the two groups in the time course of blood pressure decrease. Both routes of administration are adequate in the control of BP in patient with HU.

1. INTRODUCCIÓN

Para la salud pública, la hipertensión arterial tiene gran importancia, debido a su rol causal de morbimortalidad cardiovascular en la población.

Se considera hipertenso, a todo individuo que mantenga cifras de presión arterial persistentemente elevadas, iguales o superiores a 140/90 mm de Hg (MINSAL, 2005, JNC7, 2003, JNC6, 1997).

Se estima que aproximadamente un 50% de la población hipertensa, no conoce su condición y por lo tanto no controla su enfermedad (MINSAL, 2005). Un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo de la hipertensión arterial, producen una significativa disminución de la morbilidad y mortalidad de los pacientes (MINSAL, 2005, JNC6, 1997, JNC7, 2003).

Manifestación objetiva y además común, de la hipertensión arterial mal controlada, es la aparición de Crisis Hipertensiva. Si éste desorden no es tratado rápidamente puede provocar una alta tasa de morbilidad y mortalidad, debido al daño en órganos blancos (Blumenfeld & Larag, 2001, Cherney & Straus, 2002).

La Crisis Hipertensiva, años atrás, era arbitrariamente definida como una severa elevación de la presión sanguínea, generalmente considerando una presión diastólica mayor de 120 mm de Hg. (Calhoun & Oparil, 1990, Gifford, 1991). Actualmente, se define como una situación clínica derivada de un alza de la presión arterial, que obliga a un manejo eficiente, rápido y vigilado de la presión arterial, ya sea por los riesgos que implican las cifras tensionales por si mismas, o por su asociación a una condición clínica subyacente, que se agrava, con ascensos discretos de la presión arterial (Valdés & Roessler, 2002).

La crisis hipertensiva es dividida en dos categorías generales, la *emergencia hipertensiva* y la *urgencia hipertensiva* (Cherney & Straus, 2002, Valdés & Roessler, 2002).

La *emergencia hipertensiva*, se caracteriza por una elevación severa de la presión sanguínea, con síntomas agudos de daño severo a órganos blancos y donde la presión debe ser reducida en minutos u horas (Vaughan & Delanty, 2000, Varon & Marik, 2000, Varon & Marik, 2003, Valdés & Roessler, 2002).

La *urgencia hipertensiva*, se caracteriza por una elevación severa de la presión sanguínea, con poco, o ningún daño a órganos blancos, en cuyo caso, la presión arterial debe ser controlada en forma rápida, no siendo necesario hacerlo en forma inmediata (Varon & Marik, 2000, Varon & Marik, 2003, Vaughan & Delanty, 2000, Valdés & Roessler, 2002).

Actualmente la clasificación de la crisis hipertensiva, en urgencia o urgencia hipertensiva están basada en diferencias conceptuales, sobre el riesgo que el alza tensional representa para el paciente en su contexto clínico y no en cifras tensionales como hace años atrás (MINSAL, 2005, Valdés & Roeesler, 2002, Varon & Marik, 2003).

Además se ha puesto énfasis en los diagnósticos, de las situaciones que merecen manejo especial y los criterios de tratamiento están basados fundamentalmente, en los mecanismos fisiopatológicos que provocan el alza tensional y no, en la tradicional estrategia de lograr rápidamente el control tensional (Valdés & Roessler, 2002, Varon & Marik, 2003).

La crisis hipertensiva es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencia (Blumenfeld & Larag, 2001, Valdés & Roessler, 2002, Varon & Marik, 2003), sin embargo, la mayoría de las crisis hipertensivas atendidas en los Servicios de Urgencia, equivalen a consultas por hipertensión no diagnosticada, o inadecuadamente manejada, lo que ha convertido a los Servicios de Urgencia en un lugar de detección y consulta para hipertensos mal controlados (MINSAL, 2005, Valdés & Roessler, 2002, JNC6, 1997, JNC7, 2003,).

Años atrás, el manejo de la crisis hipertensiva implicaba el uso de medicamentos por vía parenteral y en algunos casos el cuidado estricto en servicios hospitalizados. (Nobre *et al*, 2002, JNC6, 1997) Con el advenimiento de los hipotensores sublinguales se facilitó bastante el manejo de estos enfermos.

Las primeras experiencias fueron con nifedipino sublingual y en donde se demostró, gran eficacia en el tratamiento de este cuadro. Pero también se demostró, sus efectos adversos, como palpitaciones, bochornos, cefalea e hipotensión severa (Tschollar & Belz, 1985, Cherney & Straus, 2002), que pueden poner en riego la vida de éstos pacientes y que han llevado a buscar otras alternativas de tratamiento, con menos efectos adversos.

Entre ésas alternativas de tratamiento, destaca la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en particular el Captopril administrado por vía oral (MINSAL, 2005, Valdés G. 2002), o sublingual (Tschollar & Belz, 1985, Hauner-Klevene, 1985, Chetty *et al*, 2001).

Este fármaco también provoca ciertos efectos no deseados, como erupciones leves, asociadas a prurito y en ocasiones con fiebre, artralgias y eosinofilia, hipotensión luego de la primera dosis, aparición de tos seca y persistente no productiva (Smoger & Sayed, 1998, Escribano, 2004), además su uso esta contraindicado en algunas condiciones patológicas, como en casos de estenosis de la arteria renal (Hricik *et al*, 1983).

En los últimos años, se han realizado varios estudios clínicos, que comparan el efecto de Nifedipino con el de Captopril por vía sublingual, en el tratamiento de la crisis hipertensiva, demostrando resultados similares y menores efectos colaterales para el Captopril (Angeli *et al*, 1991, Castillo *et al*, 1989, Gokel *et al*, 1999, Opie & Henings, 1985, Pérez *et al*, 1991).

También se han realizado estudios, comparando el efecto del Captopril, entre administración sublingual y oral, los que han entregado resultados contradictorios, señalándose en algunos que no hay diferencias entre las vías, en relación al tiempo en que se produce el efecto hipotensor (Dessih-Fulgheri *et al*, 1987) y en otros, que la vía sublingual es más rápida (Al-Furaih *et al*, 1990).

En relación con la vía sublingual, se puede señalar, que es una vía de administración alternativa a la vía oral. La absorción en la mucosa sublingual tiene especial importancia, para la administración de ciertos medicamentos, a pesar de que su área de absorción es pequeña (Zhang *et al*, 2002).

Para que exista, una adecuada absorción sublingual, el fármaco debe tener ciertas características, como por ejemplo, un bajo peso molecular, una alta solubilidad en lípidos (un alto coeficiente de partición lípido/agua), que se encuentre preferentemente en su forma no ionizada al pH sublingual, el cual oscila entre 6.0 y 7.4, para que de ésta manera, se facilite el paso a través de las membranas biológicas (Bustamante, 2005) y que tenga una potencia farmacológica alta.

Otro factor importante, para la administración de un fármaco por la vía sublingual, es la forma farmacéutica utilizada, que en el caso de ser un comprimido, debe tener ciertas características, como por ejemplo que se desintegre rápidamente y que tenga una rápida disolución (FDA, 2003, Lennernas *et al*, 2004).

Debido a que en nuestro país, se ha actualizado el manejo de los pacientes no sólo con hipertensión, sino que también con crisis hipertensivas, según la última evidencia entregada por publicaciones internacionales, ya no es tan habitual para el tratamiento de la urgencia hipertensiva en los Servicios de Urgencia, la utilización de Nifedipino administrado por la vía sublingual, siendo éste medicamento desplazado por la incorporación y utilización de Captopril (Blumenfeld & Larag, 2001 , MINSAL, 2005, Varon & Marik, 2003).

En la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia, se administra Captopril en comprimidos por vía sublingual, como primera alternativa para tratar la crisis hipertensiva, utilizando una forma farmacéutica que fue diseñada para la administración por la vía oral.

Debido a los anterior se desarrolló un estudio prospectivo aleatorizado, para analizar la real eficacia de la administración de captopril por la vía sublingual comparada con la vía oral, en la evolución y control de la presión arterial y la observación de la evolución de la frecuencia cardiaca, en pacientes que presentaron algún episodio de urgencia hipertensiva.

Además se realizó un test y una cinética de disolución a los comprimidos de Captopril que se utilizan en la Unidad de Urgencia y a los del medicamento innovador, para comparar los resultados entre sí y observar posibles diferencias o semejanzas *in vitro* entre ambas formulaciones.

Todo lo anterior, nos permitirá obtener una visión más completa, con respecto a la vía de administración más adecuada de captopril, junto con obtener evidencia local que justifique el administrar comprimidos convencionales de captopril por la vía sublingual, en el manejo de los pacientes con urgencia hipertensiva.

Hipótesis:

El tratamiento de la urgencia hipertensiva con captopril de 25 mg, en dosis única por vía oral o sublingual, es igualmente eficaz en el control de la presión arterial.

2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar en forma comparativa, la eficacia de la administración única de Captopril, por la vía oral y sublingual en el control de la presión arterial, en pacientes con urgencia hipertensiva que consultan en la Unidad de Emergencia.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

3.1.-Caracterizar clínicamente a los pacientes que presenten urgencia hipertensiva.

3.2.-Realizar mediciones de presión arterial, a los pacientes con urgencia hipertensiva a diferentes tiempos, luego de la administración de captopril, ya sea por la vía sublingual u oral.

3.3.-Observar mediante la medición del pulso arterial, el comportamiento de la frecuencia cardiaca, en los pacientes en que se administro captopril, ya sea por la vía sublingual u oral.

3.4.-Realizar una cinética de disolución a comprimidos de Captopril, que utiliza la Unidad de Urgencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia y a comprimidos del medicamento innovador (Capoten®).

4. MATERIALES Y MÉTODO

4.1. Pacientes

4.1.1. Selección de los Pacientes.

Desde Octubre del 2005 y por un período de 7 meses, se evaluaron los pacientes que consultaron en la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia, por una urgencia hipertensiva.

4.1.2. Criterios de inclusión.

Diagnóstico de crisis hipertensiva con clasificación de urgencia hipertensiva, la presencia de presión arterial diastólica mayor a 110 mm de Hg, tomadas en dos oportunidades, asociadas a síntomas tales como, cefalea, tinnitus, mareos, angina y/o disnea (Pérez *et al*, 1991). Presencia de cifras tensionales diastólicas mayores de 120 mm de Hg, con o sin síntomas y pacientes que presenten riesgo clínico, debido al alza tensional (Anexo 1).

4.1.2. Criterios de exclusión.

Pacientes con intolerancia o alergia al fármaco, mujeres embarazadas, pacientes que estén cursando con alguna emergencia hipertensiva tales como edema pulmonar agudo, infarto agudo del miocardio, encefalopatía hipertensiva, accidente vascular encefálico hemorrágico o disección aórtica, pacientes con insuficiencia renal conocida, estenosis renal bilateral y pacientes atendidos en la Unidad de Emergencia, a los que se les haya administrado previamente nifedipino por la vía sublingual (Anexo 2).

Los aspectos formales y éticos de éste estudio, fueron aprobados por la dirección, de la Unidad de Emergencia del Hospital Clínico Regional de Valdivia, previa lectura, discusión y modificación del protocolo de investigación.

4.1.3. Consentimiento de los pacientes.

A todos los pacientes se les solicitó consentimiento verbal, debido a que no se aplicó ninguna intervención nueva, sino que se iba a estudiar la respuesta clínica a un tratamiento ya establecido. Se les explicó en que consistía el estudio y de los posibles efectos adversos que el fármaco en cuestión puede producir. Se les indicó que el interno de Química y Farmacia, estaría con ellos desde el inicio del estudio, monitorizando la presión arterial y el pulso, por el tiempo que fuera conveniente y necesario. También que los datos recopilados, serán conocidos por el autor, siendo utilizados para fines del estudio y que se mantendrá en absoluta reserva sus identidades.

Se les informó además, que podrían retirarse del box de observación siempre y cuando el médico internista lo considerara adecuado, en base a los resultados clínicos obtenidos, es decir que el alza tensional estuviera controlada y que hubiera alivio de los síntomas acompañantes, que motivaron su consulta en ésta Unidad Clínica.

4.1.4. Selección aleatoria de la vía de administración.

A todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Emergencia, con el diagnóstico de crisis hipertensiva realizado por alguno de los médicos internistas de turno, siendo la crisis una urgencia hipertensiva y cumpliendo con los criterios de inclusión, se seleccionaron para el estudio.

Luego de diagnosticados los pacientes y con su consentimiento, se les asignó de manera aleatoria la vía de administración de captopril que se aplicaría. Desconociendo el paciente que tratamiento se le estaba administrando, el cual era conocido por el médico internista que indicó el tratamiento y por el interno de Química y Farmacia (Anexo 3).

A medida que los pacientes ingresaban al box de observación de la Unidad de Urgencia, se fue administrando en forma alternada un comprimido de 25 mg de captopril por la vía sublingual y oral (Anexo 3). Con lo que se logró formar dos grupos de pacientes con urgencia hipertensiva tratados con captopril, uno con tratamiento sublingual y otro con tratamiento oral (Angeli *et al*, 1991).

La administración del medicamento y el seguimiento de la presión arterial, durante el tiempo, que el paciente permaneció en el box de observación, de la Unidad de Emergencia, fue llevado a cabo por el interno de Química y Farmacia.

4.1.5. Indicaciones previas a la administración del tratamiento.

A los pacientes en que se administró captopril por la vía sublingual, se les indicó que no masticaran ni tragaran el comprimido, que dejaran que se disolviera bajo la lengua con la saliva. A los pacientes en que se administró captopril por la vía oral, se dio el comprimido con medio vaso de agua y se les indicó que el comprimido se debía tragar junto con el agua.

4.1.6. Seguimiento y recolección de los datos.

El seguimiento consistió en la toma de la presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio estándar, utilizando la técnica estandarizada de medición de la presión arterial y la medición del pulso radial (Angeli *et al*, 1991, Castillo *et al*, 1989, Pérez *et al*, 1991). Lo anterior se realizó a diferentes tiempos, al momento en que se administró el medicamento, lo que se consideró tiempo basal o tiempo cero y luego a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos.

Este seguimiento se aplicó a todos los pacientes incluidos en el estudio y para ambas vías de administración (Angeli *et al*, 1991, Castillo *et al*, 1989, Pérez *et al*, 1991).

Para la recolección de la información durante el seguimiento, se elaboró un formulario estandarizado el cual contenía secciones de información personal del paciente, de la terapia farmacológica actual y una sección relativa a la administración de captopril, en donde se registró la presión arterial y el pulso en los tiempos seleccionados (Anexo 4). La recopilación y registro de la información obtenida directamente de los pacientes, fue realizada por el interno de Química y Farmacia.

Se registró además la presión arterial, en la hoja de atención de la Unidad de Emergencias, también llamada D.A.U. (Datos de Atención de Urgencia).

Si luego de transcurridos 30 minutos desde la administración del comprimido de captopril por cualquiera de las vías del estudio, no se obtenían cifras tensionales más bajas según lo establecido, es decir, disminución de la presión arterial sistólica y/o diastólica de al menos 10 mm de Hg y con presión arterial diastólica menor a 110 mm de Hg, se procedería a agregar una segunda dosis del medicamento o bien nifedipino sublingual, quedando la elección del tratamiento más adecuado a criterio del médico internista de turno, retirándose al paciente del estudio, lo que quedaría registrado, como paciente que no respondió al tratamiento (Pérez et al, 1991).

4.1.7. Técnica estandarizada de medición de la presión arterial.

La medición de la presión arterial, se realizó mientras los pacientes se encontraban recostados en las camillas, en el box de observación de la Unidad de Emergencia. Debido a lo anterior, en el momento de la medición de la presión arterial, la extremidad superior para el seguimiento se escogió en base a la que registrara el valor más alto de presión arterial basal.

Durante las mediciones, la extremidad elegida se mantuvo en extensión sobre la camilla. El esfigmomanómetro se colocó sobre la superficie lisa y firme de la camilla.

Se ubicó la arteria braquial por palpación directa en el lado interno del brazo y pliegue del codo (fosa antecubital). Se colocó el manguito ajustado y firme en el brazo derecho del paciente, quedando el borde inferior, a aproximadamente 2,5 cm sobre el pliegue del codo, con los tubos de conexión paralelos al trayecto de la arteria braquial.

Se determinó el nivel máximo de insuflación, ubicando la arteria radial por palpación, sin dejar de presionar la arteria, se infló lentamente el manguito hasta el nivel de presión, visualizado en la columna de mercurio, en que se dejó de palpar el pulso radial, o también llamado presión sistólica palpatoria, a éste valor se le sumó 30 mm de Hg, siendo el resultado final el nivel máximo de insuflación (McAlister & Straus, 2001, Minsal, 2005).

.Luego de alcanzar, el nivel máximo de insuflación en la columna de mercurio, se abrió la válvula de la pera de insuflación, para que el mercurio contenido en el interior de la columna, descienda a una velocidad de 2 a 4 mm de Hg por segundo. Se observó en forma simultánea la graduación de la columna de mercurio, identificando el nivel donde apareció el primero de dos o más ruidos audibles (fase 1), considerando éste punto como la presión arterial sistólica (PAS) y el punto de desaparición de los sonidos (fase 5), se usó para definir la presión arterial diastólica (PAD), (MINSAL, 2005, JNC6, 1997, JNC7, 2003).

4.1.8. Procedencia de los comprimidos de Captopril 25 mg.

Los comprimidos de captopril administrados en ambos grupos de pacientes, eran de 25 mg y del laboratorio Chemopharma. El lote con el que se trabajó en ésta investigación fue el 0195206, con fecha de vencimiento para el mes de Enero del año 2008. Los comprimidos fueron facilitados por el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Regional de Valdivia y son los utilizados habitualmente en éste recinto asistencial, siendo a su vez mantenidos en stock en la Unidad de Emergencia.

4.1.9. Análisis estadístico de los resultados

Para el análisis estadístico de las variaciones en el tiempo de los valores medios de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, con respecto a los valores basales o tiempo cero, para cada vía de administración y entre las vías, se utilizó la prueba t de Student para la comparación de las medias, considerando un valor de significancia de 5%.

4.2. Test y cinética de disolución a comprimidos de captopril.

El test de disolución es un método oficial de análisis de medicamentos, que se utiliza para determinar si una forma farmacéutica sólida, como comprimidos o cápsulas, cumple con los requisitos de disolución establecidos en la monografía respectiva de la farmacopea.

En el test de disolución se extrae una alícuota del medio de disolución, en el que se encuentra la forma farmacéutica, en un único tiempo de muestreo, para determinar el porcentaje disuelto de principio activo. El valor del porcentaje de disolución está indicado en la correspondiente monografía de la forma farmacéutica en la USP 27.

A diferencia del test de disolución, en la cinética de disolución se extraen alícuotas del medio de disolución en diferentes tiempos de muestreo, de tal manera de obtener un perfil de disolución de la forma farmacéutica, el cual se compara con el perfil de disolución del producto innovador o bien del equivalente farmacéutico disponible.

4.2.1. Materiales

La realización de las experiencias de laboratorio, es decir test y cinética de disolución, se llevaron a cabo mediante adaptación de los requerimientos de la USP 27, utilizándose los siguientes materiales:

-Comprimidos, de captopril de 25 mg, de laboratorio:

- Bristol Myers Squibb (BMS), Capoten®, número de lote FH 51031, con fecha de vencimiento en Agosto del año 2008

- Chemopharma, número de lote 0195206, con fecha de vencimiento en Enero del 2008.

-Estándar en polvo de Captopril

-Equipo de disolución modelo Erweka DT 600

-Aparato 2 USP.

-Medios de disolución:

- HCl 0,01 M

- Buffer fosfato 0,05 M

-Hidróxido de sodio, NaOH 5 M

-Fosfato diácido de potasio (KH_2PO_4).

Para cuantificar, la cantidad disuelta de captopril, en el medio de disolución se utilizó:

-Espectrofotómetro, Unicam Helios α

-Cubetas de cuarzo de 1 cm

-Papel filtro Watmann nº 2, con tamaño de poro de 0,2 µm.

-pH metro digital, Hanna HI 9321

-Material usual de laboratorio.

4.2.2. Linealidad de la técnica espectrofotométrica

4.2.2.1. Medidas espectrofotométricas.

Se demostró la linealidad del método espectrofotométrico ultravioleta de cuantificación de captopril, tanto para el medio de disolución estipulado en la USP 27, que es HCl 0,01 M, como para la variación experimental, que consistió en buffer fosfato 0,05 M pH 6.0.

Para determinar el máximo de absorción de captopril, con el espectrofotómetro se realizó un barrido a longitudes de onda entre 190 y 300 nm, a intervalos de 1 nm, a una solución que tenía una concentración de 0,05 mg/mL de captopril (Gomara *et al*, 2004).

Éste procedimiento fue llevado a cabo en dos medios de disolución distintos, en ácido clorhídrico 0,01 M y en buffer fosfato 0,05 M. Las soluciones de captopril, preparadas con ácido clorhídrico (HCl) como medio de disolución, tuvieron un pH de 2,84 y las que estaban preparadas en buffer fosfato se ajustaron a pH de 6,0 con solución de hidróxido de sodio.

4.2.2.2. Linealidad e intervalo

Fueron preparadas en triplicado, soluciones de 0,005, 0,01, 0,02 y 0,03 mg/mL de captopril en ácido clorhídrico 0,01M como solvente y en buffer fosfato 0,05M.

La absorbancia de las soluciones fue determinada en triplicado, a la longitud de onda de máxima absorción, que es de 203 nm, para medio de ácido clorhídrico y de 202 nm para medio de buffer fosfato.

La curva de calibración obtenida a partir de éstas medidas, fue analizada por el método de regresión lineal, calculándose el coeficiente de correlación (r), el coeficiente de determinación (r^2) y la ecuación de la recta (Gomara *et al*, 2004).

4.2.3. Trabajo preliminar

Antes de iniciar los ensayos de disolución, se realizan una serie de trabajos preliminares, para la preparación del medio de disolución y del equipo de disolución (Tabla 1). De tal manera de asegurar que las mediciones fueran realizadas, en las mejores condiciones y que los resultados obtenidos no se vieran influenciados por factores externos.

