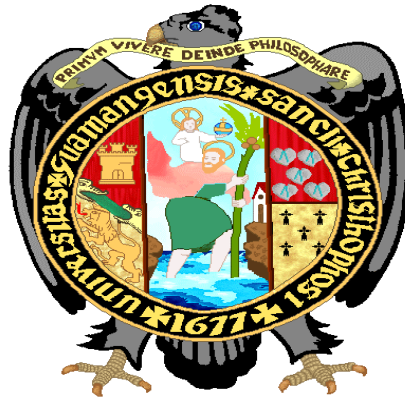


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida en
pacientes hipertensos que acuden al servicio de
cardiología del Hospital Regional Miguel Ángel Mariscal
Llerena. Ayacucho, 2018.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

Bach. POMACANCHARI ÑAUPA, Nilaluz

Ayacucho-Perú

2018

En primer lugar, a Dios por darme la vida, a mi madre Apolinaria por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad y a mis hermanas Katy y Lizbeth, por sus consejos, por su apoyo incondicional en todo momento y su paciencia.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de excelentes profesionales al servicio de la sociedad, por haberme educado en su seno y dado las herramientas necesarias para mi desempeño profesional.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por sus enseñanzas durante mi formación profesional.

Al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" por su valiosa colaboración e interés en el desarrollo de esta investigación.

A mis padres, familiares y amigos por su apoyo completo e incondicional en la ejecución y culminación del presente trabajo.

A Dios por su inmenso amor y por todas sus bendiciones.

ÍNDICE GENERAL

	PÁG.
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	01
II. MARCO TEÓRICO	03
2.1. Antecedentes	03
2.2. Hígado (generalidades)	07
2.2.1. Funciones del hígado	07
2.3. Enzimas	08
2.4. Fosfatasa alcalina	08
2.4.1. Localización y valores normales de la fosfatasa alcalina	09
2.4.2. Significancia clínica y elevación de la fosfatasa alcalina	10
2.4.3. Alteraciones de la fosfatasa alcalina por consumo de fármacos	10
2.5. Fosfatasa acida	11
2.5.1. Localización y valores normales de la fosfatasa acida	11
2.5.2. Significancia clínica y elevación de la fosfatasa acida	11
2.6. Hipertensión arterial (HTA)	12
2.6.1. Hipertensión arterial epidemiología	12
2.6.2. Clasificación de la hipertensión arterial	13
2.6.3. Tratamiento no farmacológico	13
2.6.4. Tratamiento farmacológico	14
2.6.5. Tratamiento farmacológico en el Perú	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Lugar de ejecución de la investigación	19
3.2. Población	19
3.3. Muestra	19
3.3.1. Determinación del tamaño de muestra	19
3.4. Criterio de inclusión	20
3.5. Criterio de exclusión	20
3.6. Diseño metodológico	20

3.6.1. Recolección y obtención de muestras biológicas	20
3.6.2. Cuantificación de la fosfatasa alcalina	21
3.6.3. Cuantificación de la fosfatasa acida	22
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES	45
VII. RECOMENDACIONES	47
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	57

ÍNDICE DE TABLAS

	PÁG.
TABLA 1. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según el número de medicamentos prescritos.	28
TABLA 2. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según el número de medicamentos prescritos.	29
TABLA 3. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según el tiempo de tratamiento farmacológico.	30
TABLA 4. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según el tiempo de tratamiento farmacológico.	31
TABLA 5. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según los IECAS prescritos.	32
TABLA 6. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según los IECAS prescritos.	33
TABLA 7. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según los ARA II prescritos.	34
TABLA 8. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según los ARA II prescritos.	35
TABLA 9. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según los Bloqueadores de los canales de calcio prescritos.	36
TABLA 10. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según los Bloqueadores de los canales de calcio prescritos.	37
TABLA 11. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina normales y elevados según los Diuréticos prescritos.	38
TABLA 12. Distribución de niveles de fosfatasa acida normales y elevados según los Diuréticos prescritos	39

ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁG.
FIGURA 1. Porcentaje de personas con niveles de fosfatasa alcalina-acida, normales y elevados.	26
FIGURA 2. Porcentaje de personas según el tratamiento farmacológico que reciben.	27

ÍNDICE DE ANEXOS

	PÁG.
ANEXO 1. Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en detección, evaluación, y tratamiento de la HTA.	58
ANEXO 2. Clasificación de la HTA Clasificación según los criterios de la OMS	59
ANEXO 3. Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción.	60
ANEXO 4. Ficha de registros para la selección del paciente	61
ANEXO 5. Información para el paciente	62
ANEXO 6. Consentimiento informado	63
ANEXO 7. Captación del paciente con hipertensión arterial en el área de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena, Ayacucho 2018	64
ANEXO 8. Recolección y obtención de la muestra biológica en el laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena", Ayacucho 2018	65
ANEXO 9. Centrifugación de la muestra biológica en el laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, Ayacucho 2018.	66
ANEXO 10. Reactivos utilizados para la determinación de fosfatasa alcalina y sus respectivas coloraciones.	67
ANEXO 11. Reactivos utilizados para la determinación de fosfatasa acida y sus respectivas coloraciones.	68
ANEXO 12. Equipos utilizados para la determinación de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida.	69
ANEXO 13. Matriz de consistencia	70

Resumen

Las fosfatasa son una de las que dan valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático. El objetivo del trabajo fue evaluar los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial que acudieron al servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho durante los meses de julio a setiembre de 2018, mediante un estudio transversal. El 84.2% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina (FAL) y el 15.8 % presentaron niveles normales. El 48,4 % de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de fosfatasa acida (FAC) y el 51,6 % niveles séricos normales. Se encontró que del total del tratamiento farmacológico se mostró que el losartan/nifedipino, captopril/nifedipino y el captopril son los medicamentos más frecuentes utilizados en el tratamiento de dichos pacientes con un 6.3 % respectivamente. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL, con el número de medicamentos que recibe el paciente hipertenso. Pero al confrontar los niveles de FAC con el número de medicamentos no se halló una relación estadísticamente significativa. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL y FAC, con el tiempo de tratamiento prescrito que recibe el paciente hipertenso, ($p=0,0008$ y $p=0,010$ respectivamente). Al confrontar los niveles de FAL y FAC, con los IECAS, ARA II y los diuréticos que recibe el paciente hipertenso muestra que en ambos casos no se halla significancia estadística. Se encontró una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL con los Bloqueadores de los canales de calcio que recibe el paciente hipertenso ($p=0,002$), Pero al confrontar los niveles de FAC con los Bloqueadores de los canales de calcio ($p=0,900$), no se halló relación estadísticamente significativa. En consecuencia, está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a presentar alteraciones hepáticas.

Palabras clave: hígado, hipertensión arterial, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida.

I. INTRODUCCIÓN

En las enfermedades cardiacas se usan números medicamentos pertenecientes a diversos grupos terapéuticos. Dado que el hígado es el órgano encargado de neutralizar y eliminar la mayor parte de ellos, existe un temor lógico a emplearlos en enfermos que tienen, además, una alteración hepática.¹ El hígado es la víscera más grande del cuerpo humano y ocupa un lugar central de su anatomía. Sus funciones son múltiples y diversas; es el órgano clave en el metabolismo y la eliminación de la mayor parte de los medicamentos y de los tóxicos.² Los análisis que constituyen las pruebas de la función hepática son una de las formas más frecuentes de estudiar el hígado y las eventuales enfermedades que lo afectan. Entre estas, las fosfatasa alcalinas y las fosfatasa acidas, son las que dan valor pronóstico y clínico de que existe un daño en el tejido hepático.³

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima perteneciente a una superfamilia de metaloenzimas, su función es dividir a los grupos fosfato terminales de los ésteres de fosfato orgánico que se encuentran en la membrana plasmática de las células.⁴ Esta enzima actúa en las interfaces membranosas, y funciona mejor en pH alcalino. Se une a las membranas celulares mediante uniones de glucosilfosfatidilinositol. Estas uniones son destruidas mediante fosfolipasas endógenas antes de que las enzimas solubles puedan distribuirse en la circulación sistémica.⁵ Su nombre sistemático es fosfohidrolasa Ortofosfórico monoéster, es una enzima ampliamente distribuida que hidroliza el enlace éster fosfórico entre un grupo fosfato y un radical orgánico a pH básico liberando fosfato inorgánico.⁶ Está presente en riñón, hígado, intestino y hueso. La medida de niveles anormales de fosfatasa alcalina en el suero indica la existencia de enfermedades óseas degenerativas o bien daños hepáticos.⁷

En cambio, la fosfatasa ácida comprende un conjunto de enzimas ampliamente repartidas en el organismo (eritrocitos, suero, plaquetas, leucocitos, bazo, hígado, osteoclastos y en epitelios glandulares de próstata, mama, estómago y colon) que pertenecen a las fosfatasas, un tipo de enzima usado para liberar grupos fosfato adheridos a otras moléculas. Se almacena en los lisosomas y funciona cuando estos se unen a las endosomas, los cuales tienen un pH ácido.⁸