Tabla 1. Controles realizados, en los ensayos de disolución.

Control	Verificación
-Medio de disolución	
Gases disueltos	**Se desaireó el agua destilada ***
Volumen	**900 mL †**
Temperatura	**37,5 °C ± 0.5 °C**
pH HCl	**2,84 ± 0,05**
pH Buffer fosfato	**6,00 ± 0,05**
-Equipo de disolución	
Nivel equipo	**Equipo nivelado ‡**
Verticalidad vástago	**Ángulo recto ‡**
Centrado vástago	**No más de 2 mm Φ**
Vibración	**No experimenta**
Velocidad de agitación	**50 r.p.m.**
Altura paletas	**2,5 cm del fondo del vaso**

*** Ebullición por 15 minutos y envasado en caliente**
† Probeta calibrada
‡ Nivel de burbuja
Φ Respecto a eje del vaso

4.2.3.1. Medio de disolución

Se desairea agua destilada mediante ebullición, por aproximadamente 15 minutos y se envasa en caliente en un recipiente hermético. Se calibra la probeta para la medición del volumen de medio de disolución, se prepara el medio de disolución y se selecciona un sistema de filtración adecuado para las alícuotas (Cárcamo, 1992).

4.2.3.2. Preparación del medio de disolución

Para la preparación de HCl 0,01 M se mide un volumen de 10 mL, de una solución de HCl 1 M, se lleva a un matraz aforado de 1000 mL y se completa a volumen con agua destilada desgasificada.

Para la preparación de buffer fosfato 0,05 M se pesa en balanza analítica 6,804 gr de fosfato diácido de potasio (KH_2PO_4), se disuelve en un pequeño volumen de agua destilada desgasificada, luego se agrega agua destilada hasta un volumen de 800 mL y se ajusta a pH 6,0, con gotas de una solución de hidróxido de sodio (NaOH) 5 M, posteriormente se completa a volumen de 1000 mL, en un matraz aforado, con agua destilada desgasificada y se realiza una verificación del valor de pH.

4.2.3.3. Equipo de disolución

Se realizaron los siguientes controles: inspección de paletas, vástagos (ejes) y vasos, selección y control de la velocidad de agitación, control de temperatura del baño, inspección de verticalidad de los vástagos y paletas, centrado de vástagos y vasos. Nivelación de los vasos en el equipo con nivel de burbuja, comprobación de altura adecuada de paletas del fondo del vaso (Anexo 5).

El equipo de disolución cumple con los requisitos de calibración de la USP 27, dados por estudios de disolución realizados a comprimidos calibradores desintegrables (prednisona) y no desintegrables (ácido salicílico), cuyos resultados estaban dentro de los rangos establecidos, lo que respalda la utilización del equipo (USP 27, 2004),

4.2.4. Procedimiento para extracción de alícuotas

Los comprimidos se pesan en balanza analítica, luego se trasladan en un vaso de precipitado cubierto con papel parafilm al lugar de trabajo.

Se extrae del medio de disolución una alícuota de 10 mL, se descartan los primeros 3 mL ocupándose para cebar el filtro.

La extracción de la alícuota de medio de disolución se realiza en el punto intermedio, entre la superficie del medio de disolución y el borde de la paleta y a no menos de 1 cm de la pared del vaso (USP 27, 2004).

En el test de disolución se extrae sólo una alícuota de 10 mL por cada vaso. En la cinética de disolución se extraen alícuotas de 10mL en cada vaso, a diferentes tiempos y en forma continua, por lo que se repone en forma inmediata el volumen extraído con medio de disolución, que se encuentra a la misma temperatura que el medio de disolución que está en el interior del vaso (USP 27, 2004).

4.2.5. Tiempo de extracción de alícuotas

En el test de disolución se toman muestras a los 20 minutos, por única vez, de cada uno de los vasos del equipo de disolución. En el caso de la cinética de disolución, se toman muestras a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, de cada uno de los vasos del equipo de disolución (Anexo 5).

4.2.6. Cuantificación de la cantidad de Captopril disuelta.

La USP 27 establece que para cuantificar la cantidad de captopril disuelta, en el medio de disolución, se utilice la absorción ultravioleta (UV) a la longitud de onda de máxima absorción, alrededor de 205 nm, de porciones filtradas de las alícuotas tomadas desde la solución analizada (USP 27, 2004).

Para cuantificar la cantidad de captopril contenida en las alícuotas tomadas, se utilizaron las curvas de calibración previamente elaboradas, para determinar mediante la interpolación de la absorbancia de la alícuota, la concentración de captopril presente en ella.

Las concentraciones de captopril, de las curvas de calibración utilizadas, varían en un rango comprendido entre los 0,005 y los 0,4 mg/mL.

4.2.7. Test de disolución

Se realizó un test de disolución a comprimidos de captopril de 25 mg, producidos por dos laboratorios diferentes, presentes en el mercado nacional. A captopril de laboratorio Chemopharma, que es de uso intrahospitalario y al producto innovador llamado Capoten® de laboratorio BMS.

El test de disolución para captopril, se desarrolló con adaptaciones de los requerimientos estipulados en la correspondiente monografía de la United States Pharmacopeia (USP 27, 2004).

El objetivo fue obtener los valores de porcentaje de disolución, de las formas farmacéuticas, luego de transcurrir un tiempo de 20 minutos.

4.2.8. Cinética de disolución

Se realizó una cinética de disolución a comprimidos de captopril de 25 mg, disponibles en el mercado chileno, a comprimidos del laboratorio Chemopharma, de uso intrahospitalario y a laboratorio BMS.

Se utilizaron y analizaron un total de 48 unidades, utilizando para cada medio de disolución un número de 12 comprimidos (unidades) de captopril, de cada laboratorio del estudio.

Se consideró a la formulación de captopril de laboratorio BMS llamada Capoten®, como producto de referencia para realizar la comparación de los perfiles de disolución (FDA, 2003).

Se utilizaron dos medios de disolución, 900mL de HCl 0.01 M a pH 2.84 y una variación que consistió en 900mL de buffer fosfato 0.05 M de pH 6,0.

El objetivo de la cinética de disolución, fue obtener los perfiles de disolución, de dos formulaciones de captopril, en dos medios diferentes.

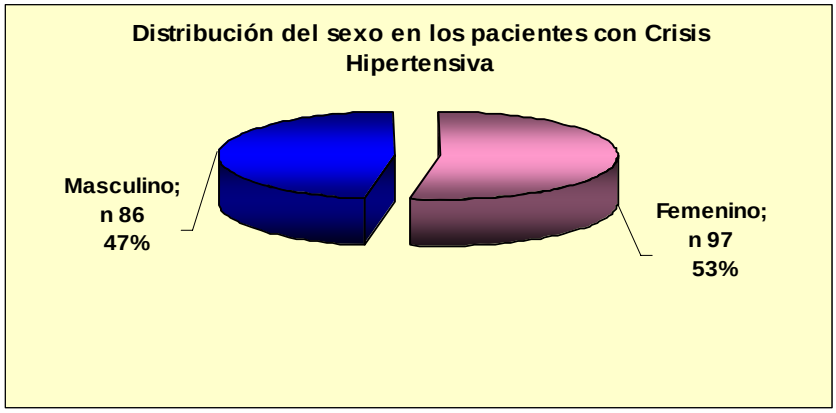
5. RESULTADOS

5.1. Resultados Pacientes.

5.1.1. Población estudiada.

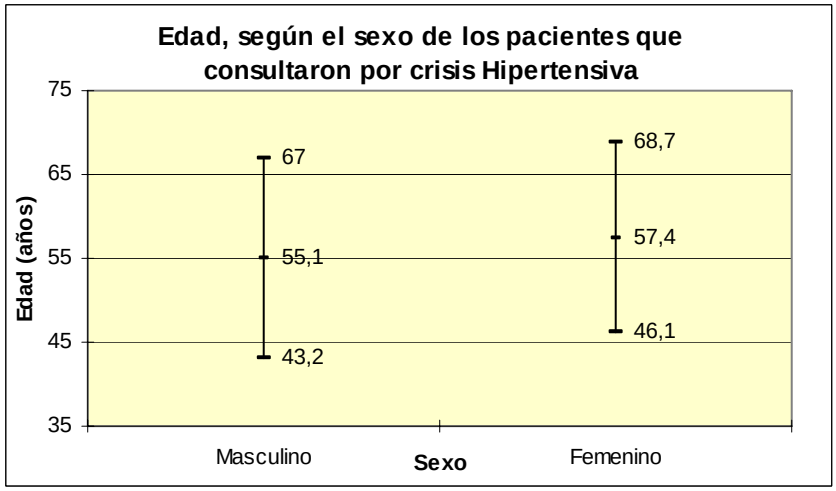
La muestra inicial incluyó a 183 pacientes, de los cuales el 46,9% de la población estudiada correspondieron a hombres y un 53,1% a mujeres.

Figura 1. Distribución del sexo, en el total inicial, de pacientes con crisis hipertensiva.



La edad media para los hombres fue de 55,1 ± 11,9 años y para las mujeres fue de 57,4 ± 13,3 años (Figura 2). No hubo diferencia estadísticamente significativa, entre las edades de hombres y mujeres (p = no significativo).

Figura 2. Edad en años, según sexo, en el total de pacientes con crisis hipertensiva



Del total de la población inicial, se administró a 93 pacientes un comprimido de 25 mg de Captopril por la vía sublingual y a 90 pacientes un comprimido de 25 mg de Captopril por la vía oral (Tabla 1, Figura 3).

Figura 3. Distribución de la administración de captopril, por la vía sublingual y oral en el total de pacientes con crisis hipertensiva.

5.1.1.1. Pacientes que respondieron o no al tratamiento

Un 77,6% del total de la población estudiada, es decir 142 pacientes respondieron al tratamiento con captopril, luego de la administración del medicamento tanto por la vía oral como por la sublingual.

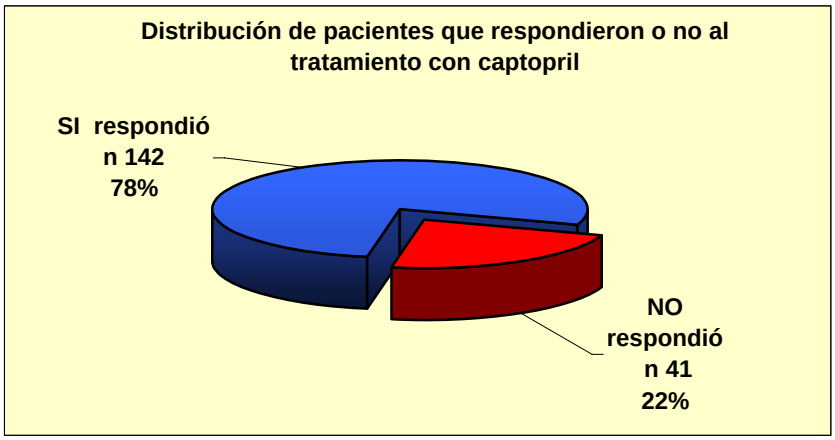
Considerando a los pacientes de cada una de las vías de administración utilizadas, se puede señalar que la administración de captopril por la vía sublingual produjo una respuesta en el 76% de los pacientes, para el caso de la vía oral hubo una respuesta en el 78% de los pacientes (Tabla 1). Se definió a la respuesta clínica, como el descenso de las cifras tensionales basales luego de transcurridos 30 minutos desde la administración del medicamento.

Un total de 41 pacientes, que corresponde al 22.4% del total de la población que ingresó al estudio, no bajaron sus niveles de presión arterial luego de transcurrir 30 minutos (Tabla 1), desde de la administración de captopril, por cualquiera de las vías de administración estudiadas.

Tabla 1. Pacientes que respondieron o no, al tratamiento con Captopril. según vía de administración.

Vía	Respondieron (%)	No respondieron (%)	Total (%)
Sublingual	71 (76,3)	22 (23,7)	93 (100)
Oral	71 (78,8)	19 (21,2)	90 (100)
Total	142	41	183
%	77,6%	22,4 %	100%

Figura 4. Distribución de pacientes, con urgencia hipertensiva, que respondieron o no al tratamiento con captopril.

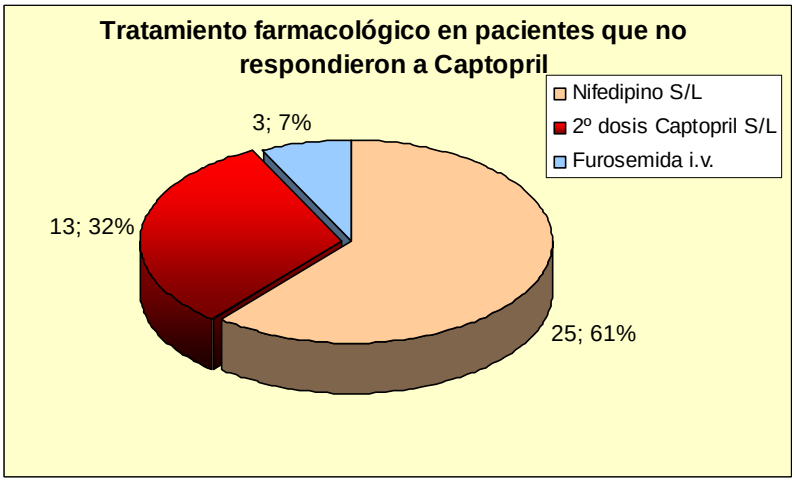


Según la vía de administración utilizada, de los pacientes que no respondieron al tratamiento, 22 pacientes pertenecían al grupo que recibió captopril por la vía sublingual y 19 correspondieron al grupo que recibió captopril por la vía oral (Figura 5).

Figura 5. Pacientes con urgencia hipertensiva, que no respondieron al tratamiento con captopril, agrupados según vía de administración.

Para bajar las cifras tensionales en los pacientes que no respondieron a la dosis de captopril, a criterio del médico internista de turno se administró Nifedipino en 25 pacientes, una segunda dosis sublingual de captopril en 13 pacientes y se administró Furosemida intravenosa en 3 pacientes (Figura 6).

Figura 6. Tratamiento farmacológico, aplicado a los pacientes, que no respondieron a captopril.



Debido a que se retiraron pacientes del estudio, por no lograr bajar sus cifras tensionales y por no disminuir sus síntomas acompañantes luego de transcurrir 30 minutos desde que se inició el tratamiento, los grupos se debieron ajustar numéricamente, quedando en total 142 pacientes distribuidos en dos grupos de 71 pacientes cada uno, con éstos pacientes se puedo llevar el seguimiento en forma consecutiva (Anexo 6).

5.1.1.2. Luego de controlada la urgencia hipertensiva.

Luego de que la urgencia hipertensiva fue controlada y se apreció en los pacientes descensos significativos y objetivos de las cifras tensionales, junto con disminución o desaparición de los síntomas acompañantes, los médicos internistas procedieron a dar de alta a los pacientes, luego de transcurrir un tiempo de alrededor de 60 minutos en promedio por paciente.

Debido a lo anterior, a los tiempos 90 y 120 minutos muchos de los pacientes ya no se encontraban en la sala de observaciones, por lo tanto los valores obtenidos de las variables estudiadas a esos tiempos, no son representativos de la realidad, pues el número de pacientes es inferior al que había en los tiempos anteriores de seguimiento.

Al abandonar la sala de observaciones, a todos los pacientes del estudio se les entregó información acerca de la hipertensión y de la crisis hipertensiva sufrida, de lo apropiado que es un monitoreo (pesquisa) de presión arterial en el consultorio y de lo importante de continuar, retomar o bien empezar un determinado tratamiento, según fuera el caso.

5.1.2. Características clínicas de los pacientes.

Del total de pacientes que consultaron por crisis hipertensiva, en la Unidad de Emergencia del HCRV, un 49% correspondía a pacientes hipertensos diagnosticados, los cuales estaban recibiendo tratamiento farmacológico (Figura 7).

Un 51% de los pacientes desconocía ser hipertenso, por lo que luego de ser tratada la crisis hipertensiva, fueron derivados a sus respectivos consultorios para la realización de una pesquisa de hipertensión arterial (Figura 7).

Figura 7. Porcentaje de pacientes atendidos en la Unidad de Emergencia, por crisis hipertensiva, que reciben o no, tratamiento farmacológico antihipertensivo.

De los pacientes que eran hipertensos diagnosticados y con tratamiento farmacológico, el grupo farmacológico más habitual de encontrar, correspondió a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como enalapril; diuréticos como hidroclorotiazida y furosemida (Tabla 2).

Tabla 2. Grupos farmacológicos usuales de antihipertensivos y algunos representantes.

Grupo Farmacológico	Representantes
Diurético	**Hidroclorotiazida, Furosemida, espironolactona.**
Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA)	**Captopril, Enalapril, Lisinopril**
Betabloqueador (BB)	**Propanolol, Carvedilol*, Labetalol***
Antagonista del Receptor de Angiotensina II (ARAII)	**Losartán, Valsartán**
Bloqueador de Canales de Calcio	**Nifedipino, Nitrendipino, Verapamilo, Diltiazem**

***Además tiene propiedades α adrenérgicas.**

En relación al tratamiento antihipertensivo, que estaban recibiendo los pacientes, se puede señalar que mayoritariamente es combinado (Tabla 3), siendo la asociación entre enalapril e hidroclorotiazida, la más habitual de encontrar, con un 39% (Figura 8).

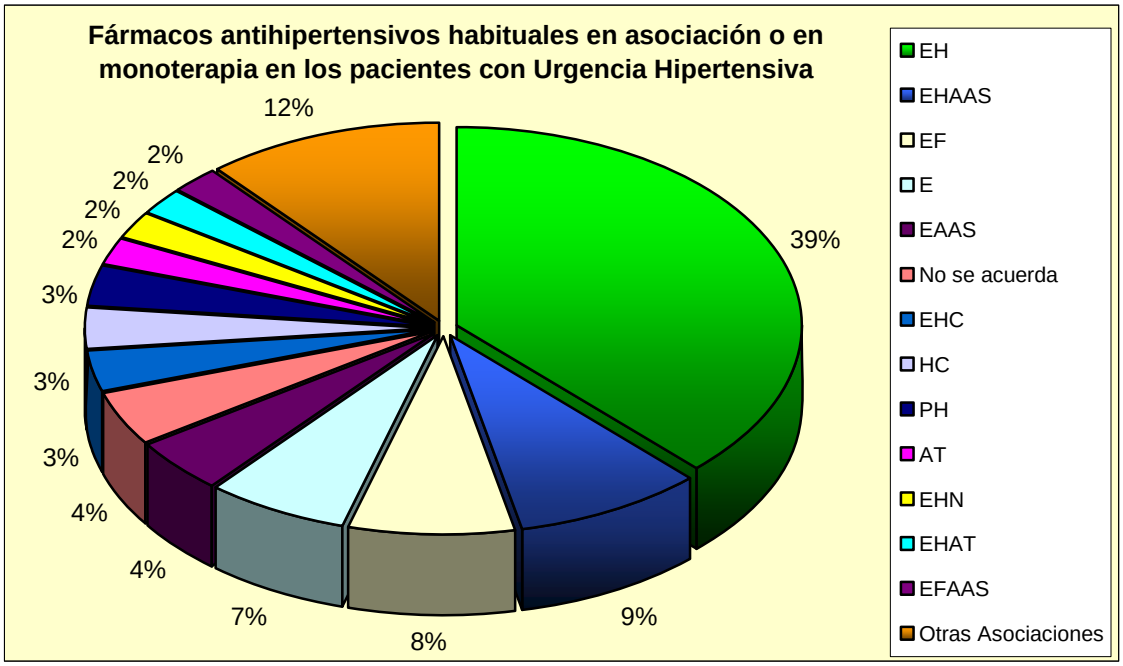
En cuanto a la combinación entre enalapril e hidroclorotiazida, la dosis más habitual de encontrar de estos medicamentos en los pacientes fue de 10 mg de enalapril dos veces al día y 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día (Tabla 3).

Tabla 3. Asociaciones habituales de fármacos antihipertensivos, en los pacientes que consultaron por crisis hipertensiva.

Abreviatura	Asociación terapéutica	Dosis (mg)	Cada/hrs
EH	Enalapril/Hidroclorotiazida	10/25	12/24
EHAAS	Enalapril/Hidroclorotiazida/Ácido acetil salicílico*	10/25/100	12/24/24
EF	Enalapril/Furosemida	10/40/25	12/24/24
EAAS	Enalapril/Ácido acetil salicílico*	10/100	12/24
EHC	Enalapril/Hidroclorotiazida/Carvedilol	10/25/25	12/24/24
PH	Propanolol/Hidroclorotiazida	40/25	12/24
EHN	Enalapril/Hidroclorotiazida/Nitrendipino	10/25/20	12/24/24
EHAT	Enalapril/Hidroclorotiazida/Atenolol	10/25/50	12/24/24
EFAAS	Enalapril/Furosemida/Ácido acetil salicílico*	10/40/100	12/24/24

*** Tiene efecto antiagregante plaquetario y no antihipertensivo.**

Figura 8. Fármacos antihipertensivos habituales, ya sea en asociación o en monoterapia, en los pacientes que consultaron por crisis hipertensivas.



Del total de pacientes, que recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo, alrededor de un 4% (Figura 8), no sabía o no se acordaba del nombre del medicamento que estaba tomando, lo que indica una mala adherencia al tratamiento, además de una falta de compromiso por parte del paciente con el tratamiento de su enfermedad, la cual es crónica.

La asociación, entre enalapril e hidroclorotiazida es una de las recomendadas, por los últimos estudios internacionales y nacionales (Tabla 4).

Tabla 4. Asociaciones farmacológicas antihipertensivas, actualmente aceptables

Asociación	Grupos farmacológicos*
a)	**Diurético + IECA**
b)	**Diurético + BB**
c)	**Diurético + ARA II**
d)	**IECA + BCC**
e)	**BB + BCC**
f)	**Diurético + Diurético †**

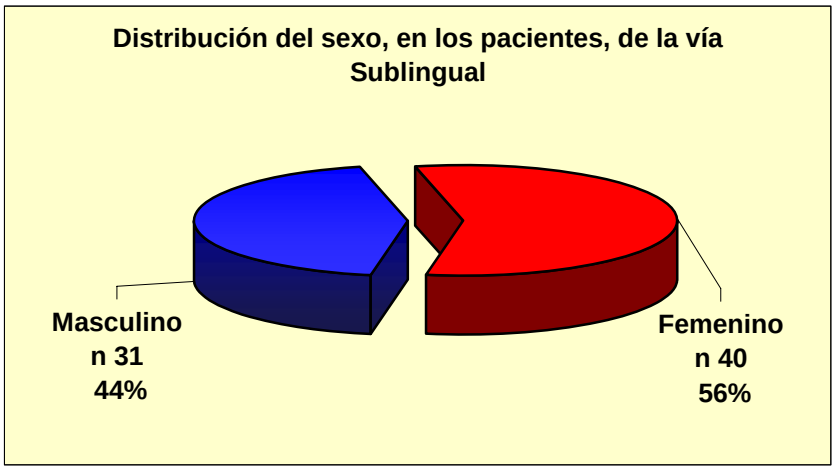
*** IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II**
BB: Beta bloqueador,
ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina II
BCC: Bloqueador de canales de calcio
† No es una asociación de elección en pacientes hipertensos

5.1.3. Características basales en los grupos formados

5.1.3.1. Grupo sublingual

El sexo de la población se distribuyó de la siguiente manera: 31 pacientes al sexo masculino y 40 pacientes correspondieron al sexo femenino (Tabla 5 y Figura 9).

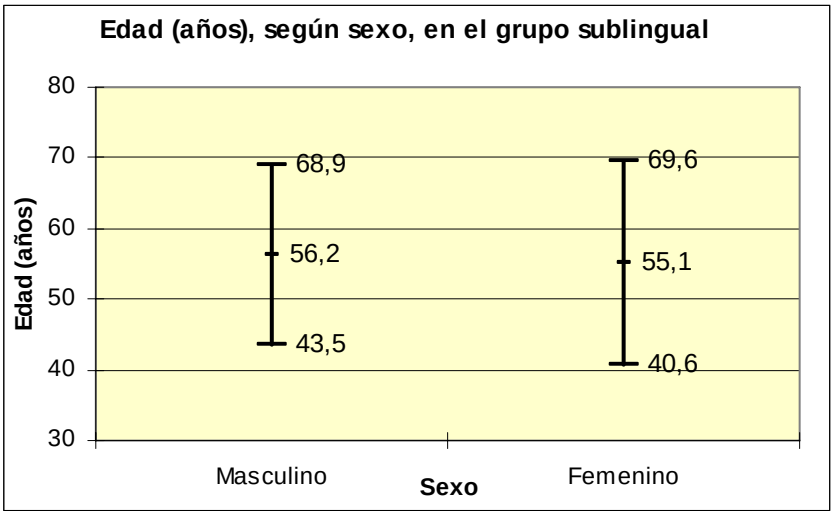
Figura 9. Distribución del sexo, en los pacientes en que se administró captopril, por la vía sublingual.



La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) basal, fueron de 179,4 ± 21,8 y 109,0 ± 10,7 mm de Hg, respectivamente, la frecuencia cardiaca (FC) basal tiene un valor de 84,9 ± 9,3 latidos por minuto, la presión arterial media (PAM) basal tiene un valor de 132,5 ± 10,6 mm de Hg. El conjunto de pacientes de este grupo, tuvo una edad promedio de 55,6 ± 13,6 años (Tabla 6).

La edad promedio de los hombres fue de 56,2 ± 12,7 años y la edad promedio de las mujeres fue de 55,1 ± 14,5 años (Figura 10).

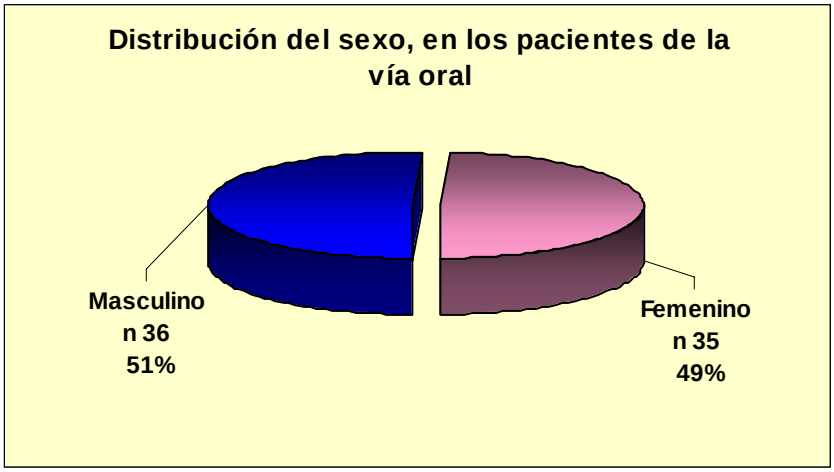
Figura 10. Edad en años, según sexo, en el grupo sublingual.



5.1.3.2. Grupo oral

El sexo de la población se distribuyó de la siguiente manera: 36 pacientes correspondieron al sexo masculino y 35 pacientes al sexo femenino (Tabla 5 y Figura 11).

Figura 11. Distribución del sexo, en los pacientes en que se administró captopril, por la vía oral.



En el grupo oral la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) basal, fueron de 177,2 ± 18,4 y 110,8 ± 9,8 mm de Hg, respectivamente, la frecuencia cardiaca (FC) basal tiene un valor de 85,7 ± 11,6 latidos por minuto, la presión arterial media (PAM) basal tiene un valor de 133,0 ± 9,7 mm de Hg. El conjunto de pacientes de este grupo, tuvo una edad promedio de 55,4 ± 11,2 años (Tabla 5).

La edad promedio de los hombres fue de 52,9 ± 10,7 años y la edad promedio de las mujeres fue de 57,9 ± 11,3 años (Figura 12).

Figura 12. Edad en años, según sexo, en el grupo oral.

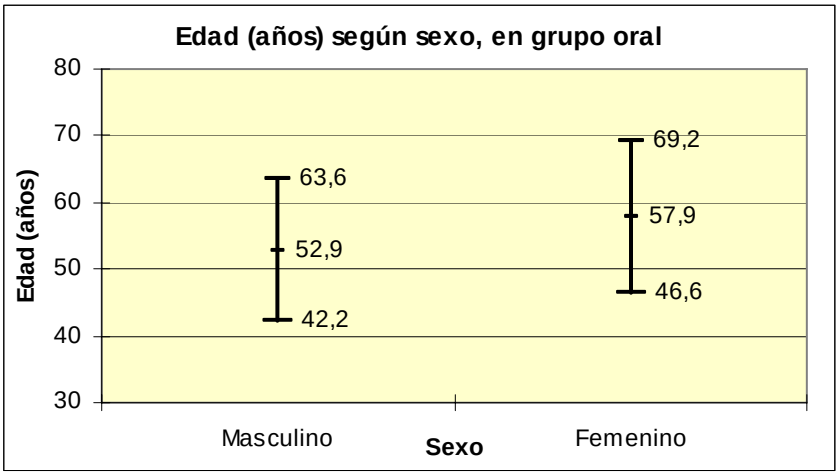


Tabla 5. Distribución del sexo y edad de los pacientes, según vía de administración

		SUBLINGUAL			ORAL		
				Edad (años)			Edad (años)
		n	%	media S.D.	n	%	media S.D.
Sexo	Masculino	31	(43,7%)	56,2 ± 12,7	36	(50,7%)	52,9 ± 10,7
	Femenino	40	(56,3%)	55,1 ± 14,5	35	(49,3%)	57,9 ± 11,3
Total		71	(100%)		71	(100%)	

n: número de pacientes.

Tabla 6. Características basales de las variables en los grupos estudiados

Variable	SUBLINGUAL (Media ± SD)	ORAL (Media ± SD)	p<0.05
Edad (años)	55,6 ± 13,6	55,4 ± 11,2	0,919*
PAS (mm de Hg)	179,4 ± 21,8	177,2 ± 18,4	0,530*
PAD (mm de Hg)	109,0 ± 10,7	110,8 ± 9,8	0,290*
FC (latidos/ minuto)	84,9 ± 9,3	85,7 ± 11,6	0,656*
PAM (mm de Hg)	132,5 ± 10,6	133,0 ± 9,7	0,764*

***: No Significativa**

5.1.4. Variables estudiadas, según vía de administración.

5.1.4.1. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS)

5.1.4.1.1 Grupo sublingual

Los valores de PAS a los 5 y 10 minutos, experimentan un descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de PAS basal (Tabla 7).

Tabla 7. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardiaca (FC) en el tiempo luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral (media ± S.D.)

	SUBLINGUAL			ORAL		
Tiempo (minutos)	PAS (mm de Hg)	PAD	FC (Lat/min)	PAS (mm de Hg)	PAD	FC (Lat/min)
0(Basal)	179,4 ± 21,8	109,0 ± 10,7	84,9 ± 9,3	177,2 ± 18,4	110,8 ± 9,8	85,7 ± 11,6
5	178,2 ± 21,3	108,7 ± 10,9	84,4 ± 9,6	176,9 ± 18,1	110,6 ± 9,7	85,4 ± 11,6
10	177,1 ± 21.3	107,8 ± 11,3	82,9 ± 9,3	175,9 ± 18,3	109,4 ± 9,4	84,9 ± 10,9
15	167,7 ± 22,1*	102,4 ± 10,9*	82,0 ± 9,1*	171,3 ± 19,7	105,9 ± 9,8*	83,3 ± 10,4
30	159,3 ± 22,8*	96,6 ± 10,5*	80,5 ± 9,0*	158,6 ± 18,7*	98,2 ±10,0*	82,0 ± 9,6*
45	151,0 ± 22,2*	92,3 ± 9,4*	79,6 ± 8,8*	148,6 ± 16,4*	91,9 ±10,4*	80,8 ± 9,8*
60	147,7 ± 22,4*	91,1 ± 10,0*	79,8 ± 8,7*	141,4 ± 16,4*	89,3 ± 9,1*	80,2 ± 9,6*
90	152,7 ± 26,9*	91,8 ± 12,5*	81,8 ± 5,7*	143,3 ± 15,4*	90,7 ± 5,9*	80,3 ± 7,3*
120	160,0 ± 10,0*	86,7 ± 5,8*	80,0 ± 1,0*	147,3 ± 16,2*	89,1 ± 7,0*	77,5 ± 7,0*

*** p< 0,05 en relación con su respectivo valor basal.**

A los 15 minutos la PAS presenta un valor de 167,7 ± 22,1 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de PAS basal.

Este descenso, se estabiliza a los 60 minutos, dónde se alcanzan cifras tensionales de 147,7 ± 22,4 mm de Hg (Figura 13, Anexo 7), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre éste valor y el valor de PAS basal (p<0, 05).

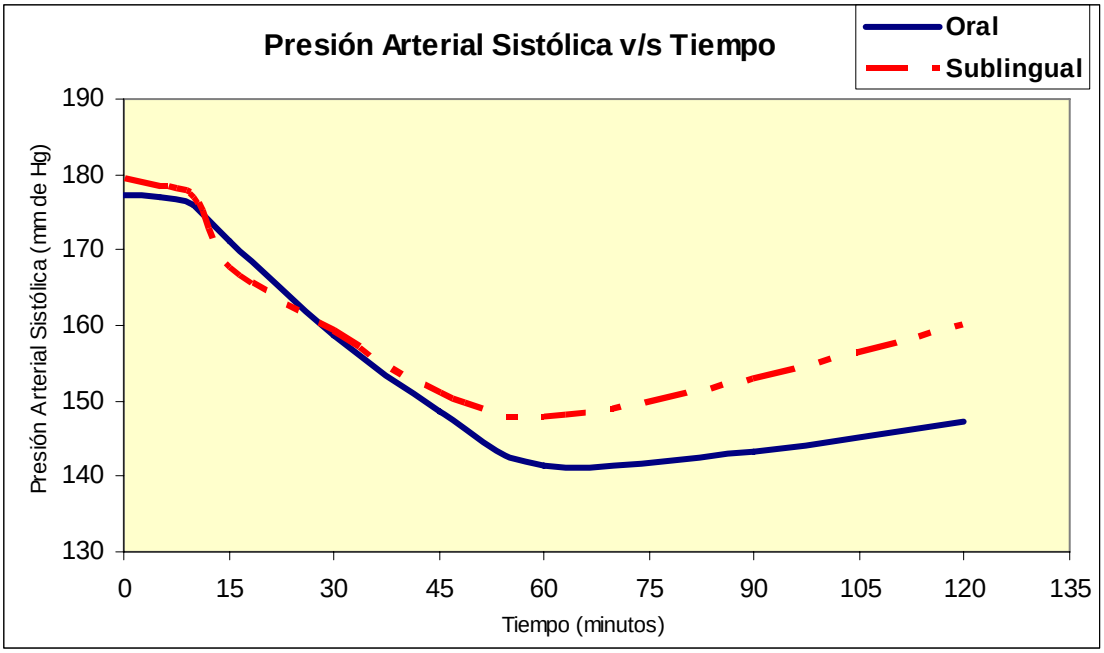
A los 90 minutos la PAS experimenta una elevación, respecto al tiempo anterior (Tabla 7), encontrando a los 90 minutos, un valor de PAS de 152,7 ± 26,9 mm de Hg y a los 120 minutos se llega a un valor de PAS de 160,0 ± 10,0 mm de Hg. Los valores de PAS alcanzados, a los 90 y a los 120 minutos, presentan una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al valor medio basal de PAS, con un valor de p<0,05 (Tabla 7).

5.1.4.1.2. Grupo oral

Los valores de PAS a los 5, 10 y 15 minutos, experimentan un descenso, pero que no representan diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de PAS basal (Tabla 7).

A los 30 minutos, la PAS toma un valor de 158,6 ± 18,7 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo (p<0,05), comparado con el valor de PAS basal. Éste descenso continúa hasta los 60 minutos, dónde se estabiliza (Figura 13, Anexo 8) y alcanza cifras tensionales 141,4 ± 16,4 mm de Hg (Tabla 7), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre éste valor y el valor de PAS basal (p<0.05).

Figura 13.- Presión arterial sistólica versus tiempo, para las vías de administración



Entre los 90 y los 120 minutos, la PAS experimenta un ascenso. Encontrándose valores de PAS, a los 90 y a los 120 minutos de 143,3 ± 15,4 y 147,3 ± 16,2 mm de Hg respectivamente.

Los valores de PAS, alcanzados a los 90 y a los 120 minutos, presentan una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al valor medio basal de PAS, con un valor de $p<0,05$ (Tabla 7).

5.1.4.2. Evolución de la presión arterial diastólica (PAD)

5.1.4.2.1 Grupo sublingual

Los valores de PAD, a los 5 y 10 minutos, experimentan un descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de PAD basal (Tabla 7).

A los 15 minutos, la PAD toma un valor de 102,4 ± 10,9 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de PAD basal. Éste descenso, continúa hasta los 60 minutos, dónde se estabiliza (Figura 14, Anexo 7) y alcanza cifras tensionales de 91,1 ± 10,0 mm de Hg (Tabla 7), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre éste valor y el valor de PAD basal ($p<0,05$).
La PAD se mantiene constante, entre los 60 y los 90 minutos. A los 90 minutos la PAD alcanza un valor de 91.8 ± 12,5 mm de Hg ($p<0,05$), luego de lo cual disminuye (Figura 14), alcanzando un valor de 86,7 ± 5,8 mm de Hg ($p<0,05$) a los 120 minutos (Tabla 7).

5.1.4.2.2. Grupo oral

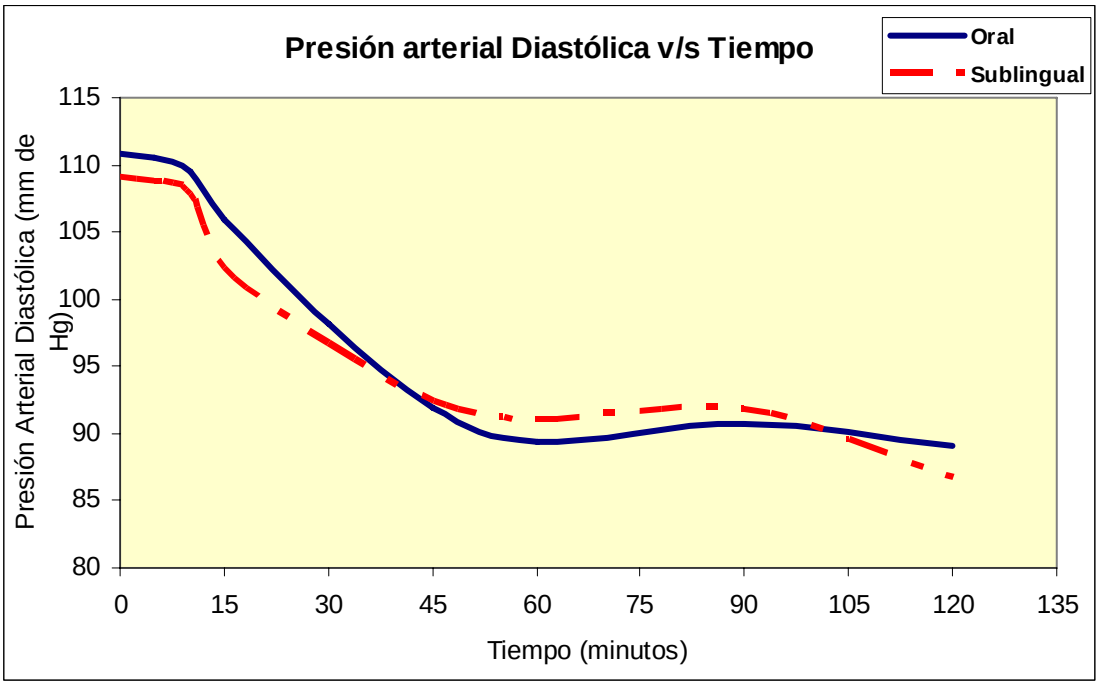
Los valores de PAD a los 5 y a los 10 minutos, experimentan un descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el nivel basal de PAD (Tabla 7).

A los 15 minutos la PAD, toma un valor de 105,9 ± 9,8 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de PAD basal.

Éste descenso continúa hasta los 60 minutos (Figura 14, Anexo 8), dónde se estabiliza y alcanza cifras tensionales de 89,3 ± 9,1 mm de Hg (Tabla 7), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre éste valor y el valor de PAD basal ($p<0,05$)).

El valor de PAD, experimenta una leve alza a los 90 minutos, en relación al valor de PAD en el tiempo anterior (Figura 14, Anexo 8), alcanzando a los 90 minutos, un valor de PAD de 90,7 ± 5,9 mm de Hg. A los 120 minutos, la PAD disminuye, alcanzando un valor de 89,1 ± 7,0 mm de Hg.

Figura 14.- Presión arterial diastólica media, versus tiempo, para las vías de administración



5.1.4.3. Evolución de la frecuencia cardiaca (FC)

5.1.4.3.1 Grupo sublingual

Los valores de FC, a los 5, 10 y 15 minutos en el grupo sublingual, experimentan un descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de FC basal (Tabla 7).

A los 30 minutos la FC, toma un valor de 82,0 ± 9,1 latidos por minuto, el cual es un valor menor y que representa una descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de FC basal (Anexo 9). Éste descenso continúa hasta los 60 minutos, dónde se estabiliza y alcanza un valor de 79,8 ± 8,7 latidos por minuto (Tabla 7).

La FC experimenta un alza, con respecto al tiempo anterior, a los 90 minutos (Anexo 9), donde alcanza un valor de 81,8 ± 5,7 latidos por minuto, descendiendo nuevamente a los 120 minutos, registrándose un valor de 80,0 ± 1,0 latidos por minuto (Figura 15 y Anexo 9). Los valores registrados de FC a los 90 y 120 minutos son estadísticamente significativos ($p<0,05$), respecto al nivel medio basal de FC (Tabla 7).

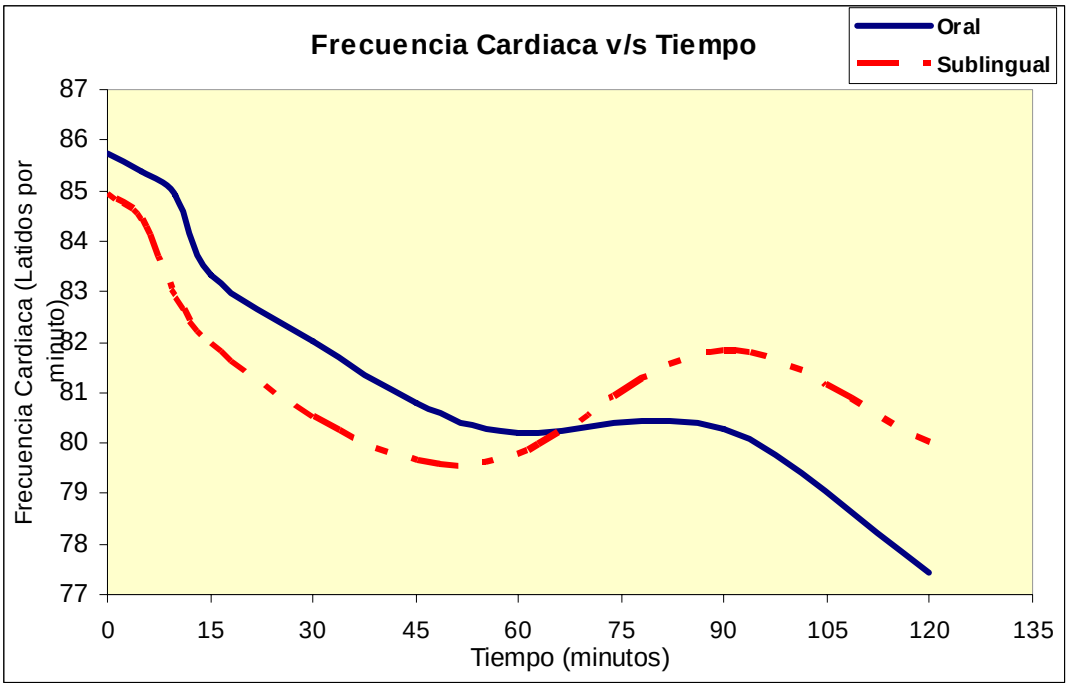
5.1.4.3.1 Grupo oral

Los valores de FC, a los 5, 10 y 15 minutos, en el grupo oral, experimentan un descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de FC basal (Tabla 7).