En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico de atención primaria, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.⁹ La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad.¹⁰ Por lo expuesto está claro que los pacientes hipertensos están susceptibles a estas alteraciones hepáticas debido a que entre el 19% y el 47% de los pacientes requieren dos o más medicamentos para poder controlar las cifras de presión arterial.¹¹ Por ejemplo, algunos antagonistas de los canales del calcio requieren ajuste de dosis, especialmente el verapamilo, está contraindicada en enfermos con daño hepático grave.¹² Es el caso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II), que se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, se requiere una reducción de la dosis máxima en insuficiencia hepática leve. Por ello no se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave ni en ascitis.¹³

En este sentido el objetivo general del presente trabajo es evaluar los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial; para lo cual se plantea los siguientes objetivos específicos: a) Determinar la relación que existe entre los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida con el tratamiento farmacológico prescrito al paciente hipertenso, b) Determinarla frecuencia del número de medicamentos prescritos, c) determinar el tiempo de tratamiento con antihipertensivos y d) determinar la frecuencia de medicamentos antihipertensivos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Según los autores Martínez A, Sierra JM, Robles Y, Larumbe Y. Se realizó un estudio reciente en una paciente de 60 años sin antecedentes familiares de interés y personales de hipertensión arterial esencial con hipertrofia ventricular izquierda, obesidad y cefalea tensional; el tratamiento consistía en dieta de 1.500 calorías e hidroclorotiazida, 50 mg/24 h, que fue posteriormente sustituida por nifedipino, 20 mg/12 h. La analítica urgente reveló unas cifras de glutamato-piruvato transaminasa (GOT), 880 U/l; glutamato-piruvato transaminasa (GPT), 1.180 U/l; gamma GT, 578 U/l; fosfatasas alcalinas (FAL), 146,8 U/l; bilirrubina total, 13,1 mg/dl; bilirrubina directa, 8,9 mg/dl, y glucemia, 140 mg/dl. La paciente presenta colestasis de origen medicamentoso atribuible al captopril. La clínica y la analítica en nuestro caso sugirieron una toxicidad aguda mixta con lesión hepatocelular y colestásica con elevaciones importantes tanto de las concentraciones séricas de transaminasas como de fosfatasas alcalinas.¹⁴

Según los autores Muela Molinero A, Linares Torres P, Domínguez Carbajo A, Olcoz Goñi J. En otro estudio se realizó un caso de hepatitis colestásica secundario a la ingesta de enalapril, recientemente observado en un Varón de 73 años con antecedentes de HTA. El hemograma resultó normal salvo por una VSG de 42 mm/h. Los datos bioquímicos fueron: GOT 87 u/ml; GPT 87 u/ml; FAL 853 u/ml; GGT 478 u/ml; bilirrubina total 10,8 mlgrs/100; bilirrubina directa 8,52 mlg/100. En el caso que hemos presentado se establece el diagnóstico de hepatotoxicidad por enalapril al descartar cualquier otra causa de afectación hepática y observar mejoría con la suspensión del tratamiento.¹⁵

El autor Galero Laurente Carlos realizó un estudio en los Centros de Salud pertenecientes al Distrito Latacunga-Zona 3 Salud y en el Laboratorio Clínico Acosen, cuyo objetivo principal fue la determinación del perfil hepático y relacionarla con el daño hepático en pacientes con tratamiento antihipertensivo (IECAS). Se realizó las pruebas de función hepática a los 30 pacientes con tratamiento antihipertensivo (IECA), obteniendo resultados cuantitativos, los cuales nos revelaron que la mayoría de la población en los exámenes de función hepática presentaron niveles elevados, sin embargo, hubieron 8 pacientes (26.7%) con TGO, 6 pacientes (20.0%) con TGP, 9 pacientes (30.0%) con fosfatasa alcalina y 7 pacientes (23.3%) con fosfatasa ácida. Se llegó a la conclusión que existe elevado daño hepático en los pacientes con tratamiento antihipertensivo (IECA) debido a que del 100 % de los pacientes la mayoría de la población presentó pruebas de función hepática con valores elevados.¹⁶

Según los autores Pérez R, Peláez R, Basulto M, Sosa J y López F. se realizó un estudio a un Paciente de 45 años, con antecedentes de HTA hace ocho años, para lo cual lleva tratamiento con Nifedipino 30mg diarios e Hidroclorotiazida 25mg al día, le retiramos la terapéutica que llevaba y le aplicamos Captopril 25mg cada ocho horas. Estudio de laboratorio indican: creatinina 0,7 mg/dl, urea 54 mg/dl, ácido úrico 7,10 mg/dl, GGT 91 mg/dl, GPT 143 mg/dl, GOT 95 mg/dl y la fosfatasa alcalina (FAL) 138 mg/dl. El paciente mejoró pero no completamente ; debido a que presenta colestasis, se suspendió el Captopril y se indicó Verapamilo 80mg tres veces al día con Hidroclorotiazida 25mg en el desayuno. A los cinco días la paciente se sintió bien, los exámenes practicados todos fueron normales. Fue atendida por consulta externa, se le practicaron estudios periódicos, todos normales.¹⁷

El autor Agustín Contreras hace referencia que la HTA es una enfermedad muy frecuente en la población, en un estudio realizado en nuestro país la prevalencia estimada de HTA es de 23,7% (varones 13,4% y mujeres 10,3%); no obstante más de la mitad de la población no sabe que es hipertenso y, de quienes reciben tratamiento, solo 45,1% está compensado; la gran mayoría recibe tratamiento con los inhibidores específicos de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA); es de suponer por ello, que una gran masa de hipertensos no están detectados, muchos no tratados y similar cuantía no controlados.¹⁸

Los autores Vásquez Juan y Alvarado Narciso, realizaron un proyecto de investigación con el objetivo de determinar el perfil hepático y su relación con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia antihipertensivo (IECA) que asisten al Hospital General Docente Ambato (H.P.D.A), se les realizó las diferentes pruebas hepáticas y los resultados obtenidos en las diferentes pruebas nos dieron alteraciones en el perfil. También se realizó la comprobación de la hipótesis por medio de la prueba estadística con el coeficiente de variación que permitió medir el nivel de sensibilidad de las pruebas realizadas, tenemos que 52 pacientes tienen un 74,30% de TGP alterado, 51 pacientes tienen un 72,80% de TGO alterado, 50 pacientes tienen un 71,50% de BD (bilirrubina directa) alterada, 44 pacientes tienen un 62,80% de FA alterado y 42 pacientes tienen un 60% de BT (bilirrubina total) Alterada. Según los resultados obtenidos en los diferentes exámenes realizados a los pacientes hipertensos en cuanto al tratamiento que están recibiendo podemos deducir que estos fármacos si causan hepatotoxicidad el Captopril (77,20%), y enalapril (18,60%), y Lisinopril (4,20%).¹⁹

Según los autores Peláez R, Basulto M, Sosa J y López F, se realizó un estudio a un paciente hipertenso, de 50 años de edad, con este antecedente desde hace 20 años aproximadamente, el cual ha llevado diferentes tratamientos, el último con Nifedipina 10 mg tres veces al día, Atenolol 100 mg diarios y Clortalidona 25 mg en días alternos. El paciente refiere que la hipertensión no mejora, por lo que acudió a nuestra consulta, se le indicó Captopril (25–150 mg) diarios. A las dos semanas el paciente presentó cifras tensionales normales, pero gran debilidad, sudoración y palpitaciones. Se ingresó con sospecha de una hepatopatía grave. Los exámenes de hemoquímica, enzimas e iones normales, pruebas hepáticas (AST 129 UI/l; ALT 82 UI/l; LDH 625 UI/l; GGT 6.750 UI/l y fosfatasa alcalina 173 UI/l) elevadas. En la evolución clínica: Se retiró el Captopril (50 mg cada ocho horas) y utilizamos el Diovan 80 mg (Losartan) cápsula cada ocho horas, al tercer día el paciente se sintió bien, se emitió el ingreso hospitalario y se siguió por consulta externa, con estudios mensuales de laboratorio, sin alteraciones y cifras tensionales normales. Continuó con Diovan 80 mg, tres veces al día.²⁰

2.2. Hígado (generalidades)

El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo. Es de color marrón rojizo, pesa tres libras aproximadamente en los varones adultos y tiene el tamaño de una pelota de fútbol americano. Está situado bajo las costillas en la parte superior derecha del abdomen. El hígado tiene la particular capacidad de regenerar su propio tejido: puede perder hasta las tres cuartas partes del mismo y volver a su estado original e incluso ampliar su tamaño original en unas pocas semanas. Esto permite que las personas que necesitan trasplantes puedan recibir una parte del hígado de un donante vivo. Eso se conoce como donación de hígado.²¹

El hígado se divide en cuatro lóbulos, los cuales a su vez están compuestos por otros múltiples lóbulos que contienen los hepatocitos, o células hepáticas activas. El hígado cuenta con un extenso suministro sanguíneo. Recibe sangre rica en oxígeno a través de la arteria hepática. La vena portal le suministra sangre que transporta nutrientes, toxinas y otras sustancias absorbidas desde los intestinos. El hígado filtra esta sangre y después la envía al corazón mediante la vena hepática.²²

2.2.1. Funciones del hígado

El hígado se encarga de cerca de 500 funciones orgánicas. Juega un papel en la digestión, en el metabolismo del azúcar y las grasas, e incluso en el sistema inmunitario.²²

Procesa prácticamente todo lo que comemos, respiramos o absorbemos a través de la piel. Alrededor del 90% de los nutrientes del organismo procedentes de los intestinos pasan por el hígado. El hígado convierte los alimentos en energía, almacena nutrientes y produce proteínas sanguíneas. Además, actúa como filtro para eliminar sustancias nocivas de la sangre. En los fetos en formación, los hematíes se producen en el hígado.²³