A los 30 minutos la FC toma un valor de 82,0 ± 9,1 latidos por minuto, el cual es un valor menor y que representa una descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de FC basal. Éste descenso continúa hasta los 60 minutos, dónde se estabiliza (Anexo 10) y alcanza un valor de 79,8 ± 8,7 latidos por minuto (Tabla 7).

La FC experimenta un alza con respecto al tiempo anterior, a los 90 minutos (Figura 15 y Anexo 10), donde alcanza un valor de 81,8 ± 5,7 latidos por minuto, descendiendo nuevamente a los 120 minutos, registrándose un valor de 80,0 ± 1,0 latidos por minuto (Tabla 7). Los valores registrados de FC a los 90 y 120 minutos son estadísticamente significativos ($p<0,05$), respecto al nivel medio basal de FC.

Figura 15.- Frecuencia cardiaca versus tiempo, para las vías de administración



5.1.4.4. Evolución de la presión arterial media

Con los valores obtenidos, de PAS y PAD, se calculó la presión arterial media (PAM), con la siguiente fórmula:

PAM = PAD + (PAS-PAD)/3.

Loa valores de PAM para los grupos de pacientes se aprecian en la tabla 8:

Tabla 8. Evolución de la presión arterial media (PAM) en el tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral. (media ± S.D.)

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL PAM (mm de Hg)	ORAL PAM (mm de Hg)
0(Basal)	132,5 ± 10,6	133,0 ± 9,7
5	131,9 ± 10,7	132,7 ± 9,2
10	130,9 ± 11,0	131,6 ± 8,8
15	124,2 ± 11,7∗	127,7 ± 10,1∗
30	117,5 ± 12,0∗	118.4 ± 10,5∗
45	111,9 ± 11,7∗	110.8 ± 9,8∗
60	110,0 ± 12,4∗	106.4 ± 9,1∗
90	112,1 ± 16,1∗	108,2 ± 6,2∗
120	115,0 ± 2,4∗	108,5 ± 6,7∗

∗ p< 0,05 en relación con su respectivo valor basal

5.1.4.4.1 Grupo sublingual

Los valores de PAM a los 5 y 10 minutos, luego de la administración de captopril experimenta en descenso, pero que no representa diferencias estadísticamente significativas comparados con el valor de PAM basal (Tabla 8).

A los 15 minutos las PAM, toma un valor de 124,2 ± 11,7 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de PAM basal. Éste descenso continúa hasta los 60 minutos (Figura 16), dónde se estabiliza y alcanza un valor de 110,0 ± 12,4 mm de Hg. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, entre éste valor y el valor de PAM medio basal ($p<0,05$).

A los 90 y 120 minutos la PAM experimenta un alza, respecto a los tiempos anteriores (Figura 16), encontrándose a los 90 y 120 minutos, valores de PAM de 112,1 ± 16,1 y 115,0 ± 2.4 mm de Hg, respectivamente. Los valores de PAM alcanzados a los 90 y 120 minutos, presentan una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al valor medio basal de PAM, con un valor de $p<0,05$ (Tabla 8).

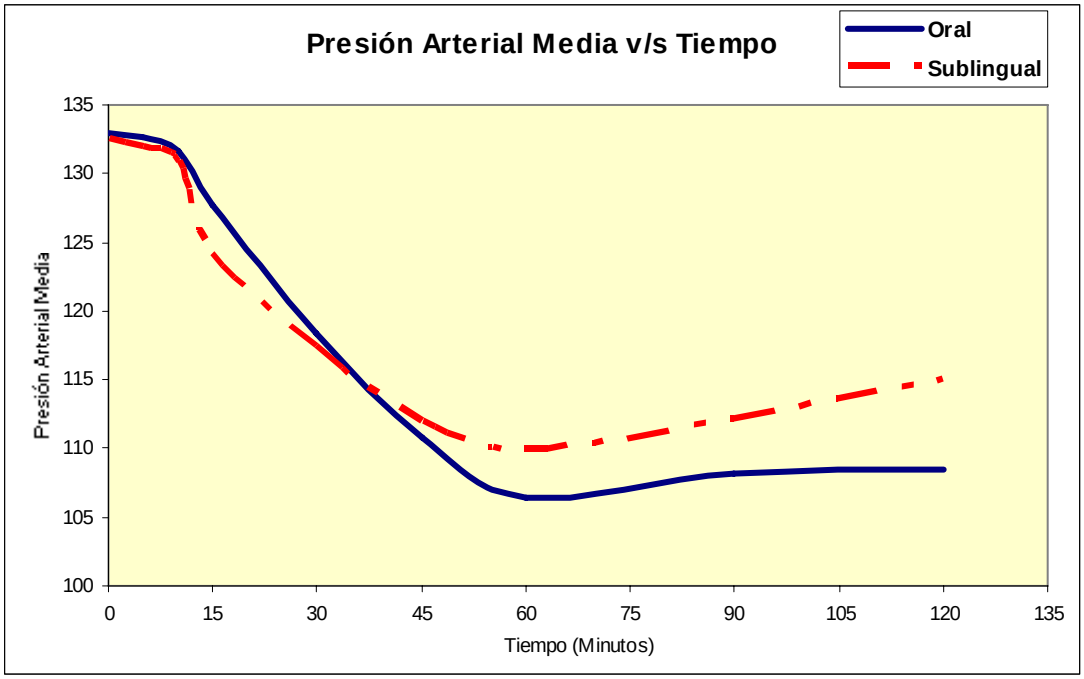
5.1.4.4.2. Grupo oral

Los valores de PAM a los 5 y 10 minutos, luego de la administración de captopril, experimenta un descenso (Figura 16), pero que no representa diferencias estadísticamente significativas, comparados con el valor de PAM medio, basal (Tabla 8).

A los 15 minutos las PAM, toma un valor de 127,7 ± 10,1 mm de Hg, el cual es un valor menor y que representa un descenso estadísticamente significativo ($p<0,05$), comparado con el nivel de PAM basal. Éste descenso continúa hasta los 60 minutos, dónde se estabiliza (Figura 16) y alcanza un valor de 106,4 ± 9,1 mm de Hg. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, entre éste valor y el valor de PAM medio basal ($p<0,05$).

A los 90 minutos, la PAM experimenta un alza, respecto al valor de PAM en el tiempo anterior, encontrándose un valor de PAM de 108,2 ± 6,2 mm de Hg. A los 120 minutos se obtiene un valor de PAM de 108,5 ± 6,7 mm de Hg (Figura 16). Los valores de PAM obtenidos a los 90 y 120 minutos, presentan una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al valor medio basal de PAM, con un valor de $p<0,05$ (Tabla 8).

Figura 16.- Presión arterial media versus tiempo, para las vías de administración.



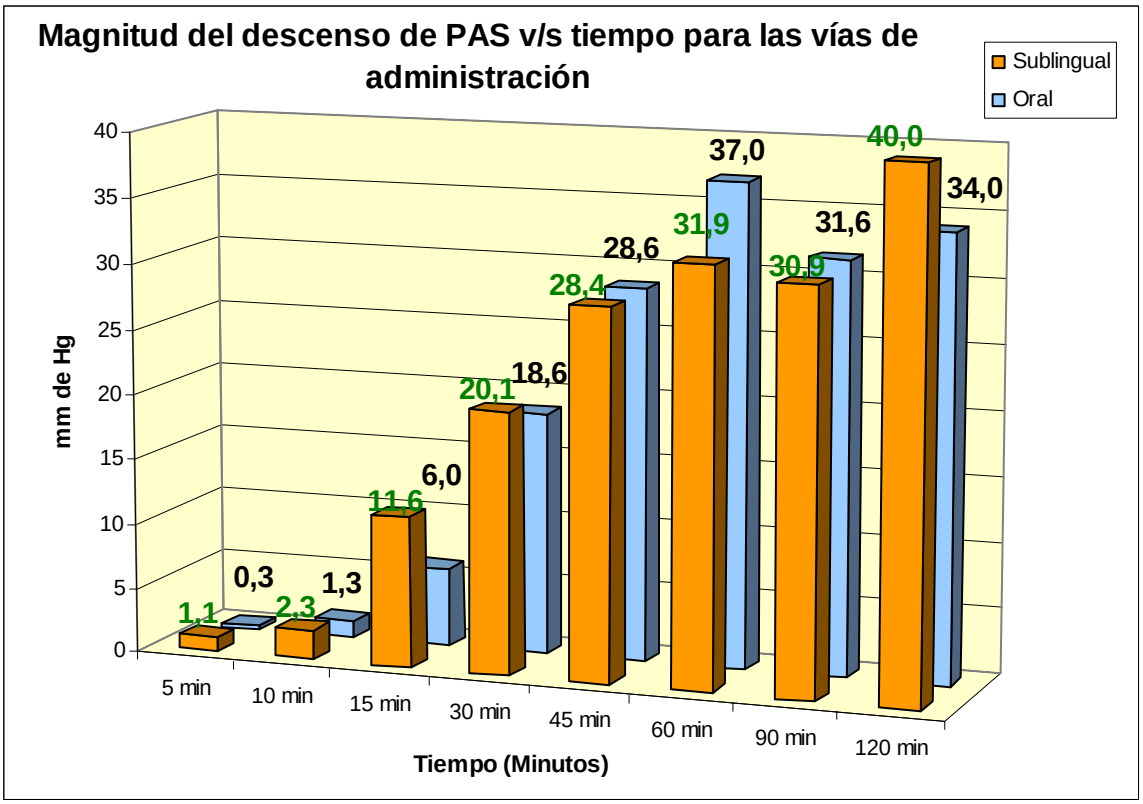
5.1.5. Disminución en magnitud de las variables estudiadas.

5.1.5.1 Magnitud de la disminución de PAS para ambos grupos.

Los valores de mm de Hg, de disminución de PAS (Anexo 11), correspondieron a la media, de la diferencia entre los valores de PAS a los diferentes tiempos y el correspondiente valor basal, para ambos grupos de pacientes.

Los valores de mm de Hg de descenso fueron graficados (Figura 17).

Figura 17. Descenso en mm de Hg, de PAS versus tiempo, para las vías de administración, respecto del valor basal de PAS.



Se aprecia gráficamente que en ambos grupos de pacientes durante los primeros 10 minutos la PAS disminuye en forma leve, con valores muy pequeños de mm de Hg de descenso, pues en la mayoría de los pacientes, la PAS no disminuyó (Figura 17).

A los 15 minutos se aprecia un mayor descenso en ambos grupos, sin embargo el valor de mm de Hg de descenso de la PAS es mayor para los pacientes del grupo sublingual, encontrándose a los 15 minutos un valor medio de descenso de 11,6 mm de Hg para la vía sublingual y de 6,0 mm de Hg para la vía oral (Figura 17). A los 15 minutos los valores de porcentaje de descenso, con respecto al nivel de PAS basal corresponden a un 6,6 y 3,3 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 15).

En los siguientes tiempos, a los 30 y 45 minutos, los valores de mm de Hg de descenso, de la PAS, son bastante similares, para los pacientes de ambos grupos (Figura 17).

Los valores de mm de Hg, de descenso para la PAS son a los 60 minutos (Anexo 11), los más altos en ambos grupos, encontrándose, para el grupo sublingual, un valor medio de descenso de 31,9 mm de Hg y para el grupo oral, un valor medio de descenso de 37,0 mm de Hg (Figura 17). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 17,6 y 20,2 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 15).

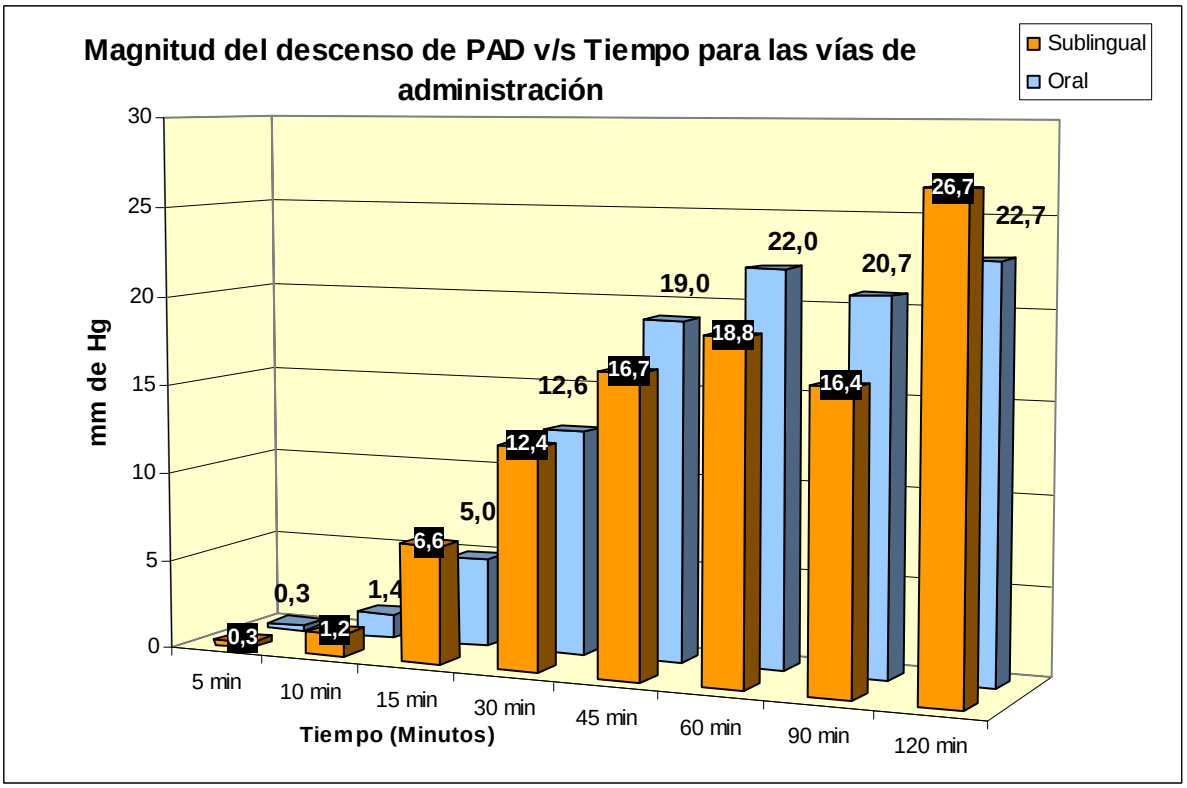
A pesar de que a los 120 minutos el valor de mm de Hg de descenso es más alto, para el grupo sublingual que para el oral, éstos valores están influenciados por el menor número de pacientes que se encontraba a ésos tiempos, por lo que no son muy representativos de la realidad, lo mismo ocurre para los valores a los 90 minutos.

5.1.5.2. Magnitud de la disminución de PAD para ambos grupos.

Los valores de mm de Hg de disminución de PAD (Anexo 12) correspondieron a la media, de la diferencia entre los valores de PAS a los diferentes tiempos y el correspondiente valor basal, para ambos grupos de pacientes.

Estos valores de mm de Hg de descenso fueron graficados (Figura 18).

Figura 18. Descenso en mm de Hg, de PAD versus tiempo, para las vías de administración.



Se aprecia gráficamente que en los dos grupos de pacientes, durante los primeros 10 minutos la PAD disminuyó en forma escasa, con valores muy pequeños de mm de Hg de descenso, pues en la mayoría de los pacientes la PAD no disminuyó (Figura 18).

A los 15 minutos se aprecia un mayor descenso en ambos grupos, pero el valor de mm de Hg de descenso de la PAD, es mayor para los pacientes del grupo sublingual, encontrándose a los 15 minutos, un valor medio de descenso de 6,6 mm de Hg para la vía sublingual y de 5,0 mm de Hg para la vía oral (Figura 18). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 5,9 y 4,2 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 16).

En los siguientes tiempos, a los 30 y 45 minutos, los valores de mm de Hg de descenso de la PAD son bastante similares, en ambos grupos de pacientes (Figura 18).

Los valores de mm de Hg de descenso para la PAD, son a los 60 minutos, los más altos en ambos grupos, encontrándose para el grupo sublingual un valor medio de descenso de 18,8 mm de Hg y para el grupo oral un valor medio de descenso de 22,0 mm de Hg (Figura 18). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 16,7 y 19,5 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 16).

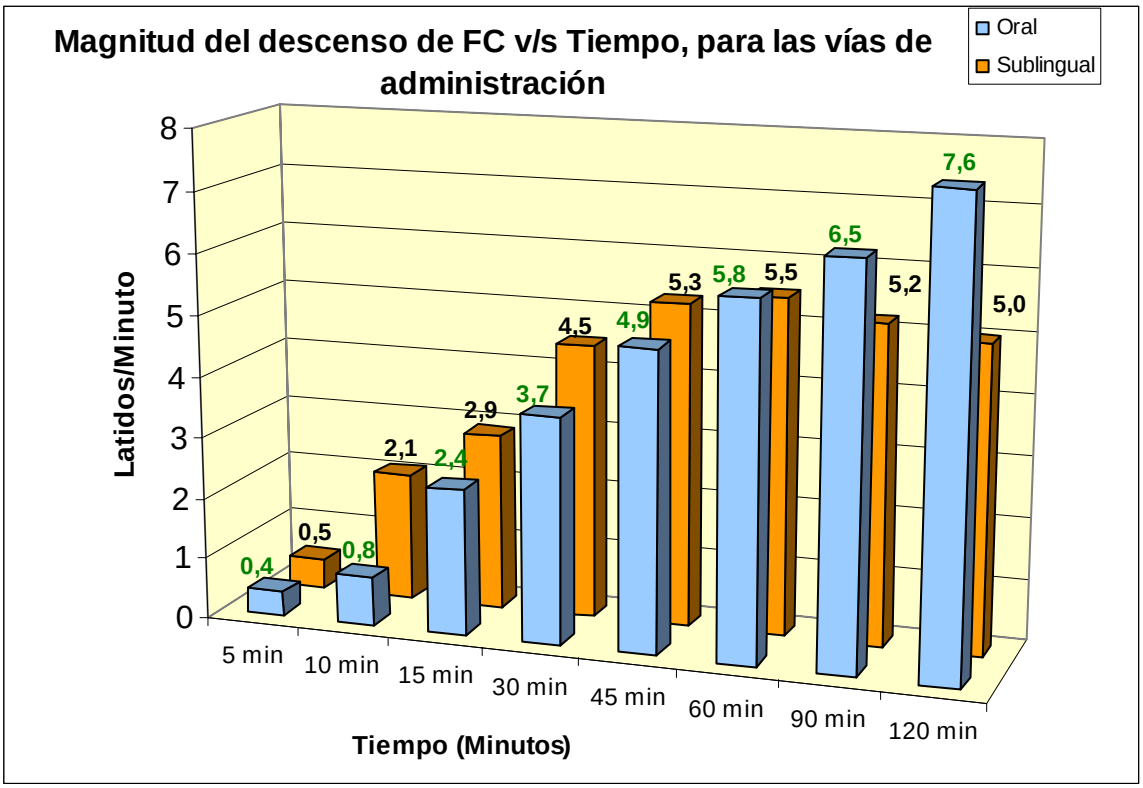
A pesar de que a los 120 minutos el valor de mm de Hg de descenso es más alto en el grupo sublingual que en el oral, éstos valores se ven influenciados por el menor número de pacientes que se encontraba a ésos tiempos, por lo que no son muy representativos de la realidad, lo mismo ocurre para los valores a los 90 minutos.

5.1.5.4. Magnitud de la disminución de FC para ambos grupos.

Los valores de latidos por minuto, de disminución de FC (Anexo 13), correspondieron a la media de la diferencia, entre los valores de FC a los diferentes tiempos y el correspondiente valor basal para ambos grupos de pacientes.

Estos valores, de latidos por minuto de descenso, fueron graficados (Figura 19).

Figura 19. Descenso en latidos/minuto, de frecuencia cardiaca (FC) versus tiempo, para las vías de administración.



Se aprecia gráficamente que en los dos grupos de pacientes durante los primeros 10 minutos, los latidos por minuto de disminución de FC es mínima, pues en la mayoría de los pacientes la FC no disminuyó (Figura 19).

A los 15 minutos se aprecia un mayor descenso en ambos grupos, pero la magnitud del descenso de la FC, es mayor para los pacientes del grupo sublingual, encontrándose a los 15 minutos un valor medio de descenso de 2,9 latidos por minuto para la vía sublingual y de 2,4 latidos por minuto para la vía oral (Figura 19). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 3,3 y 2,6 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 17).

En los siguientes tiempos, a los 30 y 45 minutos, los valores de latidos por minuto, de descenso de la FC, son bastante similares, para los pacientes de ambos grupos (Figura 19).

Los valores de latidos por minuto de descenso para la FC, son elevados en ambos grupos a los 60 minutos, encontrándose para el grupo sublingual, un valor medio de descenso de 5,5 latidos por minuto y para el grupo oral, un valor medio de descenso de 5,8 latidos por minuto (Tabla 14). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 6,2 y 6,4 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 17).

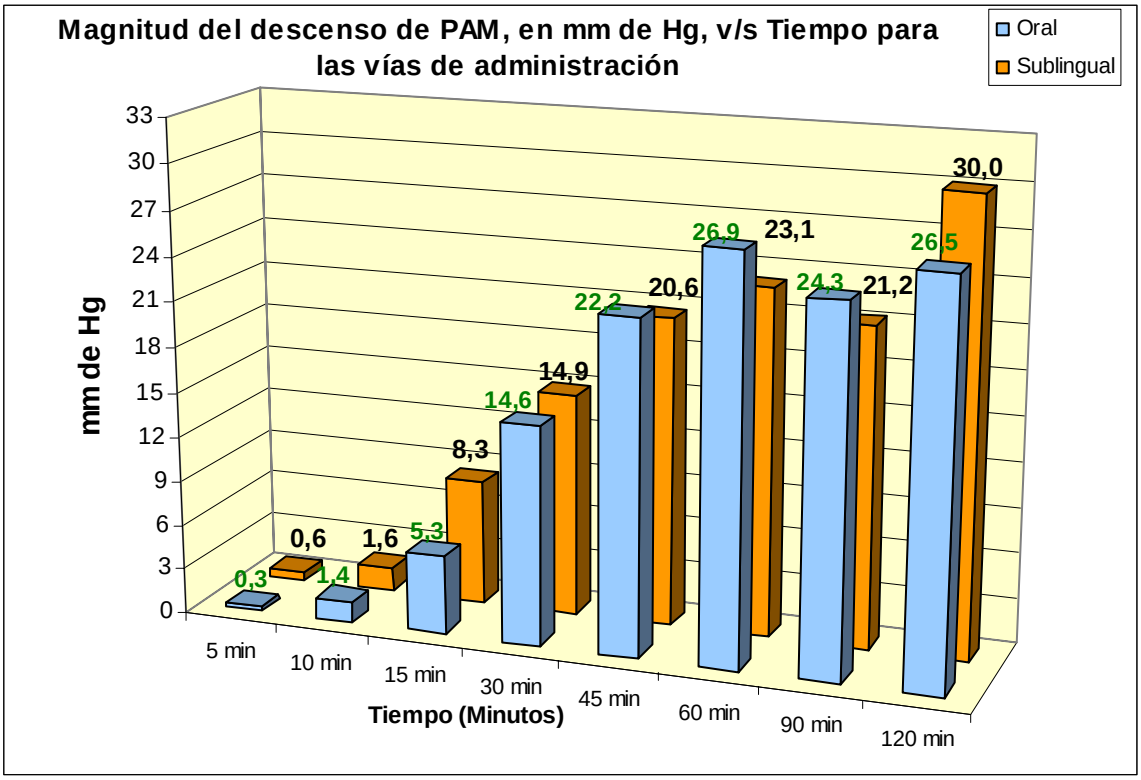
A los 90 y 120 minutos, los valores de latidos por minuto, de disminución, son más altos, para el caso de la vía sublingual, que para el grupo oral y además, son mayores que los valores de los tiempos anteriores. Sin embargo los valores de los 90 y 120 minutos, se ven influenciados, por el menor número de pacientes que se encontraba a ésos tiempos, por lo que no son muy representativos de la realidad.

5.1.5.3. Magnitud de la disminución de PAM para ambos grupos.

Los valores de mm de Hg, de disminución de PAM (Anexo 14), correspondieron a la media, de la diferencia, entre los valores de PAM, a los diferentes tiempos y el correspondiente valor basal, para ambos grupos de pacientes.

Estos valores de mm de Hg de descenso, fueron graficados y se pueden apreciar en la figura 20.

Figura 20. Descenso en mm de Hg, de presión arterial media (PAM) versus tiempo, para las vías de administración.



Se aprecia gráficamente, que en los dos grupos de pacientes, durante los primeros 10 minutos, la PAM, disminuyó en forma escasa, con valores muy pequeños de mm de Hg de descenso, pues en la mayoría de los pacientes, la PAM no disminuyó (Figura 20).

A los 15 minutos se aprecia un mayor descenso, en ambos grupos, pero el valor de mm de Hg de descenso de la PAM, es mayor para los pacientes del grupo sublingual, encontrándose a los 15 minutos, un valor medio de descenso de 8,3 mm de Hg para la vía sublingual y de 5,3 mm de Hg para la vía oral (Figura 20). Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 6,3 y 3,9 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 18).

En los siguientes tiempos, a los 30 y 45 minutos los valores de mm de Hg de descenso, de la PAM, son bastante similares, para los pacientes de ambos grupos (Figura 20).

Los valores de mm de Hg, de descenso para la PAM, son a los 60 minutos, los más altos en ambos grupos, encontrándose en el grupo sublingual un valor medio de descenso de 23,1 mm de Hg y para el grupo oral un valor medio de descenso de 26,9 mm de Hg. Los valores de porcentaje de descenso en éste tiempo de muestreo son de 17,3 y 20,0 % para las vías sublingual y oral respectivamente (Anexo 18).

A los 120 minutos, los valores de mm de Hg de disminución de PAM, son más altos para el caso de la vía sublingual que para el grupo oral y además, son mayores que los valores de los tiempos anteriores. Sin embargo los valores de los 90 y 120 minutos, se ven influenciados por el menor número de pacientes que se encontraba a ésos tiempos, por lo que no son muy representativos de la realidad.

5.1.6. Comparación de las variables del estudio, para ambas vías de administración

Se analizaron, aplicando la prueba t de Student, cada una de las variables del estudio, es decir PAS, PAD, FC y PAM, entre la vía sublingual y oral, comparando los valores medios de las variables en cada tiempo de muestreo.

Se realizó una comparación gráfica, entre la vía sublingual y oral, de tal manera de poder visualizar gráficamente, el comportamiento de los valores de PAS (Figura 18), PAD (Figura 19), FC (Figura 20), PAM (Figura 21).

Se aprecia gráficamente que los perfiles obtenidos, para las variables estudiadas, son bastante similares entre el grupo sublingual y el oral en el rango comprendido entre los 5 a 60 minutos. Lo que se verifica al aplicar la t de Student y en la cual no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Entre los 60 y los 90 minutos se aprecian diferencias, en las variables estudiadas, entre los grupos:

En el caso de la PAS, se observa que sobre los 90 minutos hay una elevación de los valores, para la vía sublingual.

Los valores de PAM entre los 90 y 120 minutos, son mayores para el grupo sublingual.

En el caso de la FC sobre los 90 minutos, hay una elevación para los valores de la vía sublingual.

A pesar de las diferencias gráficas, el análisis estadístico, mediante la prueba t de Student, con una significancia de un 5%, no arrojó diferencias estadísticamente significativas, entre la vía sublingual y oral, para los valores de las variables analizadas, en cada uno de los tiempos de muestreo (p = no significativo).

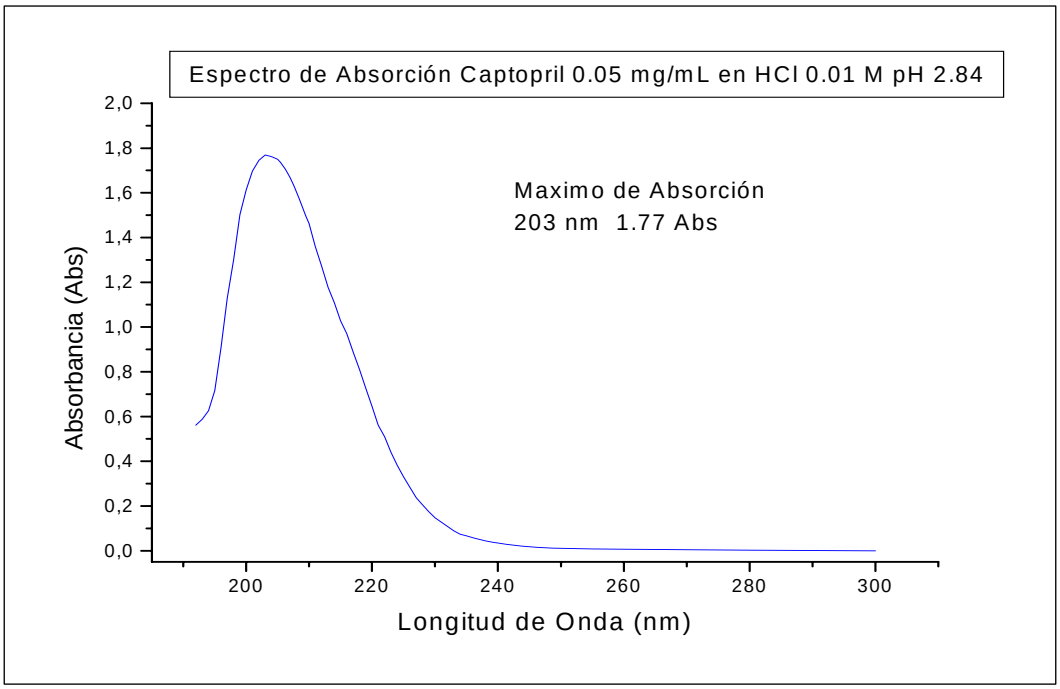
5.2. Resultados test y cinética de disolución de comprimidos de captopril.

5.2.1. Linealidad e intervalo

Se obtuvieron los correspondientes espectros de absorción, para las soluciones de Captopril.

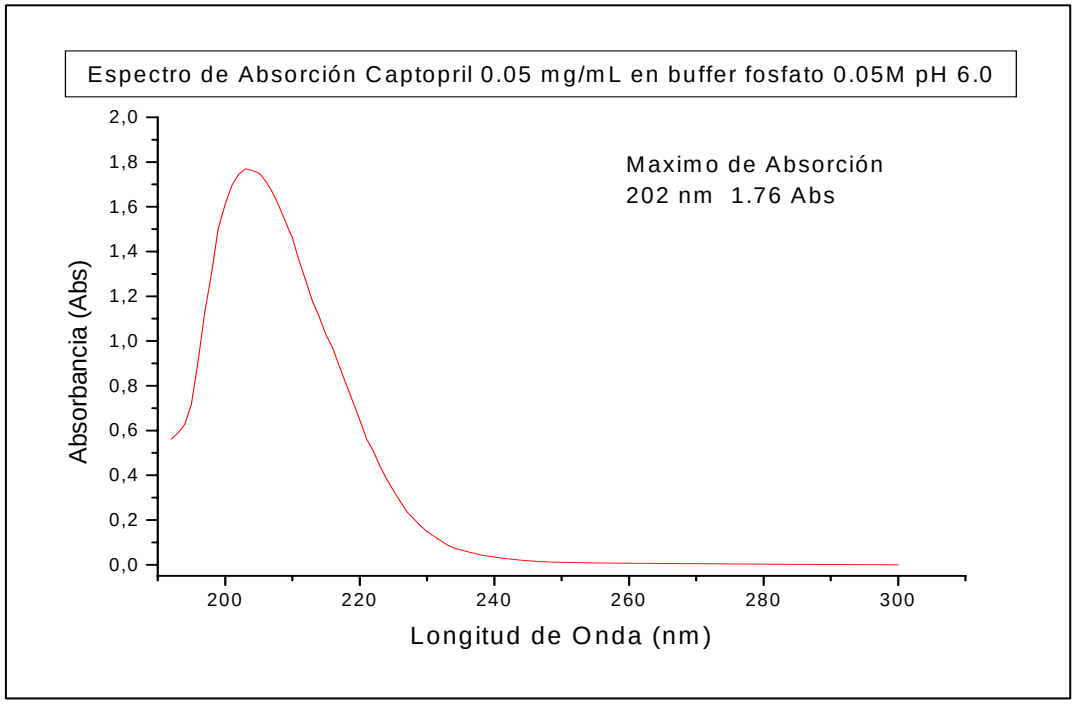
Para el medio de disolución HCl 0,01 M pH 2,84, el máximo de absorción de Captopril se encontró a los 203 nm (Figura 21).

Figura 21.-Espectro de absorción de solución estándar de captopril, en HCl 0.01 M, pH 2.84.



Para el medio de disolución, que consistió en buffer fosfato 0,05 M pH 6,0, el máximo de absorción de Captopril se encuentra a los 202 nm (Figura 22).

Figura 22.- Espectro de absorción de solución estándar de Captopril en buffer fosfato 0,05 M, pH 6,0.

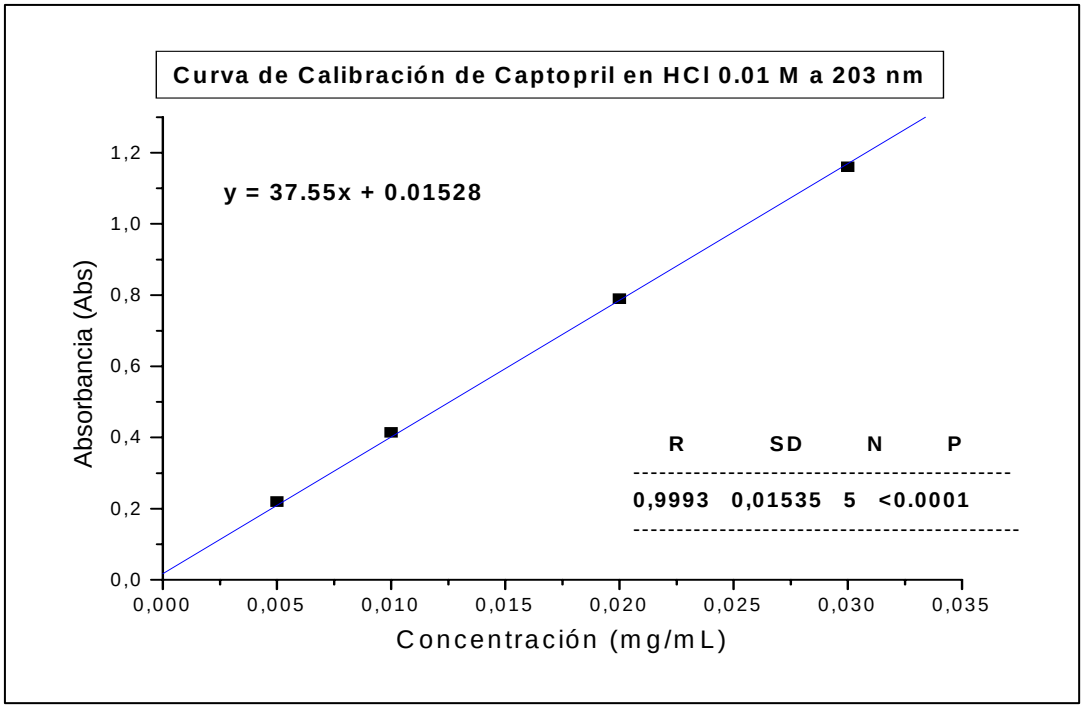


La curva de calibración, que es un gráfico de la absorbancia versus concentración, se obtuvo al medir la absorbancia, de soluciones con diferentes concentraciones de Captopril.

La linealidad determina la región, de la curva de cuantificación, en que hay una relación directa entre la señal instrumental y la concentración del producto analizado, siendo lineal cuando presenta una r mayor de 0,99 (Gomara *et al*, 2004).

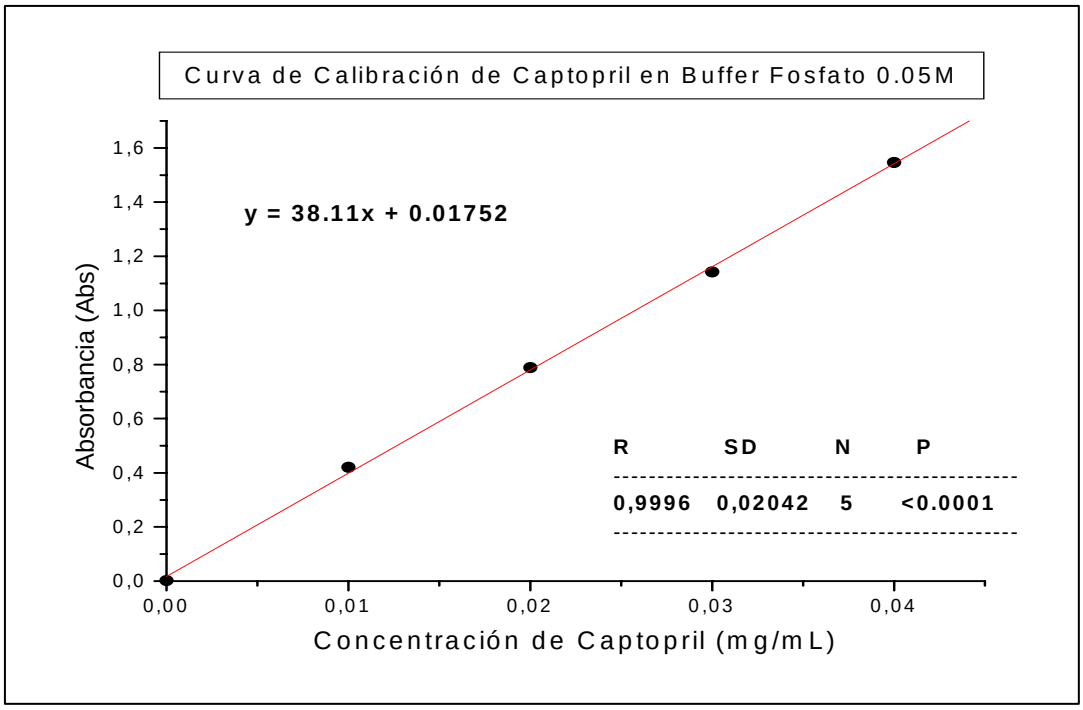
En la curva de calibración, de las soluciones preparadas en HCl 0,01 M y con un pH de 2,84, se aprecia que en el intervalo de trabajo, es decir entre 0,05 y 0,03 mg/mL, el método de cuantificación es lineal, presentando un coeficiente de correlación (r) de 0,9993 y un coeficiente de determinación (r^2) de 0,9986 (Figura 23).

Figura 23.- Curva de calibración de Captopril en HCl 0.01 M, leída a 203 nm.



Para la curva de calibración, de las soluciones preparadas en Buffer fosfato 0.05 N y ajustadas a un pH de 6,0, se aprecia que en el intervalo de trabajo, es decir entre 0,01 y 0,04 mg/mL, el método de cuantificación es lineal, presentando un coeficiente de correlación (r) de 0,9996 y un coeficiente de determinación (r^2) de 0,9992 (Figura 24).

Figura 24.- Curva de calibración de Captopril, en buffer fosfato 0.05 M leída a 202 nm.



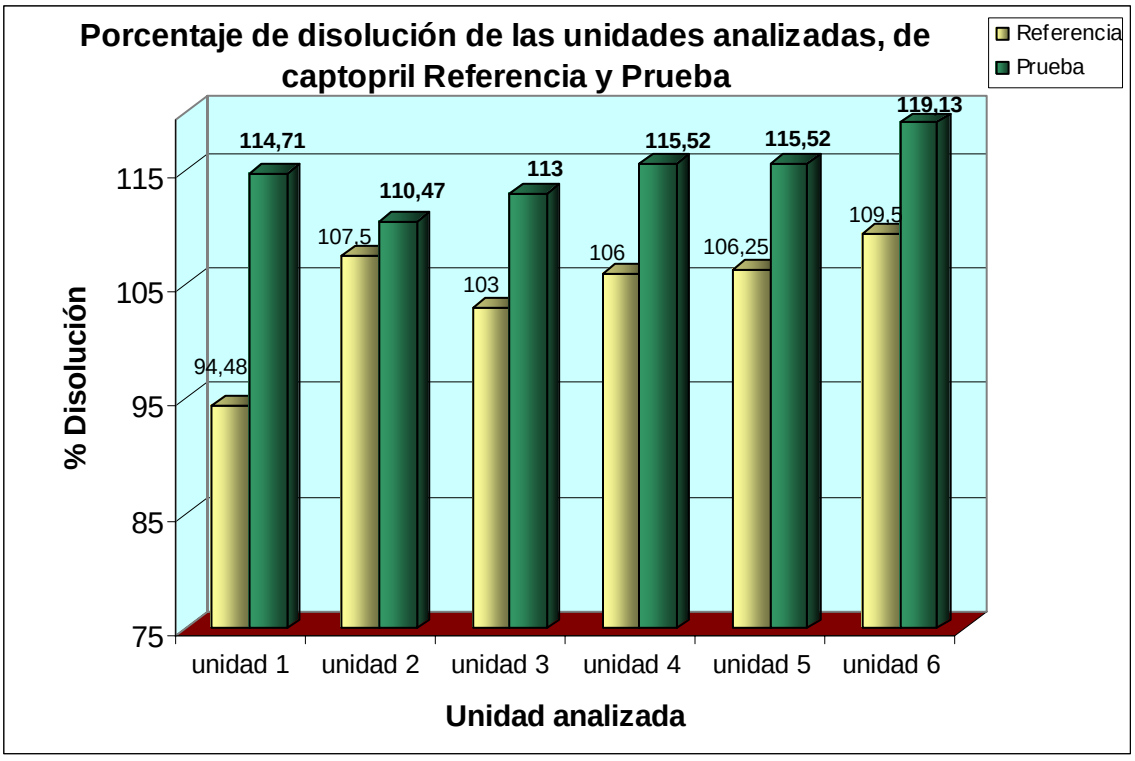
La validación analítica de la técnica de cuantificación empleada, se expresó en función de la linealidad, de las curvas de calibración realizadas.

5.2.2. Test de disolución

El test de disolución realizado a los comprimidos de laboratorio Chemopharma, arrojó valores de porcentaje de disolución, sobre 85% de la cantidad declarada a los 20 minutos (Figura 25).

En el caso de los comprimidos de laboratorio BMS (Capoten®), se encontraron valores de porcentaje de disolución, que también sobrepasan el 85% a los 20 minutos (Figura 25).

Figura 25. Porcentaje de disolución de los comprimidos analizados, de captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma) a los 20 minutos.



De las unidades analizadas del laboratorio Chemopharma, el valor mínimo de porcentaje de disolución, fue de 110,47% y el valor máximo fue de 119,13% (Tabla 9).

De las unidades, analizadas del laboratorio BMS, el valor mínimo de porcentaje de disolución fue de 94,48 % y el valor máximo fue de 109,50% (Tabla 9).

Tabla 9. Porcentaje de disolución de Captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma), por unidad analizada a los 20 minutos.

Unidad analizada	Porcentaje de Disolución (%)*	
	Referencia (Capoten®)	Prueba (Chemopharma)
1	94,48	114,71
2	107,50	110,47
3	103,00	113,00
4	106,00	115,52
5	106,25	115,52
6	109,50	119,13

( )* Porcentaje de disolución en relación a cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg.