Así pues, el hígado es el gran laboratorio central del organismo; sin sus funciones de síntesis y depuración, la vida terminaría en pocas horas, como demuestran de forma dramática los casos de hepatitis viral fulminante o de intoxicación suicida por paracetamol. Afortunadamente el hígado posee una gran reserva funcional, tiene una

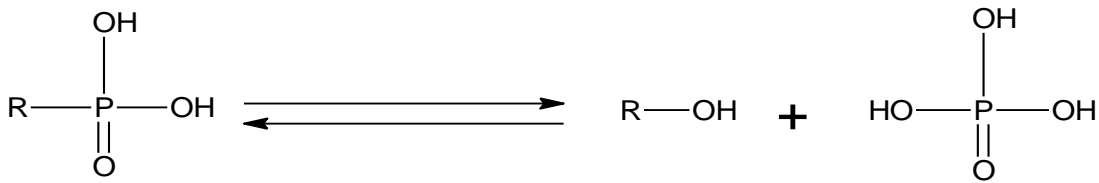
notable capacidad de regenerarse y resiste impávido agresiones que para otros órganos serían demoledoras. A cambio, su posición central en el organismo, tanto anatómica como fisiológica, lo expone a las consecuencias de enfermedades que inicialmente no le afectan, entre las que destacan, de forma significativa, las cardiovasculares.²²

2.3. Enzimas

Las enzimas son proteínas que tienen la propiedad de acelerar las reacciones químicas sin modificar la constante de equilibrio del sistema, siendo una de sus características más importantes y notables catalizar reacciones de muy diferente naturaleza en los seres vivos, a una determinada velocidad, en un medio cuya composición, temperatura, fuerza iónica constante dieléctrica, son prácticamente constantes.²⁴ Los procesos metabólicos que ocurren en una célula son catalizados por enzimas. Las enzimas, debido a que se encuentran en pequeñas cantidades en los líquidos corporales, no pueden cuantificarse, por lo que con frecuencia se mide su actividad. La actividad enzimática se mantiene a concentraciones relativamente constantes por un equilibrio entre la síntesis de la enzima y su degradación. Una pequeña reacción de alguna de las enzimas pasa sin interrupción a través de las membranas celular y pueden comprobarse su actividad en los líquidos corporales (suero); las actividades de estas enzimas varían en límites estrechos, incluso en los individuos sanos.²⁵ En muchas enfermedades aumenta la transferencia enzimática desde las células del órgano debido a una mayor permeabilidad de la membrana celular o a la descomposición más o menos completa de la estructura de la célula, por lo que las concentraciones elevadas de la actividad enzimática en suero, saliva, líquido cefalorraquídeo y orina, no solo son indicativas de trastorno, sino que constituyen, además una ayuda muy valiosa para el diagnóstico diferencial, el pronóstico y la valoración de la eficacia de la terapéutica utilizada.²⁶

2.4. Fosfatasa alcalina

Las fosfatasas alcalinas son un grupo de enzimas similares, que catalizan la liberación de ácido fosfórico de algunos ésteres monofosfóricos a un pH elevado. Son por tanto fosfotransferasas ortofosfóricas.²⁷



Son proteínas de membrana cuya estructura es la de una glicoproteína. La parte glucídica está formada por cadenas de oligosacáridos que llevan generalmente en el extremo más alejado de la proteína ácido siálico ²⁸

La fosfatasa alcalina cataliza la hidrólisis del p-nitrofenolfosfato con la formación de un compuesto p-nitrofenol y fosfato, actuando como aceptor del grupo fosfato.

La reacción se controla cinéticamente a 405 nm a partir de la velocidad de formación del p-nitrofenol, que es proporcional a la actividad de la fosfatasa alcalina presente en la muestra.²⁸



2.4.1. Localización y valores normales de fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina que se encuentra en el suero procede normalmente del hígado, del tejido óseo y durante el embarazo, de la placenta. La medición de fosfatasas alcalinas en suero puede realizarse con diversos métodos y su resultado debiera ser expresado en una unidad estandarizada: Unidades internacionales por litro (IU/L).²⁹

Las distintas formas de fosfatasas alcalinas (isoenzimas) pueden distinguirse mediante electroforesis, sin embargo, el método comúnmente utilizado en los laboratorios clínicos no es capaz de distinguir bien entre la isoenzima de origen hepático de la isoenzima de origen óseo, por lo que su utilidad práctica es limitada.³⁰

	Hombres	Mujeres
FAL	53-128 U/L	42-141 U/L

2.4.2. Significancia clínica y elevación de la fosfatasa alcalina

Los niveles de fosfatasa alcalina elevados podrían ser signo de daño en el hígado o algún tipo de enfermedad de los huesos.³⁰ El daño en el hígado crea un tipo de FA diferente al de una enfermedad en los huesos. Los niveles de fosfatasa alcalina elevados en el hígado pueden ser signo de:

- Cirrosis
- Hepatitis
- Colestasis intrahepática
- Una obstrucción en las vías biliares
- Hepatotoxicidad por medicamentos
- Mononucleosis, que a veces puede causar hinchazón en el hígado
- Enfermedad de Paget

Hay varios análisis de sangre para examinar el funcionamiento del hígado, por ejemplo, de bilirrubina y pruebas de aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT). Si estos resultados son normales y sus niveles de fosfatasa alcalina (FAL) están elevados, el problema tal vez no está en el hígado y la causa podría ser un problema como la enfermedad de Paget, que hace que los huesos se vuelvan anormalmente grandes, débiles y propensos a fracturas.

Los niveles moderadamente elevados de fosfatasa alcalina pueden indicar problemas como linfoma de Hodgkin, insuficiencia cardíaca o una infección bacteriana.²⁷

2.4.3. Alteraciones de fosfatasa alcalina por consumo de fármacos

La fosfatasa alcalina es una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos del cuerpo pero que predomina en el hígado, así como las vías biliares y el tejido óseo. Así mismo, se encuentra distribuida en varias formas, aquellas llamadas isoenzimas originarias del hígado y el hueso. Todas estas pueden cuantificarse por separado si así se requiere a través de una prueba sanguínea.³¹

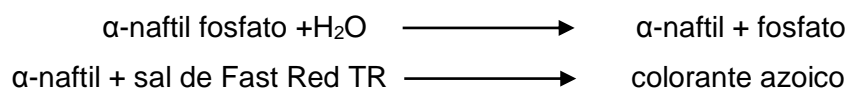
Los valores normales se describen en un rango de 32 a 141 UI/L. cuando estos niveles superan el límite mayor de lo normal, se puede sospechar de la presencia de distintas enfermedades, pues varias son las causas que llegan a elevarla.

Muchos de los medicamentos que se indican frecuentemente, incluso para enfermedades del día a día, tienen la característica de ir elevando la enzima fosfatasa alcalina visible a través de una prueba de sangre.

Dentro de los fármacos que comúnmente tienen este efecto como parte de su acción medicamentosa se encuentran: Antiácidos como la ranitidina, Antiepilépticos, anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), Antibióticos macrólidos (eritromicina) y Antihipertensivos como los bloqueadores de canales de calcio (verapamilo).³²

2.5. Fosfatasa acida

La fosfatasa ácida son enzimas que hidrolizan esteres fosfóricos en medio ácido, La fosfatasa ácida (ACP EC 3.1.3.2.) tiene el nombre sistemático de fosfohidrolasas de éster fosfórico, es una enzima que cataliza la hidrolisis del α -naftil fosfato a pH 5,2 con liberación de fosfato y α -naftol. El naftol reacciona a su vez con un diazorreactivo presente en el sistema (Fast Red TR) produciendo un pigmento amarillo, de modo que el aumento de la absorbancia, leído a 405 nm, es proporcional a la actividad de fosfatasa ácida total (ACP) de la muestra.³³



2.5.1. Localización y valores normales de fosfatasa acida

La fosfatasa ácida es una enzima que se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente altas en próstata, estómago, hígado, músculo, bazo, eritrocitos, suero y plaquetas, es un tipo de enzima usado para liberar grupos fosfato adheridos a otras moléculas. Se almacena en los lisosomas y funciona cuando estos se unen a las endosomas, los cuales tienen un pH ácido. De ahí que su actividad sea óptima en pH ácidos.⁸

	Hombres	Mujeres
FAC	Hasta 5,4 U/L	Hasta 4,2 U/L

2.5.2. Significancia clínica y elevación de la fosfatasa acida

Se encuentran actividades elevadas de Fosfatasa ácida total (FAC) en algunas enfermedades hematológicas (leucemia mielocítica, trombocitopenia idiopática) y óseas (enfermedad de Paget, carcinoma óseo), así como en algunos tipos de cáncer, enfermedades hepáticas (hepatitis, ictericia obstructiva, etc.)³³

2.6. Hipertensión arterial (HTA)

La presión sanguínea es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos cuando es impulsada por el corazón. El mantenimiento de la presión arterial normal se debe a un sistema de control complejo y multifactorial, que involucra en forma integrada, al sistema nervioso central y periférico autónomo, al corazón, al riñón, a la glándula suprarrenal y al propio vaso sanguíneo entre otros de tal manera que las anomalías de la presión arterial ocurren por una alteración funcional de la integración de múltiples vías.³⁴

La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial (PA) por encima de los límites normales. Sin embargo, ya que el diagnóstico de un individuo como hipertenso se basa en clasificaciones que determinan los límites entre normalidad y enfermedad de manera arbitraria, es imprescindible la evaluación individualizada en función del perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente; sólo entonces será adecuado establecer la estrategia de control y tratamiento. Tanto el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNCVII) de 2003 como el Informe de la OMS del mismo año consideran como límites de la normalidad una PA Sistólica (PAS) de 140 mmHg ó superior y/o una PA diastólica (PAD) de 90 mmHg ó superior, en personas no tratadas con fármacos antihipertensivos.³⁵

2.6.1. Hipertensión arterial epidemiológica

La Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo modificable de mayor prevalencia en el mundo y es una causa común de visita a los consultorios médicos. En nuestro medio la Sociedad Peruana de Cardiología (2005), revela la prevalencia de 27,3% en la costa, 22,1% en la sierra alta y 22,7% en la selva (14).¹² Es importante tener presente que cuando la HTA es diagnosticada entre los 30 a 50 años la presentación más común es el aumento de la presión arterial diastólica con una presión arterial sistólica normal o un aumento de ambas presiones. Después de los 60 años, se presenta con mayor frecuencia la hipertensión sistólica aislada (presiones >140/90 mmHg).

Antes de los 50 años, la prevalencia de la hipertensión es menor en mujeres que en varones, después de la menopausia la prevalencia de hipertensión incrementa rápidamente en mujeres. ¹⁸

2.6.2. Clasificación de la hipertensión arterial

De acuerdo a informes por parte del Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA, agrupó en 1993 la HTA en cuatro niveles o categorías tomando en consideración tanto la PAD como la PAS (Anexo 1). Mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue tres categorías: ligera, moderada y severa, (Anexo 2). ³⁶

Desde el punto de vista etiopatogénico también se puede clasificar la HTA en dos grandes grupos: una hipertensión esencial, que engloba el 90-95% de todos los pacientes, y en la que no se llega a encontrar una causa, y otra denominada HTA secundaria, que representa el 5-10% y en la que si podemos determinarla; a menor edad, mayor probabilidad de que la HTA sea secundaria. ³⁷

2.6.3. Tratamiento no farmacológico

Todos los pacientes deben ser debidamente estimulados y convencidos de la importancia de esta forma terapéutica por cuanto es la principal medida a emprender en todo caso y en la mayoría, la terapia más apropiada. Es importante el conocimiento y convencimiento del personal de salud sobre tal proceder. Se aplican las mismas medidas que se recomiendan en la prevención primaria de la Hipertensión Arterial. ³⁸ Se considera que todos los hipertensos son tributarios de modificaciones en el estilo de vida. Se debe comenzar con este tratamiento como monoterapia en los estadios I en pacientes del grupo A (Por espacio de hasta un año) y del grupo B (por espacio de 6 meses). Se debe establecer vigilancia y un monitoreo adecuado, se le toma la presión arterial, se interroga y se examina. La presión arterial debe medirse la mayor cantidad de veces posibles. Al final del período de observación se suman todas las presiones y se saca el promedio, si el resultado es normal (menor de 140/90 mm Hg), se mantiene el tratamiento no farmacológico. ³⁹ Estas incluyen:

- Moderar el consumo de sal en la dieta, especialmente en ancianos y diabéticos

- realizar actividad física
- Mantener un índice de masa corporal adecuado.
- Control del estrés
- Limitar la ingesta de alcohol
- Mantener ingesta adecuada de potasio y calcio
- Alto consumo de fruta y verduras frescas, de alto contenido en potasio.
- Suprimir el tabaco.

2.6.4. Tratamiento farmacológico

El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente demostrado a través de múltiples ensayos clínicos con asignación aleatoria frente a placebo, recogidos en distintos meta análisis.³⁴ El beneficio del tratamiento es consistente en adultos jóvenes y ancianos, en hombres y en mujeres y en la HTA sistólica aislada. El beneficio del tratamiento antihipertensivo es mayor en ancianos que en adultos jóvenes con HTA en estadios 1 y 2. En estos últimos el tratamiento de la HTA reduce la incidencia de ACV, pero no se han detectado reducciones en la mortalidad o en la incidencia de eventos coronarios mayores.³⁹

2.6.4.1. Clasificación de los antihipertensivos

Es muy importante determinar el establecimiento de este tipo de terapéutica y para todos los casos incluir cambios de estilos de vida asociados a este. Solo cuando se haya confirmado su necesidad, emprender el tratamiento farmacológico. En este sentido tener en cuenta: La confirmación de cifras de presión arterial elevada, la presencia de daños en órganos diana y la presencia de enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo asociados, ya que el tratamiento no debe limitarse al control de la hipertensión arterial.⁴⁰ El establecimiento del programa de tratamiento farmacológico debe formularse sobre la base de otros aspectos importantes: La edad del paciente, necesidades individuales de fármacos y su dosificación, así como el grado de respuesta a la terapéutica dentro del cual tenemos los siguientes grupos (Anexo 3):

- **Diuréticos:** Los fármacos diuréticos reducen la Presión arterial con efectividad comparable a la de otros antihipertensivos. Sus principales

- ventajas son la eficacia y el bajo costo, el efecto sinérgico cuando son combinados con otros agentes antihipertensivos y la particularidad de contrarrestar la retención de sal y líquidos que causan algunos otros agentes. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento con diuréticos son las alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia y las alteraciones metabólicas como el hipercolesterolemia, la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la hiperuricemia, las cuales solo se desarrollan luego de un tratamiento prolongado.⁴¹
- **Betabloqueantes:** Farmacológicamente, pueden clasificarse en no selectivos, que bloquean competitivamente los receptores B1 y B2 (propranolol) y selectivos, con mayor afinidad por los B1, llamados habitualmente cardioselectivos (atenolol, metoprolol). Esta selectividad disminuye cuando se usan en dosis altas. Algunos betabloqueantes pueden además inducir vasodilatación, ya sea por bloqueo del receptor a (carvedilol, labetalol), por agonismo parcial al receptor B2 (celiprolol, pindolol), o por mecanismos independientes (nebivolol).⁴⁰ Algunos fármacos dentro de este grupo demostraron que son capaces de reducir la mortalidad y las internaciones por insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes con betabloqueantes son astenia, adinamia, broncoespasmo, disfunción sexual, frialdad de miembros inferiores y trastornos del sueño. Tienen propiedades antihipertensivas, antiarrítmicas y antiisquémicas.⁴¹
- **Calcio antagonista:** Son una de las drogas de primera línea en el tratamiento de la HTA. Desde el punto de vista químico, farmacológico y terapéutico, constituyen un grupo heterogéneo comprendido en dos subclases principales: Dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, nitrendipina, felodipina, lercanidipina) y no dihidropiridínicos (fenilalkilaminas: verapamilo; benzodiacepinas: diltiazem). Los efectos adversos más comunes son cefalea, taquicardia, rubor facial y edema maleolar y constipación con el verapamilo.³⁵

- **inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina:** La IECA son fármacos seguros y ofrecen una prevención cardiovascular primaria similar a los fármacos clásicos en el paciente hipertenso y probablemente superior en casos con HTA y diabetes y en pacientes hipertensos de edad avanzada.⁴⁰ La IECA ofrece una nefroprotección especial al ser eficaces en la prevención primaria, secundaria y terciaria de la nefropatía diabética. La IECA asociados a un diurético, han confirmado la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular. El efecto secundario más frecuente de la IECA es la tos, que en muchas ocasiones obliga a suspender el tratamiento.³⁵
- **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** Los ARA II son fármacos que tienen muchas características comunes con la IECA, radicando la principal diferencia en una mejor tolerabilidad; incluyen al losartán, valsartán, irbesartán, bloquean de forma competitiva y selectiva los receptores AT1 (inhibiendo la acción de la angiotensina II).⁴⁰
- **Alfabloqueantes:** Las indicaciones clásicas del tratamiento antihipertensivo con alfabloqueantes son las asociaciones de HTA con hipertrofia benigna de próstata y de HTA con dislipidemia.³⁵

2.6.5. Tratamiento farmacológico en el Perú

La prevalencia de HTA en el Perú ha aumentado de 23,7% a 27,3% según el estudio TORNASOL II realizado en el 2011 a nivel nacional. Parte importante de la población con HTA se encuentra sin tratamiento o con uno inadecuado. Según el estudio mencionado, el 39,3% de hipertensos recibía tratamiento, y de estos, solo el 20,6% se encontraba controlado.⁴²

En un estudio analítico transversal en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, atendidos en el Hospital Regional de la Policía Nacional del Perú "Augusto B. Leguía", en un periodo de un año se registró una prescripción de 522,360 unidades de medicamentos, siendo los fármacos más utilizados la IECA, enalapril (56,61 %), los calcio antagonistas dihidropiridínicos (amlodipino 16,87% y nifedipino 5,05%), los betabloqueadores (atenolol 9,79%) y los diuréticos tiazídicos (9,60%). El 50%

recibe monoterapia, el 43% utiliza dos fármacos y el 7% tres fármacos. La enalapril es el fármaco más utilizado en monoterapia (65,7%), cuando se combinan dos fármacos la asociación más frecuente es enalapril con tiazidas (38,9%) y la combinación más frecuentemente al utilizar tres fármacos es la asociación entre enalapril, calcioantagonistas dihidropiridínicos y tiazidas (51,7%). A mayor estadio de HTA se requiere de mayor cantidad de fármacos. La posología de los fármacos mayoritariamente es a dosis convencionales y no más de dos tomas al día.⁴³

En otro estudio sobre terapia antihipertensiva combinada, se seleccionó una muestra de 75 pacientes, de los cuales la terapia combinada fue prescrita para el 47% de los pacientes. En el grupo de terapia combinada los esquemas predominantes fueron: antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) + hidroclorotiazida (HCT) en un 51 % de los casos y ARA II + HCT + calcio antagonistas (CAA) en el 17% de casos. Siendo el ARAII el agente más utilizado en las combinaciones.⁴³

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución de la investigación

El trabajo de investigación se realizó en el área de cardiología, en el laboratorio del Hospital Regional de Ayacucho Miguel Ángel Mariscal Llerena y en los ambientes del Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de julio a setiembre del 2018.