5.2.3. Cinética de disolución

5.2.3.1. Medio HCl 0.01 M pH 2.84

5.2.3.1.1. Porcentaje disuelto de la cantidad declarada.

Tabla 10. Porcentaje medio de disolución de Captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma), versus tiempo, en HCl 0,01 M, pH 2,84

	Porcentaje de disolución*	
Tiempo (minutos)	Referencia (Capoten) (media ± S.D.)	Prueba (Chemopharma) (media ± S.D.)
5	84,48 ± 1,13	86,18 ± 7,16
10	94,60 ± 3,88	106,94 ± 4,58
15	103,56 ± 1,76	108,36 ± 4,22
30	105,32 ± 0,98	109.83 ± 3,60
45	106,25 ± 0,77	110.27 ± 3,30
60	106,21 ± 0,42	110.93 ± 3,71
90	106,64 ± 0,61	111,26 ± 4,01
120	107,09 ± 0,88	112,12 ± 3,69

( )* Porcentaje de disolución en relación a cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg.

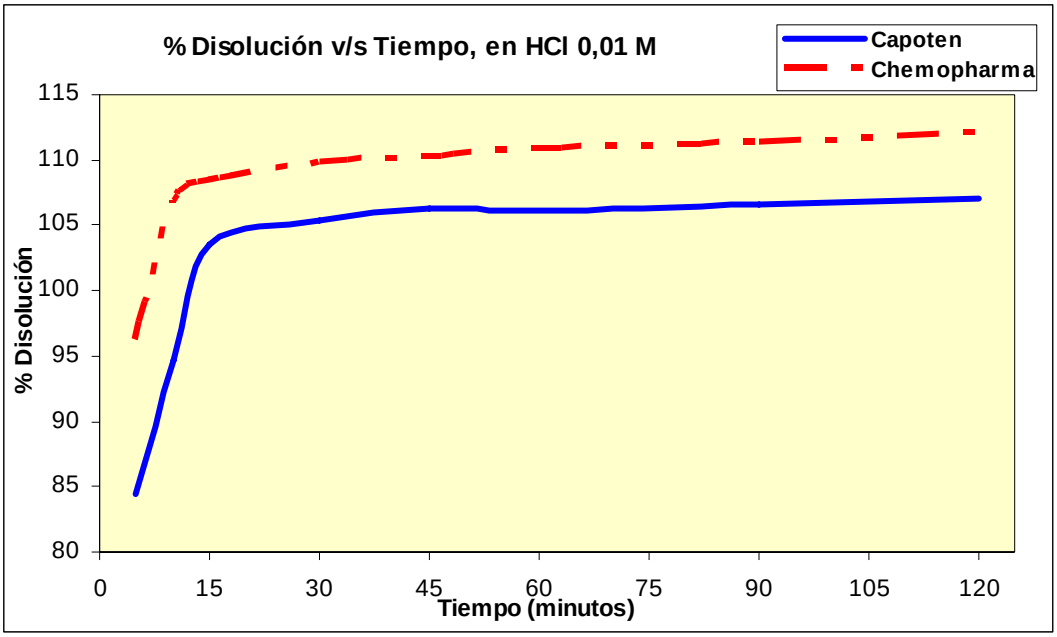
El perfil de disolución de los comprimidos de captopril de laboratorio BMS (Capoten®), muestra que a los 5 minutos de iniciada la cinética de disolución, ya se encuentra disuelto un 84,48 ± 1,13 % (Tabla 10) de la cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg (Figura 26).

A los 15 minutos el porcentaje de disolución es de un 103,56 ± 1,76%. En los demás tiempos de muestreo, el porcentaje de disolución continúa aumentando (Figura 26), encontrándose a los 60 minutos, un valor de 106,21 ± 0,42 %, de la cantidad declarada en el envase y a los 120 minutos hay un valor de porcentaje de disolución de 107,09 ± 0,88 % (Tabla 10).

En el perfil de disolución de los comprimidos de captopril, de laboratorio Chemopharma, se observa que a los 5 minutos de iniciada la cinética de disolución, se encuentra disuelto un 86,18 ± 7,16 % (Tabla 10) de la cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg. (Figura 26).

A los 15 minutos el porcentaje de disolución es de un 108,36 ± 4,22 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando, en los siguientes tiempos de muestreo, encontrándose a los 60 minutos, un valor de 110,93 ± 3,71 % y a los 120 minutos hay un valor de porcentaje de disolución de 112,12 ± 3,69 % (Tabla 10).

Figura 26.-Perfil de disolución de comprimidos de captopril de referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma), en HCl 0,01 M.



5.2.3.1.2. Porcentaje disuelto a tiempo infinito.

Los valores de porcentaje de disolución cuantificados se pueden expresar como la cantidad de captopril disuelto a tiempo infinito, según lo cual, el porcentaje de disolución determinado en el último tiempo de muestreo, es decir a los 120 minutos, correspondería al total de captopril disuelto presente en el comprimido (Tabla 11).

Tabla 11. Porcentaje de disolución de Captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma), respecto del total disuelto, a tiempo infinito, para el medio HCl 0,01 M, pH 2,84

Tiempo (minutos)	Porcentaje de Disolución (%)	
	Referencia (Capoten®)	Prueba (Chemopharma)
5	78,89	85,78
10	88,34	95,38
15	96,70	96,64
30	98,35	97,96
45	99,21	98,35
60	99,18	98,94
90	99,58	99,23
120	100,00	100,00

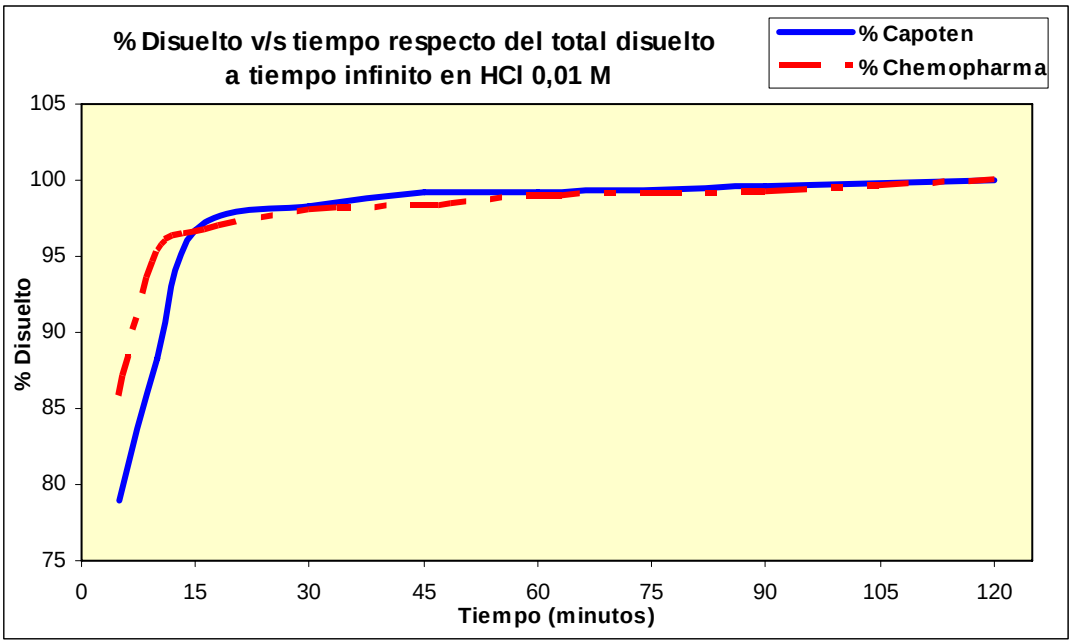
Considerando lo anterior, se aprecia que para los comprimidos de laboratorio BMS a los 5 minutos hay disuelto un 78,89 % del total a tiempo infinito (Figura 27).

A los 15 minutos el porcentaje es de un 96,70 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando en los siguientes tiempos de muestreo, encontrándose a los 60 minutos un valor de 99,18 % y a los 120 minutos le correspondería el valor de 100 % (Tabla 11).

Para los comprimidos de laboratorio Chemopharma, se aprecia que a los 5 minutos hay disuelto un 85,78 % del total a tiempo infinito (Figura 27).

A los 15 minutos el porcentaje es de un 96,64 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando, en los siguientes tiempos de muestreo (Figura 27), encontrándose a los 60 minutos, un valor de 98,94 % y a los 120 minutos le correspondería el valor de 100 % (Tabla 11).

Figura 27. Perfil de disolución de comprimidos captopril de referencia y prueba, respecto del total disuelto a tiempo infinito, para medio de disolución de HCl 0,01 M, pH 2,84.



5.2.3.2. Medio Buffer fosfato 0.05 M pH 6.0.

5.2.3.2.1. Porcentaje disuelto de la cantidad declarada.

Tabla 12. Porcentaje de disolución de Captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma) versus tiempo, en Buffer fosfato 0,05 M, pH 6,0

	Porcentaje de disolución*	
Tiempo (minutos)	Referencia (Capoten) (media ± S.D.)	Prueba (Chemopharma) (media ± S.D.)
5	91,92 ± 5,73	92,58 ± 7,86
10	99,84 ± 6,68	103,21 ± 5,81
15	107,18 ± 2,90	105,87 ± 4,65
30	107,63 ± 3,32	108.74 ± 3,38
45	108,67 ± 3,44	111.74 ± 2,09
60	109,58 ± 3,18	113.95 ± 2,09
90	109,72 ± 2,82	115,39 ± 2,60
120	110,71 ± 3,74	116,45 ± 1,20

( )* Porcentaje de disolución en relación a cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg.

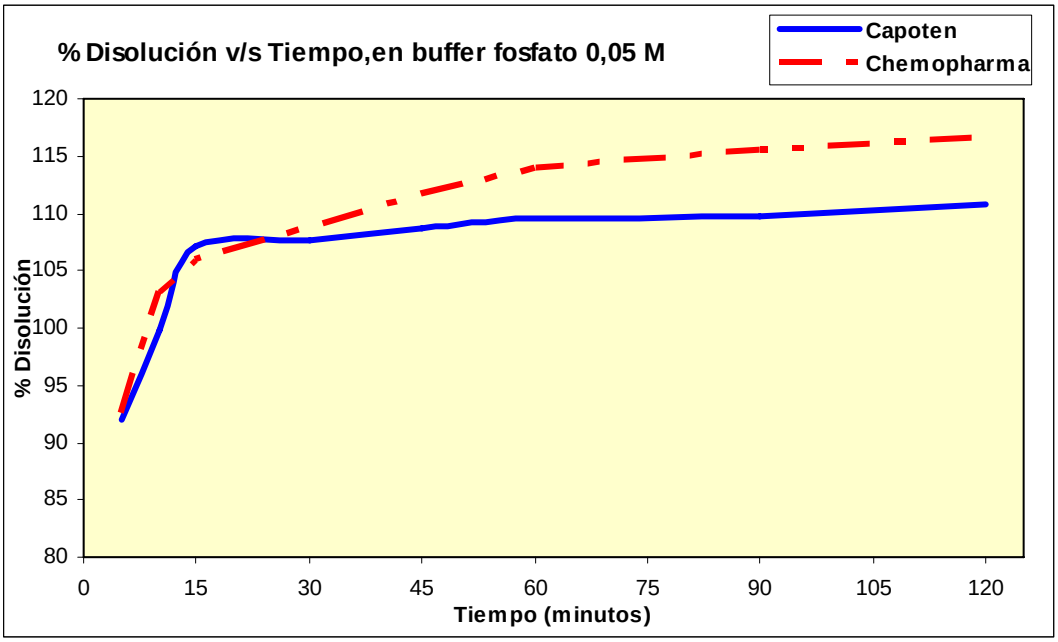
El perfil de disolución de los comprimidos de captopril, de laboratorio BMS (Capoten®), muestra que a los 5 minutos de iniciada la cinética de disolución, se encuentra disuelto un 91,62 ± 5,73 % (Tabla 12), de la cantidad declarada en el envase, que es de 25 mg (Figura 28).

A los 15 minutos el porcentaje de disolución es de un 107,18 ± 2,90%. El porcentaje de disolución continúa aumentando en los siguientes tiempos de muestreo, encontrándose a los 60 minutos un valor de 109,58 ± 3,18 % de la cantidad declarada en el envase y a los 120 minutos hay un porcentaje de disolución de 107,09 ± 0,88 % (Tabla 12).

Para el perfil de disolución de los comprimidos de captopril, de laboratorio Chemopharma, se aprecia que a los 5 minutos de iniciada la cinética de disolución, se encuentra disuelto un 92,58 ± 7,86 % de la cantidad declarada en el envase (Figura 28).

A los 15 minutos el porcentaje de disolución es de un 105,87 ± 4,65 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando (Figura 28), en los siguientes tiempos de muestreo, encontrándose a los 60 minutos un valor de 113,95 ± 2,09 % y a los 120 minutos hay un porcentaje de disolución de 116,45 ± 1,20 % (Tabla 12).

Figura 28.-Perfil de disolución de comprimidos de captopril de referencia (Capoten) y prueba (Chemopharma), en buffer fosfato 0,05 M.



5.2.3.2.2. Porcentaje disuelto a tiempo infinito.

Los valores de porcentaje de disolución cuantificados, se pueden expresar como la cantidad de captopril, disuelto a tiempo infinito, según lo cual el porcentaje de disolución, determinado en el último tiempo de muestreo, a los 120 minutos, correspondería al total de captopril del comprimido disuelto (Tabla 13).

Tabla 13. Porcentaje de disolución de Captopril referencia (Capoten®) y prueba (Chemopharma), respecto del total disuelto, a tiempo infinito, para el medio buffer fosfato 0,05 M, pH 6,0

Tiempo (minutos)	Porcentaje de Disolución (%)	
	Referencia (Capoten®)	Prueba (Chemopharma)
5	83,03	79,50
10	90,18	88,63
15	96,81	90,92
30	97,21	93,38
45	98,15	95,95
60	99,98	97,85
90	99,10	99,09
120	100,00	100,00

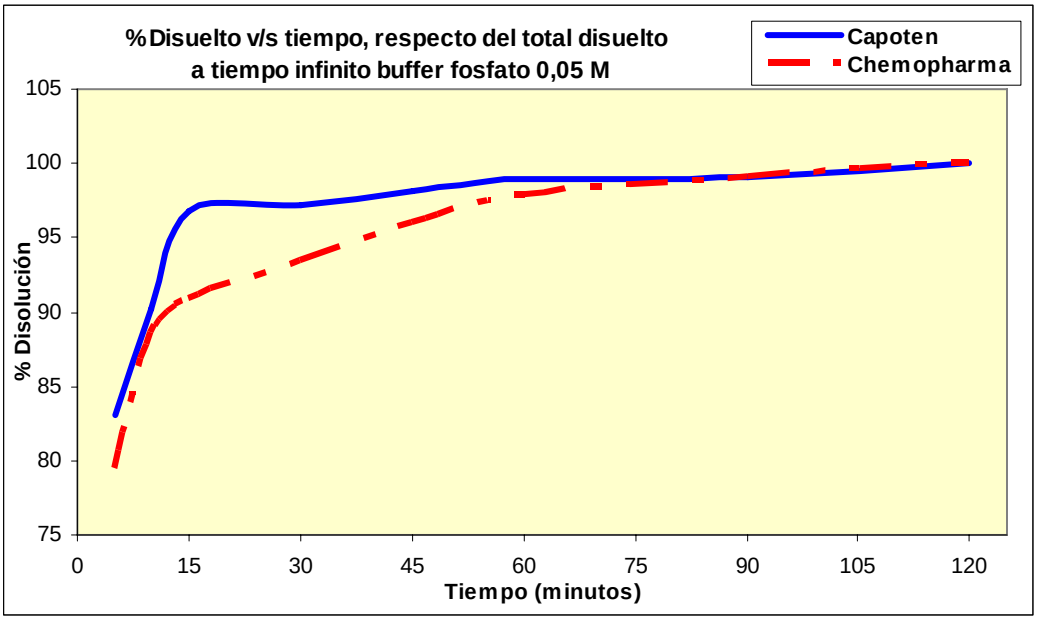
Considerando lo anterior, se aprecia que para los comprimidos de laboratorio BMS, a los 5 minutos hay disuelto un 83,03 % del total a tiempo infinito.

A los 15 minutos, el porcentaje es de un 96,81 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando, en los siguientes tiempos de muestreo (Figura 29), encontrándose a los 60 minutos un valor de 99,10 % y a los 120 minutos le correspondería el valor de 100 % (Tabla 13).

Para los comprimidos de laboratorio Chemopharma, se aprecia que a los 5 minutos hay disuelto un 79, 50 % del total a tiempo infinito.

A los 15 minutos, el porcentaje es de un 90,92 %. El porcentaje de disolución continúa aumentando en los siguientes tiempos de muestreo (Figura 29), encontrándose a los 60 minutos, un valor de 97,85 % y a los 120 minutos le correspondería el valor de 100 % (Tabla 13).

Figura 29. Perfil de disolución de comprimidos captopril de referencia y prueba, respecto del total disuelto a tiempo infinito, para medio de disolución buffer fosfato 0,05 M pH, 6,0.



6. DISCUSIÓN.

6.1. Pacientes

Del total de pacientes que consultaron por crisis hipertensiva, en la Unidad de Emergencia, del Hospital Clínico Regional de Valdivia, un 53% correspondió al sexo femenino, lo que concuerda con la literatura consultada, en donde se señala que después de los 45 años las mujeres son más afectadas que los hombres, tanto por hipertensión arterial como por crisis hipertensiva (Rodríguez & Pérez, 1993).

Una cantidad considerable de pacientes, el 22,4%, no logró disminuir sus cifras tensionales luego de esperar 30 minutos desde la administración de captopril, por cualquiera de las vías de administración utilizadas. Probablemente, en la práctica clínica habitual, no sea necesario aplicar un criterio tan estricto de respuesta, considerando que se trata de urgencias y no de emergencias hipertensivas.

Como en las urgencias hipertensivas no hay peligro orgánico o vital inminente, se puede controlar las cifras tensionales y la sintomatología asociada, en el plazo de varias horas de tratamiento y observación (JNC7, 2003, Pérez *et al*, 1991, Valdés & Roessler, 2002).

A pesar de que en éste grupo de pacientes, las cifras tensionales no experimentaron descensos con la primera dosis de captopril, pudieron ser disminuidas en forma satisfactoria al utilizar nifedipino por la vía sublingual, furosemida o bien con una segunda dosis de captopril.

Según la literatura, lo anterior ocurre debido a que ciertos pacientes, no poseen niveles elevados de renina plasmática, sino que corresponden a pacientes con hipertensión denominada volumen dependiente, por lo que en ésos casos la respuesta hipotensora al uso de IECA, como el captopril, no va a ser la más adecuada (Blumenfeld & Larag, 2001). Para confirmar lo anterior, sería útil la medición de niveles plasmáticos de renina.

Según la literatura éstos pacientes con hipertensión volumen dependiente, responden en forma apropiada al uso de diuréticos, como la furosemida, o bloqueadores de los canales de calcio, como el nifedipino (Blumenfeld & Larag, 2001), lo cual se pudo observar en los pacientes.

En el caso de los pacientes que necesitaron una segunda dosis de captopril, lo más probable es que en ellos no existiera una adecuada absorción del medicamento, puesto que después de administrar nuevamente captopril los valores tensionales fueron controlados, además la coexistencia de otras condiciones de riesgo, descritas en la literatura tales como hipercolesterolemia, el sedentarismo, etc., pudieron provocar que la respuesta al captopril no fuera la adecuada (MINSAL, 2005).

De los pacientes que presentaron una urgencia hipertensiva, un porcentaje considerable de ellos, mayor a un 50% ignoraba si era hipertenso, pero sin embargo tenían antecedentes de riesgo por lo que es muy probable que lo fueran y que no estén recibiendo tratamiento.

Esta situación coincide por lo señalado por diferentes autores, donde según estimaciones alrededor de un 50% de la población hipertensa, no conoce su condición y por ende no controla su enfermedad (Fonseca, 2004, Valdés & Roessler, 2002).

Además se señala que la mayoría de las crisis hipertensivas, atendidas en el sistema público de salud, corresponden a consultas por hipertensión no diagnosticada o inadecuadamente manejada, lo que ha llevado a los Servicios de Urgencia nacionales, a ser un lugar de detección y consulta para hipertensos mal controlados (Valdés & Roessler, 2002, MINSAL 2005).

De la población estudiada, alrededor de un 49% recibe tratamiento antihipertensivo. Dentro del tipo de tratamiento farmacológico, lo más habitual fue el tratamiento combinado de enalapril con hidroclorotiazida. Éste esquema de tratamiento es recomendado por los últimos estudios internacionales, respecto a asociaciones de medicamentos que reducen la morbimortalidad en pacientes hipertensos (JNC7, 2003, MINSAL, 2005).

El hecho que pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, desarrollen crisis hipertensiva, no es extraño, pues se ha visto que la falta de adherencia al tratamiento prescrito y la influencia de los estilos de vida, tienen un rol importante en el control de la crisis hipertensiva y en la evolución de la hipertensión.

De los pacientes que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo, un 4% no sabe el nombre del medicamento que utiliza habitualmente. Por lo que el farmacéutico tiene un papel importante a través de la atención farmacéutica, para revertir o minimizar esta situación.

Se observó un efecto hipotensor, tanto para los pacientes en que se administró captopril, por la vía sublingual como por la vía oral, sin embargo el tiempo en el cual se produce éste descenso es distinto.

En los pacientes del grupo sublingual, se aprecia un descenso estadísticamente significativo, tanto de la PAS, PAD y PAM después de transcurrir 15 minutos de iniciada la administración de captopril. El descenso es gradual a lo largo del tiempo y se estabiliza alrededor de los 60 minutos.

En los pacientes del grupo oral, el descenso estadísticamente significativo de las variables se produce a los 30 minutos, a excepción de la presión arterial diastólica que lo hace a los 15 minutos. El descenso también es gradual y se estabiliza alrededor de los 60 minutos.