3.2. Población

Todos los pacientes diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cardiología del Hospital Regional de Ayacucho Miguel Ángel Mariscal Llerena, durante los meses de julio a setiembre de 2018.

3.3. Muestra

Constituida por 95 pacientes diagnosticados con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cardiología del Hospital Regional de Ayacucho Miguel Ángel Mariscal Llerena, durante los meses de julio a setiembre de 2018.

3.3.1. Determinación del tamaño de muestra

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P(1 - P)}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot P(1 - P)}$$

Dónde:

n = tamaño de muestra

N= tamaño de la población

Z = nivel de confianza

P = proporción que se espera encontrar

e = margen de error

$$n = \frac{126 \cdot 1.96^2 \cdot 0.5(1 - 0.5)}{(126 - 1) \cdot 0.05^2 + 1.96^2 \cdot 0.5(1 - 0.5)}$$

$$n = 95$$

3.4. Criterios de inclusión

Se incluyó a los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y que tengan un tratamiento con antihipertensivos

3.5. Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio aquellos pacientes que presenten otras enfermedades asociadas

3.6. Diseño metodológico

3.6.1. Recolección y obtención de muestras biológicas

La recolección de la muestra se realizó en el laboratorio del Hospital Regional de Ayacucho "Miguel Ángel Mariscal Llerena" y en el área de cardiología se seleccionó al paciente mediante la revisión de la historia clínica y la formulación de preguntas (Anexo 4) para evaluar su estado de salud en base a sus antecedentes personales y patológicos; se le explicó los procedimientos y objetivos del estudio (Anexo 5); posteriormente se obtuvo la muestra biológica de la siguiente manera:

- Se aplicó un torniquete unos 5 cm por encima del sitio escogido; se palpó la vena distendida y se desinfectó la zona con una torunda empapada de alcohol.

- Se alistó el sistema vacutainer, se aproximó la aguja a la vena con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 30 a 45°. Apenas la aguja penetró en la luz venosa se colocó el tubo y se esperó a que este se llene de sangre.
- Se retiró el torniquete y el tubo, se colocó sobre la aguja (aún introducida) una torunda con alcohol y al mismo tiempo que se retiró la aguja se aplicó firmemente la torunda y se mantuvo presionado la vena.
- Luego se colocó una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción.
- Posteriormente la muestra obtenida se trasladó hacia el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, y se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos para procesar la muestra.

3.6.2. Cuantificación de la fosfatasa alcalina

Se determinó según el método de IFCC (Federación Internacional de Química Clínica), haciendo uso de la FOSFATASA ALCALINA LIQUIDA; kit de reactivos del laboratorio Química Aplicada S.A; método para la determinación `` in vitro `` de la fosfatasa alcalina en suero o plasma.³⁰

a) Principio del método: Las fosfatasas alcalinas (FAL) catalizan la hidrolisis del 4-nitrofenilfosfato (4-NFF) formando 4-nitrofenol y fosfato inorgánico, actuando el tampón alcalino como aceptor del grupo fosfato.

La reacción se controla cinéticamente a 405 nm a partir de la velocidad de formación del 4-nitrofenol, proporcional a la actividad FAL presente en la muestra.³¹

b) Condiciones de reacción

- Longitud de onda: 405 nm
- Paso de luz: 1 cm
- Blanco: agua destilada
- Temperatura: 37 °C

c) Procedimientos: se llevó los reactivos y las cubetas a la temperatura deseada; en los tubos de ensayo previamente identificados se pipeteó lo siguiente:

Disolución tampón (A)	1ml
Muestra	20 ul

Se mezcló, y se incubó aproximadamente 1 minuto y seguidamente se añadió:

Sustrato (B)	0.25 ml
--------------	---------

Se mezcló, se puso en marcha el cronometro. Se transfirió a la cubeta de lectura y se leyó la absorbancia después de 1, 2,3 minutos ($\Delta A/\text{min}$).

d) Cálculos de los resultados

$$\text{Actividad (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 3432$$

e) Análisis estadístico

Para el análisis de datos, se aplicó el modelo estadístico de Test de Kendall tau b en la que se determinó si hay una relación entre los niveles de fosfatasa alcalina con número de medicamentos prescritos, con el tiempo de tratamiento antihipertensivos y con los diversos medicamentos antihipertensivos todo en relación a los pacientes hipertenso del servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena".

3.6.3. Cuantificación de la fosfatasa acida

Se determinó según el método de HILLMANN, haciendo uso de la FOSFATASA ÁCIDA; kit de reactivos del laboratorio Química Aplicada S.A; método para la determinación `` in vitro `` de la fosfatasa acida total en suero o plasma.⁸

a) Principio del método: En medio acido la fosfatasa acida sérica libera al grupo α -naftol que reacciona en presencia de la sal de Fast Red TR, para dar lugar a un colorante azoico, con el consiguiente cambio en la ABS del sistema. En condición óptima de reacción, la $\Delta \text{abs}/\text{min}$ es proporcional a las concentraciones de fosfatasa acida presente en la muestra.³³

b) Condiciones de reacción

- Longitud de onda: 405 nm
- Paso de luz: 1 cm
- Blanco: agua destilada
- Temperatura: 37 °C

c) Procedimientos: se llevó los reactivos y las cubetas a la temperatura deseada; en los tubos de ensayo previamente identificados se pipeteó lo siguiente:

Reactivo de trabajo	1ml
---------------------	-----

Se incubó durante 3 minutos a 37°C y seguidamente se añadió:

Muestra	100 ul
---------	--------

Se mezcló, se puso en marcha el cronómetro. Se transfirió a la cubeta de lectura, se incubó por 5 minutos a 37°C y se leyó la absorbancia después de 1, 2,3 minutos ($\Delta A/\text{min}$).

d) Cálculos de los resultados

$$\text{Actividad (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 743$$

e) Análisis estadístico

Para el análisis de datos, se aplicó el modelo estadístico de Test de Kendall tau b en la que se determinó si hay una relación entre los niveles de fosfatasa ácida con número de medicamentos prescritos, con el tiempo de tratamiento antihipertensivos y con los diversos medicamentos antihipertensivos todo en relación a los pacientes hipertenso del servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena".

IV. RESULTADOS

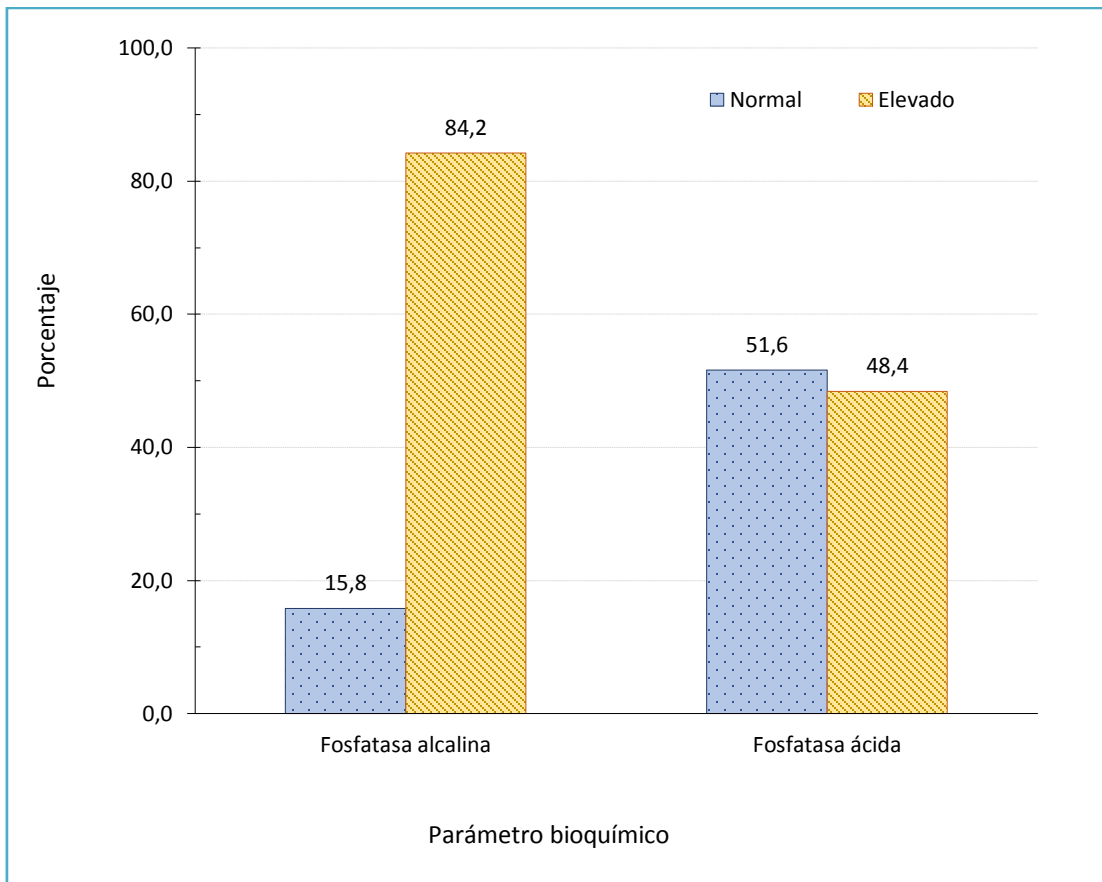


Figura 1. Porcentaje de personas hipertensas con niveles de fosfatasas normales y elevados, Ayacucho 2018.

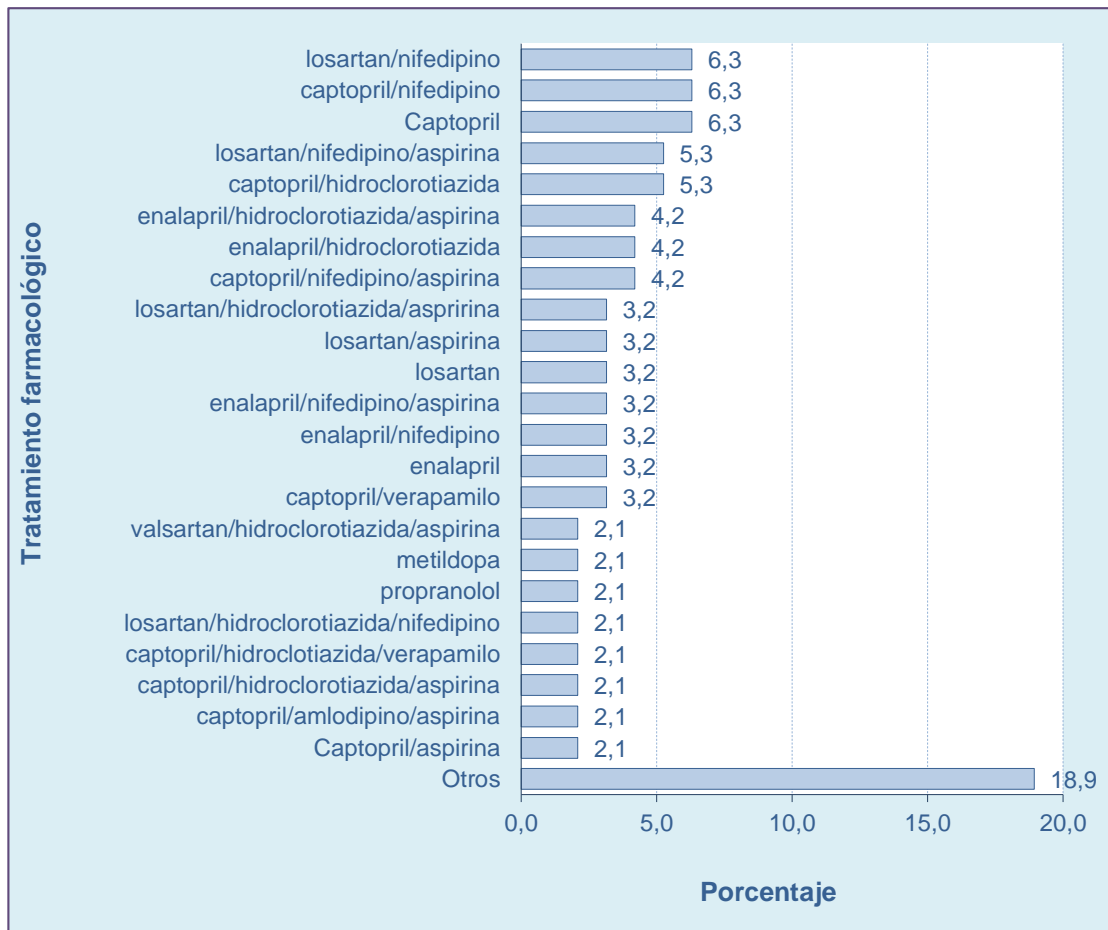


Figura 2. Porcentaje de personas hipertensas según el tratamiento farmacológico que reciben, Ayacucho 2018.

Tabla 1. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según el número de medicamentos prescritos, Ayacucho 2018.

Número de medicamentos	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Un medicamento	8	8,4	9	9,5	17	17,9
Dos medicamentos	6	6,3	36	37,9	42	44,2
Tres medicamentos	1	1,1	35	36,8	36	37,9
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,368 p=0,000 <0.05. Existe relación estadística.

Tabla 2. Distribución de niveles de fosfatasa acida (FAC) normales y elevados según el número de medicamentos prescritos, Ayacucho 2018.

Numero de medicamentos	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Un medicamento	10	10,5	7	7,5	17	18,0
Dos medicamentos	21	22,1	21	22,1	42	44,2
Tres medicamentos	18	18,9	18	18,9	36	37,8
Total	49	51,5	46	48,5	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,046 $p=0,635 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 3. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según el tiempo de tratamiento con antihipertensivos, Ayacucho 2018.

Tiempo de tratamiento	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado			
	N	%	N	%	N	%
Menor a 1 año	9	9,5	13	13,7	22	23,2
1 a 2 años	5	5,3	27	28,4	32	33,7
2 a 4 años	0	0,0	24	25,3	24	25,3
4 a 6 años	0	0,0	8	8,4	8	8,4
6 a 8 años	1	1,1	6	6,3	7	7,4
8 a 10 años	0	0,0	2	2,1	2	2,1
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,228 $p=0,010 < 0,05$. Existe relación estadística.

Tabla 4. Distribución de niveles de fosfatasa ácida (FAC) normales y elevados según el tiempo de tratamiento con antihipertensivos, Ayacucho 2018.

Tiempo de tratamiento	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Menor a 1 año	15	15,8	7	7,4	22	23,2
1 a 2 años	18	18,9	14	14,7	32	33,7
2 a 4 años	11	11,6	13	13,7	24	25,3
4 a 6 años	2	2,1	6	6,3	8	8,4
6 a 8 años	2	2,1	5	5,3	7	7,4
8 a 10 años	1	1,1	1	1,1	2	2,1
Total	49	51,6	46	48,4	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,228 p=0,010<0.05. Existe relación estadística.

Tabla 5. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según los IECAS prescritos, Ayacucho 2018.

IECA	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	6	6,3	30	31,6	36	37,9
No	9	9,5	50	52,6	59	62,1
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,019 $p=0,856 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 6. Distribución de niveles de fosfatasa acida (FAC) normales y elevados según los IECAS prescritos, Ayacucho 2018.

IECA	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado			
	N	%	N	%	N	%
Si	18	18,9	18	18,9	36	37,9
No	31	32,6	28	29,5	59	62,1
Total	49	51,6	46	48,4	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: $-0,025$ $p=0,810 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 7. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según los ARA II prescritos, Ayacucho 2018.

ARA II	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	10	10,5	56	58,9	66	69,5
No	5	5,3	24	25,3	29	30,5
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: $-0,026$ $p=0,801 > 0,05$. No existe relación estadística.

Tabla 8. Distribución de niveles de fosfatasa acida (FAC) normales y elevados según los ARA II prescritos, Ayacucho 2018.

ARA II	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	36	37,9	30	31,6	66	69,5
No	13	13,7	16	16,8	29	30,5
Total	49	51,6	46	48,4	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,090 $p=0,382 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 9. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según los Bloqueadores de los canales de Calcio prescritos, Ayacucho 2018.

Bloqueadores de los canales de Calcio	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	13	13,7	38	40,0	51	53,7
No	2	2,1	42	44,2	44	46,3
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,029 p=0,002<0.05. Existe relación estadística.

Tabla 10. Distribución de niveles de fosfatasa acida (FAC) normales y elevados según los Bloqueadores de los canales de Calcio prescritos, Ayacucho 2018.

Bloqueadores de los canales de Calcio	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	26	27,4	25	26,3	51	53,7
No	23	24,2	21	22,1	44	46,3
Total	49	51,6	46	48,4	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: $-0,013$ $p=0,900 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 11. Distribución de niveles de fosfatasa alcalina (FAL) normales y elevados según los Diuréticos prescritos, Ayacucho 2018.

Diuréticos	Fosfatasa alcalina				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	12	12,6	52	54,7	64	67,4
No	3	3,2	28	29,5	31	32,6
Total	15	15,8	80	84,2	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,117 $p=0,210 > 0.05$. No existe relación estadística.

Tabla 12. Distribución de niveles de fosfatasa acida (FAC) normales y elevados según los Diuréticos prescritos, Ayacucho 2018.

Diuréticos	Fosfatasa ácida				Total	
	Normal		Elevado		N	%
	N	%	N	%		
Sí	37	38,9	27	28,4	64	67,4
No	12	12,6	19	20,0	31	32,6
Total	49	51,6	46	48,4	95	100,0

Test de Kendall's tau-b: 0,179 p=0,077>0.05. No existe relación estadística.