De lo anterior se desprende que el descenso tensional se produce en forma más rápida, luego de administrar comprimidos de captopril por la vía sublingual, que por la vía oral (Tschollar & Belz, 1985 Hauger-Klevene, 1986), pero a medida que avanza el tiempo, los perfiles de PAS, PAD y PAM son prácticamente idénticos.

El hecho que el descenso de las cifras tensionales ocurra en forma significativa y gradual, luego de transcurrir un tiempo mayor a 15 minutos en el caso de la vía sublingual, justifica que los pacientes con urgencia hipertensiva permanezcan un tiempo prudente en la sala de observaciones y con un control permanente de sus signos vitales, para monitorizar la magnitud del descenso tensional. Además de facilitar el detectar y controlar algún efecto no deseado, como por ejemplo una hipotensión severa, un alza tensional de rebote, etc., (Nobre et al, 2002).

Al analizar los valores de magnitud de descenso de las variables a lo largo de tiempo, para ambas vías de administración, se aprecia que durante los primeros minutos los valores absolutos son mayores para el grupo sublingual que para el grupo oral, sin embargo, al llegar a los 60 minutos los valores son muy similares entre ambos grupos.

Se sabe actualmente que al estar el comprimido bajo la lengua, se desintegra y disuelve con el escaso volumen de saliva presente, lo que provoca la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica, permitiendo que una cantidad variable del principio activo se absorbe a través de la mucosa sublingual (Dali *et al*, 2006, Zhang *et al*, 2002), estando de ésta manera biodisponible en forma más temprana (Chetty *et al*, 2001). Sin embargo, hay también una cantidad indeterminada de principio activo que se está deglutiendo junto con la saliva y que al llegar a la cavidad gástrica, queda biodisponible para lograr su efecto (Janowsky *et al*, 1995, Sypniewski & Bald, 1996).

Aun cuando durante los últimos años se han realizado diferentes estudios, en los que se ha medido niveles plasmáticos de captopril luego de la administración sublingual, éstos no son concluyentes en cuanto a señalar, qué porcentaje de lo administrado se absorbe realmente en la mucosa sublingual y que porcentaje de captopril se deglute, de tal manera de poder relacionar lo absorbido a través de la mucosa sublingual con los descensos tensionales apreciados (Al-Furaih *et al*, 1991, Dali *et al*, 2006, Dessi-Fulgheri *et al*, 1987, McElnay *et al*, 1996).

En relación con la velocidad de descenso de la PAM, se aprecia que a los 60 minutos para la vía sublingual es de un 17,3% y para la vía oral es de 20%. Éstos resultados de velocidad de descenso de la PAM concuerdan con lo que se ha señalado por el trabajo de consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión, en el cual se recomienda disminuir la PAM en un 20 a 25% durante las primeras horas en una urgencia hipertensiva, exceptuando situaciones en las que hay una amenaza inminente para la vida del paciente, es decir emergencia hipertensiva como el edema pulmonar agudo o disección de la aorta, donde es necesario disminuir la presión arterial en minutos, pues de lo contrario se pone en riesgo la vida del paciente (Valdés, 2002).

En relación a la FC en ambos grupos se apreció una disminución (Pérez et al, 1991) con respecto a sus valores iniciales, sin embargo, los perfiles obtenidos son bastante irregulares, lo que se puede deber a la ansiedad, entre otros factores, que se genera al estar en una sala de Hospital. Hay evidencia de que un manejo con ansiolíticos en éste grupo de pacientes, logra controlar tanto el alza tensional como la taquicardia generada (Grossmana *et al*, 2005).

Luego que los pacientes permanecieron por alrededor de 60 minutos en la sala de observaciones, los médicos internistas apreciaron que en ambos grupos de pacientes, existía una disminución objetiva de las variables estudiadas y un alivio de los síntomas acompañantes, por lo que se procedió a darlos de alta al considerar que a ésos tiempos ya no había riesgo vital.

Debido a los antes señalado, el alta de los pacientes, el número de pacientes disminuyó drásticamente luego de los 60 minutos, por lo que los valores de las variables estudiadas no son representativos de los valores reales a esos tiempos, considerando el total de la población inicial del estudio.

Por lo que se puede señalar, con respecto a los resultados clínicos obtenidos, que tienen una validez estadística hasta los 60 minutos aproximadamente y que ésas aparentes elevaciones o disminuciones observadas en los valores de las variables a los 90 y 120 minutos no son reales, sino que son producto de que en ésos tiempos el número de pacientes disminuyó.

Considerando lo antes señalado y las condiciones y limitaciones de este estudio, se puede señalar con respecto a la evolución de los valores de PAS, PAD, PAM y FC, luego de los 60 minutos, que existe una tendencia hacia un ligero descenso y/o a mantenerse relativamente estables para ambas vías analizadas.

Al realizar la comparación entre las variables estudiadas, es decir PAS, PAD, FC y PAM, luego de la administración de comprimidos convencionales de captopril por la vía sublingual y oral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre una u otra vía, e independientemente de la vía de administración utilizada, hay una reducción satisfactoria de los valores de las cifras tensionales y de frecuencia cardiaca (Case *et al*, 1981).

En base a los resultados obtenidos, se puede señalar que el control ejercido por el Captopril en las urgencias hipertensivas es satisfactorio, además no se reportaron efectos adversos en los pacientes que participaron del estudio.

No hay duda de que es importante un buen control de los pacientes hipertensos, ya que la asociación de medidas higiénicas-dietéticas idóneas, un correcto tratamiento farmacológico y el seguimiento y control de factores de riesgo cardiovascular, diminuyen la incidencia y gravedad de las crisis hipertensivas y mejoran la calidad de vida del paciente (Rodríguez & Pérez, 1998).

6.2. Test y cinética de disolución

La validación analítica es uno de los elementos básicos en sistemas de calidad. El hecho de validar trata de disminuir o controlar, los factores que llevan a alteración de un dato generado, a través de la realización de un trabajo analítico, dentro de unos parámetros definidos. La validación de un método analítico, genera una mayor fiabilidad y aceptación de los datos generados, estando estas características en proporción con la calidad del proceso de obtención de los datos (Gomara *et al*, 2004). En el caso de éste trabajo la validación analítica de cuantificación de captopril, se llevó a cabo en base a la linealidad de de las curvas de calibración realizadas.

Los ensayos de disolución a los comprimidos de captopril se realizaron con adaptaciones al método descrito en la USP 27. Se utilizó el aparato 2 (paletas) de la USP, a pesar de no estar descrito en la monografía de la USP 27, debido a que en la práctica para analizar ésta forma farmacéutica, los requerimientos para utilizar el aparato 1 o el 2 son básicamente los mismos (FDA, 2005). A pesar de lo anterior, puede que existan pequeñas variaciones entre los valores de porcentaje de disolución entregados por uno u otro aparato.

En todos los comprimidos de captopril de los laboratorios estudiados, se encontró que a los 20 minutos había disuelto más del 85% de la cantidad declarada en el envase, por lo que las formas farmacéuticas de ambos laboratorios experimentan una adecuada disolución.

Debido a que en algunos casos los valores de porcentaje de disolución fueron superiores al 110%, se analizaron cada una de las etapas del test de disolución y se descartaron todos aquellos factores que pudieron haber elevado los resultados, tales como los relativos al ensayo en sí mismo, como el equipo de disolución, medio de disolución, etc., y a la preparación de las muestras para su lectura, por lo que se minimizó y/o excluyó errores de preparación, de lectura o bien de inestabilidad del principio activo (USP 27, 2004).

Debido a que se controló la gran mayoría de las variables descritas en la literatura, como causantes de provocar alteraciones en los valores del test de disolución, se puede señalar que bajo las condiciones experimentales de éste trabajo y a la metodología descrita utilizada, los comprimidos de Chemopharma, presentan valores más altos de porcentaje de disolución, respecto a la cantidad declarada en el envase, comparados con el laboratorio BMS en los mismos tiempos de muestreo.

Estos valores elevados se podrían explicar, debido a una mayor cantidad de principio activo presente en la forma farmacéutica y por ende cuantificada, por el hecho que al determinar el porcentaje de disolución, se está determinando en forma analítica la cantidad de captopril liberada al medio de disolución desde la forma farmacéutica.

En relación con los perfiles de disolución de los comprimidos de captopril de ambos laboratorios y en los dos medios de disolución utilizados, se aprecia que el porcentaje de disolución es superior a 85% a los 5 minutos de iniciada la cinética de disolución, por lo que los comprimidos de ambos laboratorios presentan una rápida desintegración y disolución.

En relación con los perfiles de disolución de los comprimidos de captopril de ambos laboratorios y para los dos medios de disolución empleados, considerando la cantidad de captopril disuelto a tiempo infinito, se observa que los valores obtenidos son muy similares en los diferentes tiempos de muestreo. Por ende los perfiles de disolución obtenidos, son prácticamente superponibles, en especial para el medio de disolución de ácido clorhídrico.

Durante la realización de los trabajos *in vitro* de captopril, se observó alteraciones en los valores cuantificados a pH 6,4 y superiores a 7,2. Lo cual está descrito en la literatura consultada, en donde se señala que a medida que se aumenta el pH de la solución por sobre pH 4,0 el captopril experimenta inestabilidad, debido a que se forman dímeros de captopril, los cuales pueden estar absorbiendo en longitudes de onda similares al captopril y produciendo interferencia (Escribano, 2004, Lye *et al*, 1997).

Debido a lo anterior, la elección del valor de pH de trabajo de 6,0 para el medio de buffer fosfato, se realizó según el rango de pH descrito en la literatura para la vía sublingual, el cual varía entre 5,8 a 7,5 y además, considerando que las alteraciones por inestabilidad a pesar de ser mínimas no fueran percibidas experimentalmente (Chetty *et al*, 2001).

Para el análisis de los perfiles de disolución, se recomiendan expresiones matemáticas como el factor de diferencia (f1) y similitud (f2) (FDA, 2005). El factor de diferencia f1, refleja la diferencia acumulativa, entre ambas curvas, en todos los puntos del tiempo y el factor de similitud f2, es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución, entre ambas curvas, y es una función recíproca, de la transformación de la raíz cuadrada media de la suma, de las distancias cuadradas, en todos los puntos de los perfiles de disolución (FDA, 2005).

En el supuesto de ocupar éstos factores, para señalar que las curvas son similares f1 debería ser cercano a 0 y f2 cercano a 100. En términos prácticos, se consideran valores de f1 menores a 15 y valores de f2 mayores que 50 (FDA, 2005).

En el caso de f2, al considerar valores sobre 85% de la cantidad disuelta, su magnitud aumenta y con ello el sesgo en su cálculo, por ello es necesario limitar el número de puntos de muestreo considerados y que no haya más del 85% de disolución (FDA, 2005).

En las cinéticas de disolución realizadas y en los perfiles de disolución obtenidos, se observa que los comprimidos de ambos laboratorios, presentan un porcentaje de disolución sobre un 85% antes de 15 minutos. Debido a lo anterior no se puede aplicar los factores f1 y f2, pues se aumentaría el sesgo en su cálculo.

En esos casos se recomienda realizar la cinética de disolución a tiempos inferiores (microcinética), es decir cada 1 o cada 5 minutos, a fin de poder utilizar algunas expresiones matemáticas, tales como los factores de similitud y diferencia para determinar de una mejor manera si los perfiles de disolución entre los comprimidos del producto de prueba y el de referencia, son o no similares (FDA, 2005). Sin embargo, considerando la rápida disolución de los comprimidos de ambos laboratorios estudiados, se estimó no necesaria su realización.

7. CONCLUSIONES.

Se reafirma la utilidad del Captopril, un representante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, tal como ha sido señalado por otros autores.

Las formas farmacéuticas analizadas presentan un comportamiento similar *in vitro*, en la cinética de disolución, por lo que no hay diferencias observables, entre los comprimidos de los laboratorios Chemopharma y BMS en base a los ensayos de disolución realizados.

La administración de comprimidos de captopril por la vía sublingual disminuye la presión arterial basal tanto sistólica como diastólica, 15 minutos más rápida comparada con la administración por vía oral en los pacientes con urgencia hipertensiva.

Pese a lo anterior, los perfiles de evolución de las variables estudiadas desde los 30 minutos en adelante, son similares entre ambas vías de administración y no hay diferencias estadísticamente significativas entre la administración de comprimidos de captopril de 25 mg por la vía sublingual y la oral luego de 30 minutos de iniciada la administración.

Ambas vías de administración utilizadas, permiten un manejo apropiado de la urgencia hipertensiva.

La decisión de usar comprimidos de captopril, administrado por la vía oral o sublingual, dependerá del criterio clínico del médico tratante, en el momento de la urgencia hipertensiva.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Al-Furaih T., McElnay J., Elborn J., Rusk R., Scott M., McMahon J., Nichols D. (1991) Sublingual Captopril a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*. 40(4): 393-398.

2. Angeli P. Chiesa M. Caregaro L. Merker C., Sacerdoti D., Rondana M, Gatta A. (1991) Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, single-blind clinical trial. *Arch Intern Med.* 151(4): 678-382.

3. Blumenfeld J., Laragh J. (2001) Management of hypertensive crises: The scientific basis for treatment decisions. *AJH.* 14(11): 1154-1167.

4. Bustamante S. (2005) Vías de Administración de Fármacos. Apuntes de Farmacología Molecular y Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

5. Case D., Atlas S., Sullivan P., Laragh J. (1981) Acute and chronic treatment of severe and malignant hypertension with the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. Circulation. 64(4): 765-771.

6. Castillo L., Urra J., García G., Ganoso R., Monsalve R., Calderara M., Pinto A., Rodríguez J. (1989). Captopril sublingual versus Nifedipino sublingual en crisis hipertensiva. *Rev Med del Sur*. 14(2): 48-50.

7. Calhoun D., Oparil S. (1990) Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med*. 323(17): 1177-1183.

8. Cárcamo, E. (1992) Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. En su: 19-121

9. Cherney D., Straus S. (2002) Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. *J Gen Intern Med*. 17: 937-945.

10. Chetty D., Chen L., Chien Y. (2001). Characterization of Captopril Sublingual Permeation: Determination of preferred Routes and Mechanisms. *J Pharm Sci*. 90(11):1868-1877.

11. Dali M., Moench P., Mathias N., Stetsko P., Heran C., Smith R. (2006) A rabbit model for sublingual drug delivery: Comparison with human pharmacokinetic studies of propanolol, verapamil and captopril. *J Pharm Sci*. 95(1): 37-44.

12. Dessi-Fulgheri P., Bandiera F., Rubattu S., Cocco F., Madeddu P., Oppes M., Tonolo G.C., Glorioso N., Rapelli A. (1987) Comparison of sublingual and oral captopril in hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 9(2-3):593-597.

13. Escribano M. (2004) Estabilidad de formulas magistrales de metadona y captopril. Tesis Dr. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. 123-236.

14. Fonseca S. (2004) Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva. Hipertensión arterial en la clínica. Universidad de Guadalajara. 1-18

15. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (2005) Guidance for Industry: Dissolution Testing of Inmediate Release Solid Oral Dosage Forms. 1-10.

16. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (2003) Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence. Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations. 1-26.

17. Gifford R. (1991) Management of hypertensive crises. *JAMA.* 266(6): 829-35.

18. Gokel Y., Satar S., Paydas S. (1999). A comparison of the effectiveness of sublingual losartan, sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive urgency. *Turkey Journal of Medical Sciences*. 29: 655-660.

19. Gomara F., Correr C., Sato M., Pontarolo R. (2004) Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificación de ácido kójico. *Ars Pharm*. 45(2): 145-153.

20. Grossman E., Ironi A., Messerli F. (1998) Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety*. 19(2): 99-122.

21. Grossmana E., Nadlera M., Sharabia J., Thalera M., Shachard A., Shamisa A. (2005) *AJH*. 18(9):1174-1177.

22. Hauner-Klevene J. (1985) Captopril in hypertensive crisis. *Lancet*. 2:732-733.

23. Hricik D., Browning P., Kopelman R, Goorno W., Madias N.E., Dzau V. (1983) Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.* 308(7): 373-376.

24. Janowski A., Skorek K., Krzysko K., Zarzycki P., Ochocka R., Lamparczyk H. (1995) Captopril: determination in blood and pharmacokinetics after single oral dose. *J Pharm Biomed Anal*. 4(5): 655-660.

25. The Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. (1997) The Sixth Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 157: 2413-46.

26. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 289 (19):2560-72.

27. Lennernas B., Hedner M., Holmberg M., Bredenberg C., Nystrom C., Lennernas H. (2004) Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol.* 59(2): 249-253.

28. Lye M., Yow K., Lim L., Chan S., Chan E., Ho P. (1997) Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm*. 54:2483-2487.

29. McAlister F., Straus S. (2001) Evidence based treatment of hypertension: Measurement of blood pressure and evidence based review. *BMJ*. 322: 908-911.

30. McElnay J., Al-Furaih T., Hughes C., Scout M., Nicholls D. (1996) A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 49(6):471-476.

31. Ministerio de Salud Chile (2005) Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago. Minsal. 1-33.

32. Nobre F. Chauchar F., Machado J., Veras G., Da Costa N. (2002) Evaluation of the medical care of patients with hypertension in a emergency department and in ambulatory hypertension unit. *Arq Bras Cardiol*. 78(2):159-61.

33. Nur A., Zhang J. (2000) Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview. *Int J Pharm*. 194: 139-146.

34. Opie L., Jennings A. (1985) Sublingual captopril versus nifedipine in hypertensive crises. *Lancet*. 2:555.

35. Pharmacopeia of the United States. The National Formulary. USP 27. (2004). The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland.

36. Pérez C., Duognac A., Álvarez M., Andresen M., Diaz O., Geni R., Prat G., Vásquez M. (1991) Captopril sublingual versus Nifedipina para el tratamiento de la crisis hipertensiva. *Rev Méd Chile.* 119:402-405.

37. Rodríguez J., Pérez P. (1998) Significación en la morbilidad y mortalidad de la hipertensión arterial. *Medicine*. 7(71): 3310-3314.

38. Smoger S., Sayed M. (1998) Simultaneous mucosal and small bowel angioedema due to captopril. *Southern Medical Journal,* 91(11):1060-3.

39. Sypniewski S., Bald E. (1996) Determination of Captopril and its disulphides in whole human blood and urine by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and precolumn derivatization. *J Chromatogr A.* 729:335-340.

40. Tschollar W., Belz G. (1985) Sublingual captopril in hypertensive crisis. *Lancet*. 2: 34.

41. Valdes S., Roessler. E. (2002). Recomendaciones para el manejo de las crisis hipertensivas: Documento de consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión Arterial. *Rev. Med. Chile*, 130: 322-333.

42. Varon J., Marik P. (2000) Clinical Review: The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest*. 118: 214-227.

43. Varon J., Marik P. (2003) Clinical Review: The management of hypertensive crises. *Critical Care*. 7(5): 374-384.

44. Vaughan C.J., Delanty N. (2000). Hypertensive emergencies. *Lancet*. 356:411-417.

45. Zhang H., Zhang J., Streisand J. (2002). Oral Mucosal Drug Delivery, *Clin Pharmacokinet*. 41(9): 661-680.

9. ANEXOS.

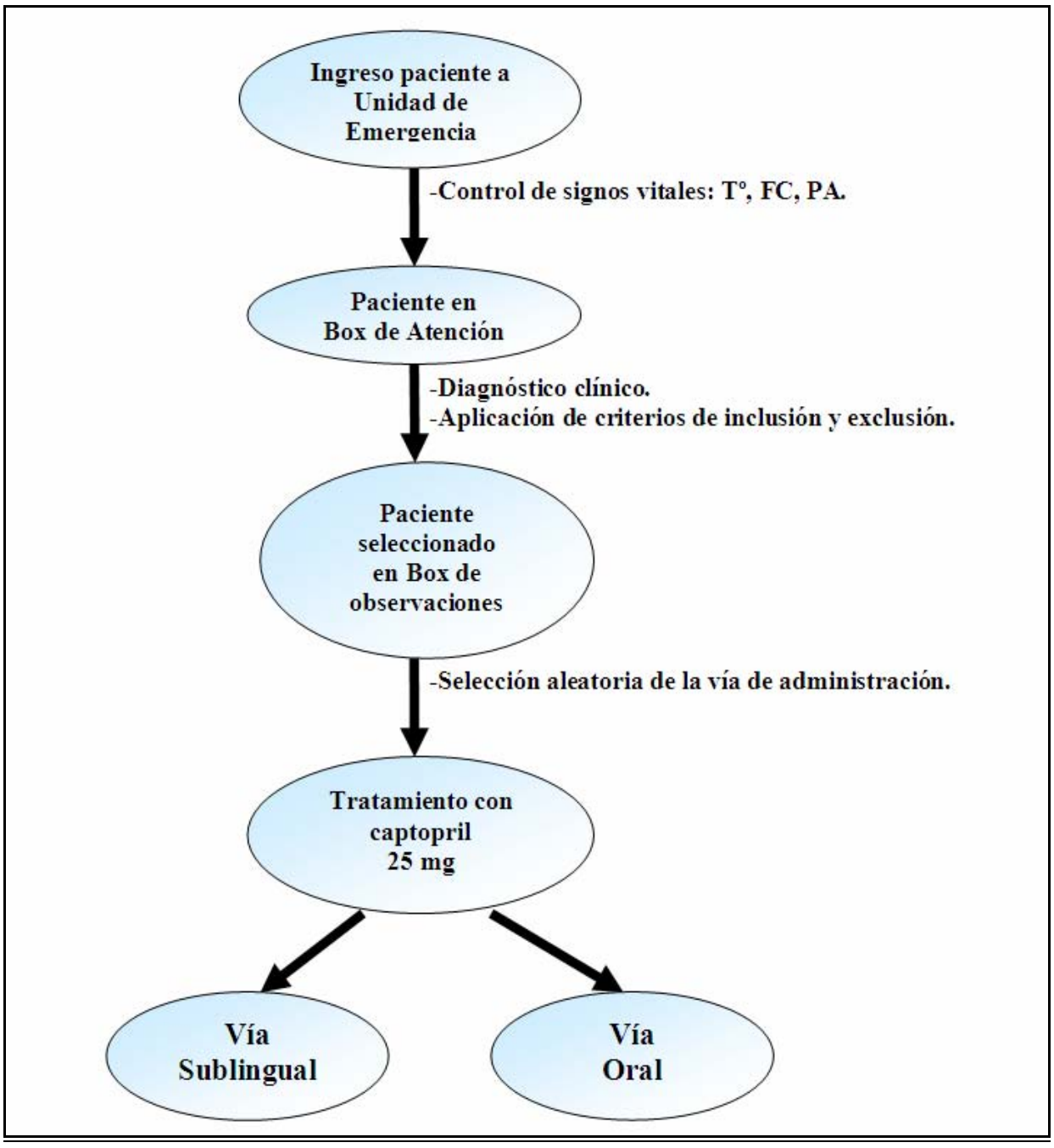
Anexo 1

Criterios de inclusión
-Diagnóstico de crisis hipertensiva, con clasificación de urgencia hipertensiva. **-Presión arterial diastólica mayor a 110 mm de Hg, asociada a síntomas tales como:** **cefalea** **mareos** **tinitus** **angina y/o disnea** **-Presión arterial diastólica mayor a 120 mm de Hg, con o sin síntomas acompañantes.** **-Presencia de riesgo clínico, debido al alza tensional.**

Anexo 2

Criterios de exclusión.
-Alergia o intolerancia a Captopril. **-Mujeres embarazas.** **-Pacientes cursando con emergencia hipertensiva tales como:** **infarto agudo del miocardio** **encefalopatía hipertensiva** **edema pulmonar agudo** **accidente vascular encefálico hemorrágico** **disección aórtica** **-Pacientes con insuficiencia renal conocida, estenosis renal bilateral** **-Administración previa de Nifedipino sublingual.**

Anexo 3.
Esquema de selección de pacientes para el estudio.