V. DISCUSIÓN

Esta investigación se realizó en un grupo de 95 pacientes hipertensos, con edad promedio de 78,7 años, y adheridos a un tratamiento farmacológico, de la que se mostró que el 84,2 % y 51.6% de pacientes presentaron niveles elevados de FAL y FAC respectivamente, como se muestra en la figura 1, la causa más importante del aumento de FAL sérica es la enfermedad hepática, bien debida a una lisis de los hepatocitos o a una alteración transitoria de la permeabilidad de la membrana. La enfermedad hepática es también una causa frecuente del aumento de FAC sérica ⁴⁴ Cabe destacar, que cualquier fármaco puede potencialmente afectar las enzimas hepáticas; en especial la FAL debido a que es más específica de daño hepático que la FAC; inclusive aquellos de venta libre, cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones séricas ligeras de fosfatasa. ³¹

La figura 2 muestra que, del total del tratamiento farmacológico prescritos a los 95 pacientes hipertensos evaluados, mostró que el losartan/nifedipino, captopril/nifedipino y el captopril son los medicamentos más frecuentes utilizados en el tratamiento de dichos pacientes con un 6.3 % respectivamente. Según refieren diferentes autores· prácticamente cualquier medicamento puede causar elevación de los niveles de enzimas hepáticas en el suero, pero por lo general las enzimas se normalizan en el término de semanas o meses después de suspender estos medicamentos, puesto que el hígado es resistente y tiene una notable capacidad para regenerarse después de una lesión o inflamación y posee reservas de nutrientes a las cuales puede recurrir cuando es lesionado.⁴⁵

En la tabla 1 y 2 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según el número de medicamentos que recibe el paciente hipertenso, se muestra que en el primer caso si hay una relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,368; $p=0,000<0,05$), lo contrario se demuestra en el segundo caso en donde no hay relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,046; $p=0,635>0,05$). Cabe destacar que los pacientes hipertensos que tiene tratamientos de 2 o 3 medicamentos van a provocar que su fosfatasa alcalina este elevada. En el caso de la fosfatasa acida no se puede diferenciar debido a que tanto los tratamientos con 2 o 3 medicamentos van a causar un valor normal de fosfatasa ácida.

En la tabla 3 y 4 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según el tiempo de tratamiento que recibe el paciente hipertenso, se muestra que en el primer caso si hay una relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,330; $p=0,0008<0,05$), casi lo mismo se demuestra en el segundo caso en donde también hay relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,228; $p=0,010<0,05$).por lo que se puede concluir que a menor tiempo de tratamiento van ocasionar que la fosfatasa alcalina este elevada, por lo contrario pasa en la fosfatasa acida que a menor tiempo de tratamiento van ocasionar que la fosfatasa acida este normal.

En la tabla 5 y 6 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según los IECAS que recibe el paciente hipertenso, se muestra que en ninguno de los casos se halla significancia estadística ($p>0,05$). Cabe destacar que el 31.6% de los pacientes que utiliza los IECA en su tratamiento farmacológico presentan su fosfatasa alcalina elevada, en el caso de la fosfatasa acida ocurre que del 18.6 de los pacientes que utilizan los IECAS presentan su fosfatasa acida elevada y en rango normal.

En la tabla 7 y 8 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según los ARA II prescritos al paciente hipertenso, se muestra que en ambos casos no se halla significancia estadística ($p>0,05$). Cabe destacar que del 100% de los pacientes hipertensos que utiliza los ARAII en su tratamiento farmacológico el 58,9 % ocasiona que su fosfatasa alcalina este elevado, por lo contrario, pasa con la fosfatasa acida que el 37.9 % de los pacientes que utiliza los ARA II tienen su fosfatasa acida normal.

En la tabla 9 y 10 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según los Bloqueadores de calcio prescritos al paciente hipertenso, se muestra que en el primer caso si hay una relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=0,029; $p=0,002<0,05$), lo contrario se demuestra en el segundo caso en donde no hay relación estadística significativa (test Kendall's tau-b=-0,013; $p=0,900>0,05$).

En la tabla 11 y 12 se realizó la relación que existe entre los niveles de FAL y FAC según los Diuréticos prescritos al paciente hipertenso, se muestra que en ambos casos no se halla significancia estadística ($p>0,05$). Cabe destacar que del 100% de los pacientes hipertensos que utiliza los diuréticos en su tratamiento farmacológico el 54,7 % ocasiona que su fosfatasa alcalina este elevado, por lo contrario, pasa con la fosfatasa acida que los pacientes que utilizan los diuréticos el 38.9% presentan fosfatasa acida normal.

En todos los casos analizados podemos decir que la fosfatasa acida no es predominante para saber si el paciente presenta alguna enfermedad hepática.

La administración de medicamentos constituye una fuente de variabilidad analítica que debe tenerse en cuenta en la realización de análisis clínicos, aunque es un efecto que puede pasar inadvertido, ya que las pruebas de laboratorio se solicitan con frecuencia sin tener en cuenta la administración de los medicamentos causantes de dicha variabilidad. Según monografías consultadas, en general, tanto los antagonistas del calcio como los bloqueadores beta tienen un bajo potencial hepatotóxico, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), captopril, enalapril, lisinopril y fosinopril, pueden producir colestasis, hepatitis colestásica y más raramente lesión hepatocelular.⁴⁸ Los inhibidores de los receptores de la angiotensina se han relacionado con reacciones adversa hepáticas (RAH), tanto de tipo colestásico como hepatocelular, este último más frecuente, cuyo mecanismo patogénico parece corresponder a idiosincrasia metabólica. Irbesartán se ha relacionado con la aparición de hepatitis aguda, candesartán puede ocasionar daño hepatocelular y el losartán puede producir lesión hepatocelular.⁴⁵ Por otra parte, los pacientes tratados con diuréticos pueden presentar elevaciones en los niveles de fosfatasa alcalina debido a una interferencia entre medicamentos y análisis clínico. Por lo tanto, existen diferentes motivos por el cual pueden presentarse alteraciones en los niveles de fosfatasas, y

para poder determinar las causas deberán realizarse pruebas seriadas. Si los niveles persisten elevados o si se encuentran signos o síntomas de enfermedad hepática crónica, deberá realizarse un examen expedito y completo, dependiendo de los mecanismos fisiopatológicos implicados, incluyendo estudios de imagen y potencialmente una biopsia hepática.⁴⁶

VI. CONCLUSIONES

1. El 84,2% de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina (FAL) y el 15,8 % presentaron niveles normales. El 48,4 % de pacientes hipertensos presentaron niveles séricos elevados de fosfatasa acida (FAC) y el 51,6% presentaron niveles séricos normales.
2. Se encontró que, del total del tratamiento farmacológico prescritos a los 95 pacientes hipertensos evaluados, mostró que el losartan/nifedipino, captopril/nifedipino y el captopril son los medicamentos más frecuentes utilizados en el tratamiento de dichos pacientes con un 6.3 % respectivamente.
3. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL, con el número de medicamentos que recibe el paciente hipertenso, ($p=0,000<0,05$). Pero al confrontar los niveles de FAC con el número de medicamentos ($p=0,635>0,05$), no se halló una relación estadísticamente significativa.
4. Se halló una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL, con el tiempo de tratamiento prescrito que recibe el paciente hipertenso, ($p=0,0008<0,05$). Pero al confrontar los niveles de FAC con el número de medicamentos ($p=0,010<0,05$), también se halló relación estadísticamente significativa.
5. Al confrontar los niveles de FAL y FAC, con los IECAS, ARA II y los diuréticos que recibe el paciente hipertenso muestra que en todos los casos ($p>0,05$) no se halla significancia estadística. Pero se encontró una relación estadística significativa al confrontar los niveles de FAL, con los Bloqueadores de los canales de calcio que recibe el paciente hipertenso ($p=0,002<0,05$), Pero al confrontar los niveles de FAC con los Bloqueadores de los canales de calcio ($p=0,900>0,05$), no se halló relación estadísticamente significativa.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar investigaciones similares a la actual en otro grupo de enfermedades crónicas.
2. Hacer un seguimiento médico y farmacoterapéutico a largo plazo a aquellos pacientes que presentaron niveles elevados de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida.
3. Utilizar tubos de color amarillo con gel para la recolección de muestras de sangre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de medicamentos en enfermedad hepática crónica [revista on-line] 2017 [acceso 28 de mayo del 2018]; [54-55]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/NFAC_Medicamentos%20en%20enfermedad%20hep%C3%A1tica_vol_25_6_2017_ES.pdf
2. Ladero JM. Enfermedades hepáticas y enfermedad cardiovascular. En: Lopez A, Macaya C, coordinadores. Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico San Carlos y la fundación BBVA. España: Editorial Nerea; 2009. p. 165-172.
3. Díaz Zagoya J, Hicks Gómez J. Bioquímica. 28 ed. México: interamericana McGraw-Hill; 1995.
4. Bárcena J, García A, Padilla C, Martínez E, Díez J. Caracterización cinética de la fosfatasa alcalina. [revista en internet] 2003 [acceso 18 de octubre de 2018]; [50-52]. Disponible en: <https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biolmol/pdfs/30%20FOSFATASA%20ALCALINA.pdf>
5. Panadero T. Formas múltiples de fosfatasa alcalina. [artículo en internet] 2010 [acceso 23 de junio de 2018]; [257-260]. Disponible en: [http://www.seqc.es/download/revista/677/1680/809498464/1024/cms/Qumica%20Clnica%201986;5%20\(3\)%20257-263.pdf/](http://www.seqc.es/download/revista/677/1680/809498464/1024/cms/Qumica%20Clnica%201986;5%20(3)%20257-263.pdf/)
6. Mercado G, Norma L. Muñoz D, Álvarez E, Laura A. De la rosa W. Fosfatasa alcalina (E.C.3.1.3.1): bioquímica y aplicaciones en las ciencias biomédicas, ecológicas y alimentarias. [artículo en internet] 2012 [acceso 15 de octubre de 2018]; [112-115]. Disponible en: [http://tecnociencia.uach.mx/numeros/v6n2/data/Fosfatasa_alcalina_\(E.C.3.1.3.1\)_bioquimica_y_aplicaciones_en_las_ciencias_biomedicas_ecologicas_y_alimentarias.pdf](http://tecnociencia.uach.mx/numeros/v6n2/data/Fosfatasa_alcalina_(E.C.3.1.3.1)_bioquimica_y_aplicaciones_en_las_ciencias_biomedicas_ecologicas_y_alimentarias.pdf)
7. Cabello F. Bioquímica e inmunología: Enzimas en el laboratorio. [artículo en internet] 2014 [acceso 22 de setiembre de 2018]; [68-70]. Disponible en: file:///C:/Users/10/Downloads/bioquimica_tema.pdf