Anexo 4.
Formulario para la recolección de datos de los pacientes

Datos Paciente

Nombre			
Peso		Edad	
Ficha Clínica o Folio		Sexo	
N° Cama		RUT	
Fecha Ingreso			
Diagnóstico			
Alergia a Fármacos			

Terapia Farmacológica

Medicamento(s)	Dosis	Vía	C / Hrs

Administración de Captopril

	Vía Ocupada			
	Dosis	mg		
Hora	Tiempo (Minutos)	Presión Arterial		Pulso (latidos/min)
		Sistólica	Diastólica	
:	Al Ingreso			
:	0 (Basal)			
:	5			
:	10			
:	15			
:	30			
:	45			
:	60			
:	120			

Anexo 4. (Continuación)

Observaciones y Comentarios

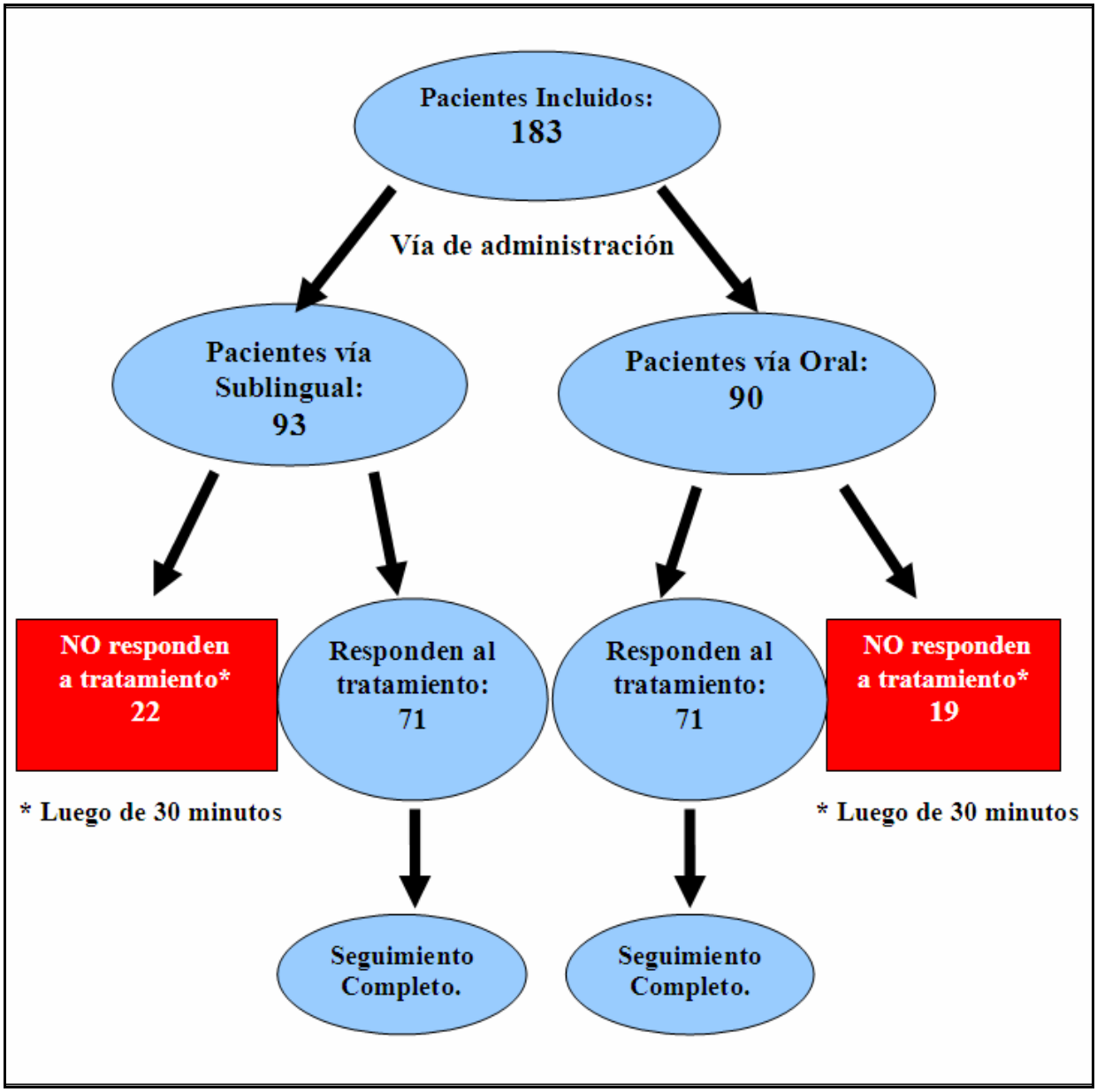
Antecedentes de Ingreso
Antecedentes Mórbidos

Javier Álvarez Solís
Alumno Interno de Química y Farmacia

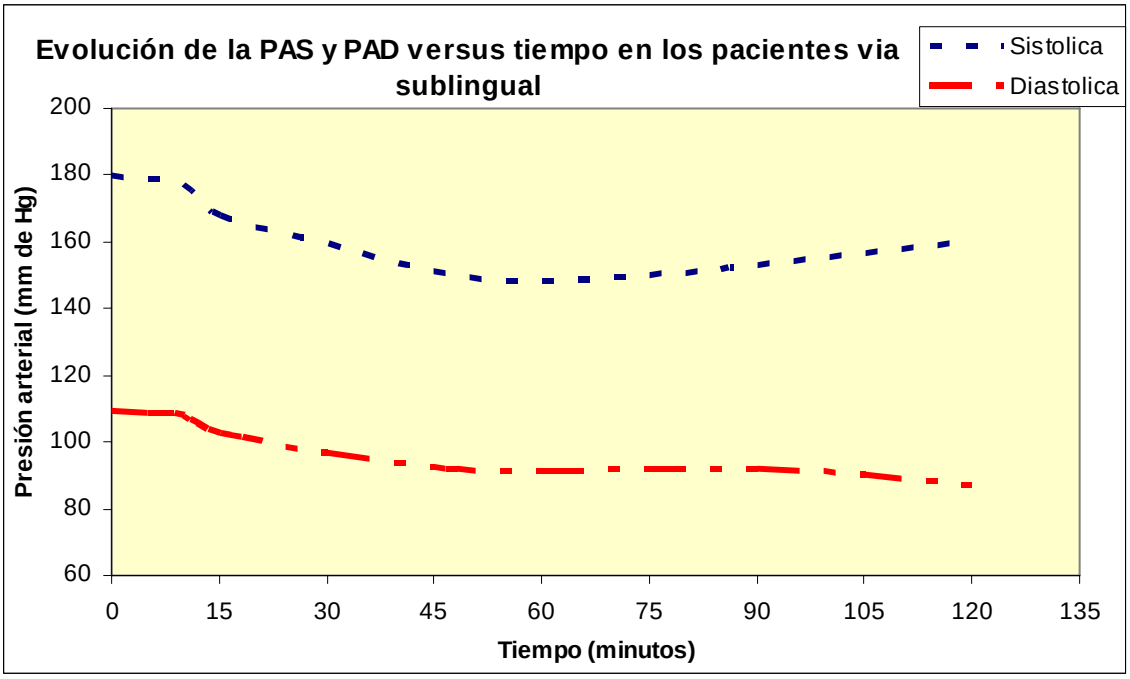
Anexo 5

Condiciones experimentales de los ensayos de disolución	
Aparato	**Aparato 2 USP (paletas)**
Velocidad de agitación	**50 r.p.m.**
Medio de disolución:	
Test de disolución	**HCl 0.01 N**
Cinética de disolución	**HCl 0.01 N y buffer fosfato 0.05M**
Volumen de medio	**900 mL**
Volumen alícuota	**10 mL**
Temperatura	**37,5 °C ± 0.5 °C**
Tiempo de toma alícuota:	
Test de disolución	**A los 20 minutos**
Cinética de disolución	**5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min.**
Método de cuantificación	**Espectrofotometría UV**

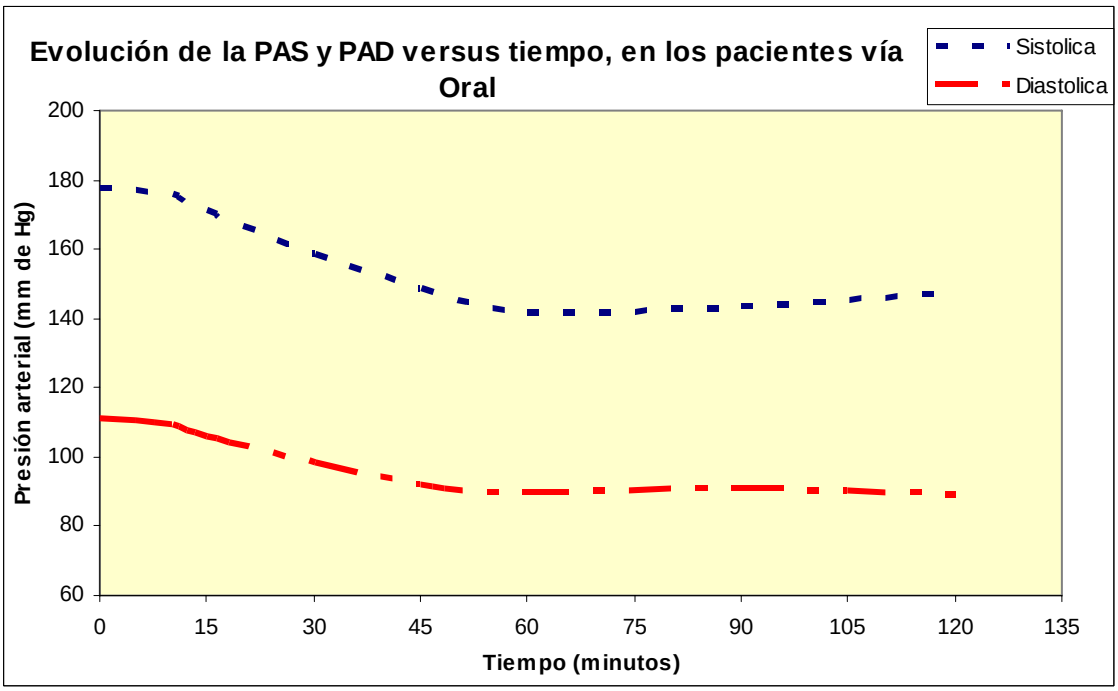
Anexo 6.
Evolución de la respuesta clínica al tratamiento.



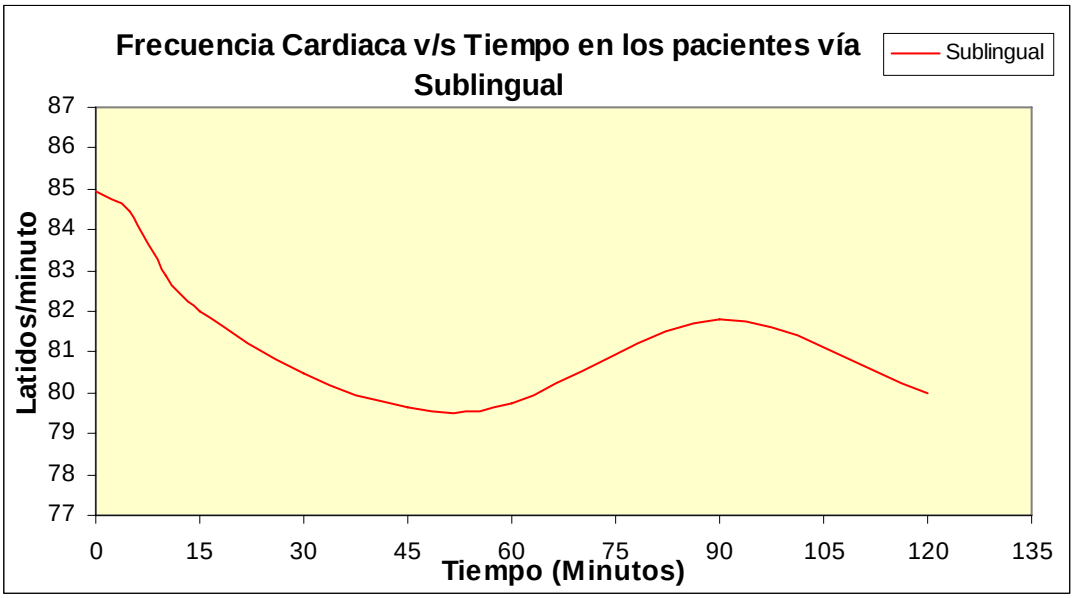
Anexo 7. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), versus tiempo, en los pacientes de la vía sublingual.



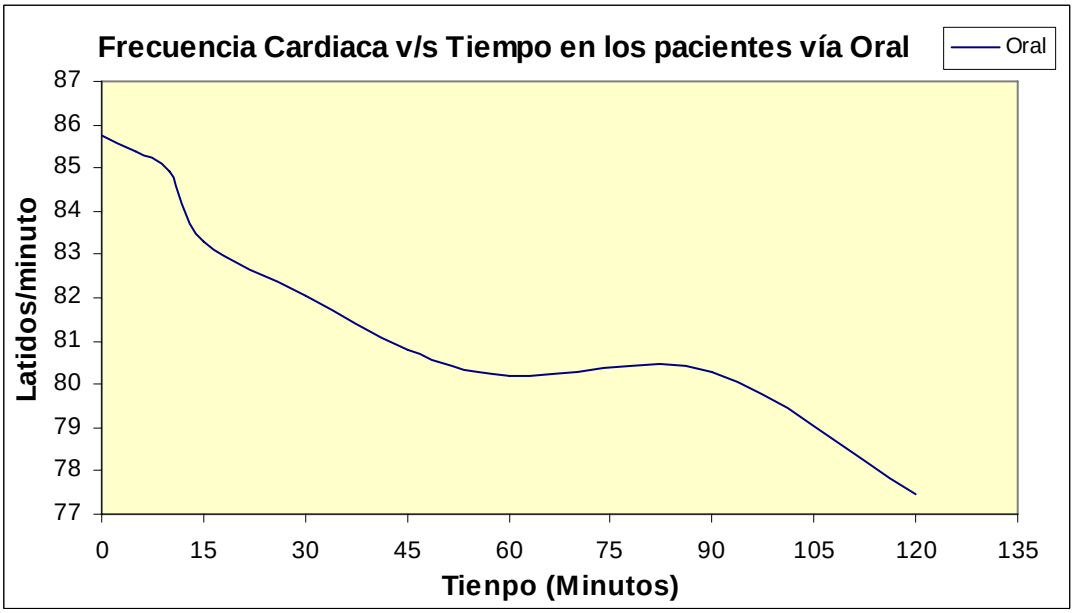
Anexo 8. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), versus tiempo, en los pacientes de la vía oral.



Anexo 9. Evolución de la media de frecuencia cardiaca (FC), versus tiempo, en los pacientes de la vía sublingual.



Anexo 10. Evolución de la frecuencia cardiaca (FC), versus tiempo, en los pacientes de la vía oral.



Anexo 11.

Magnitud del descenso de PAS, en mm de Hg, a lo largo del tiempo, respecto del valor basal de PAS, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Magnitud del descenso (mm de Hg) (media S.D.)	ORAL Magnitud del descenso (mm de Hg) (media S.D.)
5	1,1 ± 3,6	0,3 ± 2,9
10	2,3 ± 5,9	1,3 ± 5,1
15	11,6 ± 11,8	6,0 ± 10,7
30	20,1 ± 12,2	18,6 ± 15,2
45	28,4 ± 14,3	28,6 ± 17,3
60	31,9 ± 17,2	37,0 ± 18,6
90	30,9 ± 24,7	31,6 ± 21,8
120	40,0 ± 1,0	34,0 ± 14,6

Anexo 12.

Magnitud del descenso de PAD, en mm de Hg, a lo largo del tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Magnitud del descenso (mm de Hg) (media ± S.D.)	ORAL Magnitud del descenso (mm de Hg) (media ± S.D.)
5	0,3 ± 2,9	0,3 ± 1,7
10	1,2 ± 4,4	1,4 ± 5,2
15	6,6 ± 8,2	5,0 ± 7,8
30	12,4 ± 9,2	12,6 ± 8,6
45	16,7 ± 9,8	19,0 ± 9,9
60	18,8 ± 10,9	22,0 ± 9,4
90	16,4 ± 15,0	20,7 ± 11,0
120	26,7 ± 15,3	22,7 ± 11,0

Anexo 13.

Magnitud del descenso de FC, en latidos/minuto, a lo largo del tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Magnitud del descenso (media ± S.D)	ORAL (Latidos/Minuto) (media ± S.D)
5	0,5 ± 3,3	0,4 ± 2,4
10	2,1 ± 5,0	0,8 ± 3,1
15	2,9 ± 5,5	2,4 ± 4,6
30	4,5 ± 5,6	3,7 ± 5,5
45	5,3 ± 5,8	4,9 ± 5,5
60	5,5 ± 6,8	5,8 ± 6,3
90	5,2 ± 11,0	6,5 ± 5,4
120	5,0 ± 7,1	7,6 ± 5,6

Anexo 14.

Magnitud del descenso de PAM, en mm de Hg, a lo largo del tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Magnitud del descenso (mm de Hg) (media ± S.D.)	ORAL (media ± S.D.)
5	0,6 ± 2,8	0,3 ± 1,2
10	1,6 ± 4,1	1,4 ± 4,5
15	8,3 ± 7,9	5,3 ± 7,5
30	14,9 ± 7,9	14,6 ± 8,8
45	20,6 ± 8,5	22,2 ± 9,5
60	23,1 ± 9,8	26,9 ± 9,8
90	21,2 ± 12,1	24,3 ± 12,1
120	30,0 ± 14,1	26,5 ± 10,8

Anexo 15.

Porcentaje de descenso de la Presión Arterial Sistólica (PAS) en el tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)	ORAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)
5	0,6 ± 1,9	0,2 ± 1,5
10	1,2 ± 3,2	0,7 ± 2,7
15	6,6 ± 6,2	3,3 ± 5,9
30	11,2 ± 6,7	10,3 ± 8,2
45	15,7 ± 7,8	15,7 ± 8,9
60	17,6 ± 9,0	20,2 ± 9,5
90	16,3 ± 13,1	17,1 ± 10,3
120	20,0 ± 1,0	18,4 ± 6,8

Anexo 16.

Porcentaje de descenso de la Presión Arterial Diastólica (PAD) en el tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)	ORAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)
5	0,2 ± 2,4	0,2 ± 1,4
10	1,1 ± 3,8	1,2 ± 4,2
15	5,9 ± 7,2	4,2 ± 6,7
30	11,1 ± 8,2	11,2 ± 7,6
45	14,9 ± 8,3	16,9 ± 8,4
60	16,7 ± 9,3	19,5 ± 7,7
90	14,5 ± 13,2	18,0 ± 8,1
120	22,7 ± 11,1	19,8 ± 7,9

Anexo 17

Porcentaje de descenso de la Frecuencia Cardiaca (FC) en el tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)	ORAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)
5	0,6 ± 3,8	0,4 ± 3.1
10	2,3 ± 5,5	0,8 ± 3.5
15	3,3 ± 6,2	2,6 ± 4.5
30	5,1 ± 6,1	4,0 ± 5.0
45	6,0 ± 6,3	5,5 ± 5.2
60	6,2 ± 7,2	6,4 ± 5.8
90	5,3 ± 11,1	7,3 ± 5.6
120	5,6 ± 7,9	8,7 ± 5.8

Anexo 18

Porcentaje de descenso de la Presión Arterial Media (PAM) en el tiempo, luego de la administración de Captopril por la vía Sublingual y Oral.

Tiempo (minutos)	SUBLINGUAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)	ORAL Porcentaje de Descenso (%) (media ± S.D.)
5	0,4 ± 1,9	0,2 ± 0,8
10	1,2 ± 3,0	1,0 ± 3,1
15	6,3 ± 5,8	3,9 ± 5,5
30	11,3 ± 5,9	10,9 ± 6,4
45	15,5 ± 6,2	16,9 ± 6,7
60	17,3 ± 7,2	20,0 ± 6,7
90	15,9 ± 9,4	17,9 ± 7,8
120	20,3 ± 7,4	19,3 ± 6,6