8. Guija E, Soberón M, Mares H. Mecanismo de acción de las fosfatasa s ácidas de bajo peso molecular. Scielo. [revista en internet] 2007[acceso 28 de junio de 2015]; [156-162]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a11v68n4.pdf>
9. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. Revista Clínica Médica de la Familia REV CLIM MEO FAM [revista en internet] 2010 [acceso 18 de junio de 2018]; 3(3): [177-191]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
10. Vargas R, Torné N, Travé P, March M, Rodríguez G y Calero S. Revisión de las interferencias entre los medicamentos más prescritos en el servicio de atención primaria de L' Hospitalet de Llobregat (ICS) y los análisis clínicos. Elsevier [revista en internet] 2006 [acceso 29 de mayo de 2018]; 37(3): [133-141]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-revision-las-interferencias-entre-los-13085340>
11. Molina R, García L. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria [monografía en internet] Andalucía: Sociedad Andalucía de medicina de familia; 2006 [acceso 19 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
12. Macías 1, Cordiés L, Landrove O, Pérez O, Vázquez A, Alfonso J et al. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. Scielo [revista en internet] 1999 [acceso 23 de mayo de 2018]; [50-52]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v15n1/mgi09199.pdf>
13. Coelho S, Costa P, Wilson I, Moreira D, Pereira J, Velludo E. Clases de antihipertensivos y su combinación entre personas con hipertensión arterial sistémica en el sistema público. Scielo [revista en internet] 2017 [acceso 7 de junio de 2018]; [20-23]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v16n45/1695-6141-eg-16-45-00020.pdf>
14. Martínez A, Sierra JM, Robles Y, Larumbe Y. Hepatotoxicidad por captopril. Elsevier [revista en internet] 1998 [acceso 24 de mayo del 2018]. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-atencionprimaria-27-articulohepatotoxicidad-por-captopril-15124>

15. Muela Molinero A, Linares Torres P, Domínguez Carbajo A, Olcoz Goñi J. Hepatitis colestásica inducida por enalapril. Elsevier [revista en internet] 1998 [acceso 23 de mayo del 2018]; [1-12]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n9/carta7.pdf>
16. Galero L. Universidad técnica de Ambato, facultad de ciencias de la salud. Determinación de pruebas de función hepática y su relación con el daño hepático en pacientes con tratamiento antihipertensivo. [acceso 10 de julio del 2018].
17. Pérez R, Peláez R, Basulto M, Sosa J, López F. Hipoglicemia severa secundaria a captopril. Informe de caso. Instituto Provincial de Información de Ciencias Médicas [revista en internet] 2005 [acceso 10 de julio del 2018]; Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v9n3/amc150305.pdf>
18. Agusti C. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. Redalyc [revista en internet] 2006 [acceso 23 de noviembre de 2015]; 23(2): [69- 75]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96623205>
19. Vásquez J, Alvarado N. universidad técnica de Ambato, facultad de ciencias de la salud. Determinación del perfil hepático y su relación con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia antihipertensiva (IECA) que asisten al Hospital General Docente Ambato. [acceso 10 de julio del 2018].
20. Peláez R, Basulto M, Sosa J, López F. Hipoglicemia severa secundaria a captopril. Informe de caso. Instituto Provincial de Información de Ciencias Médicas [revista en internet] 2005 [acceso 10 de julio del 2018]; Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v9n3/amc150305.pdf>
21. Franciscus A, Highleyman L. Introducción sobre el hígado. HCV ADVOCATE. [revista en internet] 2012 [acceso 23 de mayo del 2018]; 4: [1-4]. Disponible en: <http://hcvadvocate.org/hepatitis/spfactsheets/EI%20h%C3%ADgado.pdf>
22. Anticona J, Mejia Y. Universidad nacional de Trujillo, facultad de farmacia y bioquímica. Determinación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina en

- voluntarios adultos de ambos sexos de la Junta Vecinal Las Lomas de Huanchaco, junio 2014. [acceso 18 de junio del 2018].
23. Franciscus A, Highleyman L. Introducción sobre el hígado. HCV ADVOCATE. [revista en internet] 2008 [acceso 23 de mayo del 2018]; 2: [1-2]. Disponible en:http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/EI%20h%C3%ADgado_10.pdf
 24. Vera L. Enzimas. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad de Valencia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. [revista en internet] 2007. [acceso 15 de octubre del 2018]; 6: [399-405]. Disponible en: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00552.pdf>
 25. Brandan N, Llanos C, Barrios B, Escalante A, Ruíz D. Enzimas. Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina Catedra de Bioquímica. 2008. [acceso 8 de octubre del 2018]; 4: [1-4]. Disponible en: https://ocw.unican.es/pluginfile.php/1327/course/section/1638/Tema6_Enzimas.pdf
 26. LEHNINGER, A., NELSON, D., COX, M., Principios de Bioquímica 4^o Edición, Ed. Omega, Barcelona, 2006, p. 190.
 27. Álvarez F. Servicio de Bioquímica Clínica. AGC–Laboratorio de Medicina. [Manual en internet] 2013[acceso 25 de mayo del 2018];[187-194]. Disponible en:http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/pruebas_completas-201306.pdf
 28. Kolinski S, Plantalech L. Fosfatasa alcalina sérica elevada no mediada por metástasis en un paciente con cáncer renal. [revista en internet] 2017[acceso 25 de mayo del 2018]; [64-67]. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/32251_63-67-HI2-2-Kolinsky-C.pdf
 29. Velázquez Salgado R. Manual de prácticas bioquímica clínica. México. 2013. [Manual en internet] 2017[acceso 25 de mayo del 2018]; [64-67]. Disponible en:http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/MANUALBIOQUIMICACLINICA_10817.pdf

30. Hicks Gómez J. Bioquímica. 1^{ra} ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 2001. p.116-119
31. Cetola V. Fosfatasa alcalina optimizada. Para la determinación de la actividad de fosfatasa alcalina en suero. Argentina. [revista en internet] 2010 [acceso 18 de mayo del 2018]; [1-3]; Disponible en: http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espa%20nol/fosfatasas_alcalina_optimizada_sp.pdf
32. Shipman K, Holt A, Gama R. Fosfatasa alcalina elevada en un paciente asintomático. [Manual en internet].2013. [acceso 10 de octubre del 2018]; [1-4]. Disponible en: http://sovemo.org/site/wp-content/uploads/2013/06/Fosfatasa_-alcalina.pdf
33. Cetola V. Fosfatasa acida total y prostática cinética. Para la determinación de fosfatasa acida total y prostática en suero. Argentina. [revista en internet] 2010 [acceso 18 de mayo del 2018];[1-3]; Disponible en: http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espa%20nol/fosfatasa_acida_total_y_prostatica_cinetica_sp.pdf
34. Condorhuamán Figueroa, Y. Efecto hipotensor del extracto acuoso de *Calceolaria myriophylla kraenz* en ratas hipertensas inducidas por L-NAME. [para optar al grado académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental]. Lima: UNMSM; 2009.
35. Sociedad Argentina de cardiología. Consenso de hipertensión arterial. Revista Argentina de Cardiología [revista on-line] 2013 [acceso 18 de mayo del 2018]; 81(2). Disponible en: <http://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2014/04/Consenso-de-Hiperten-sion-Arterial.Pdf>.
36. Séptimo Reporte del comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. 2003. JAMA 1206-52
37. Molina Díaz R, Guija Villa E, Ortega Marlasca M, García Matarín L, Gonzales Delgado A, Alguacil Cuber. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria. [monografía en internet]. Andalucía: Sociedad Andaluza de Medicina de Familia; 2006 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHT A/20091.pdf>

38. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. 2008. 1-16
39. Caja Costarricense de Seguro social. Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. [monografía en internet]. Costa Rica: Seguro social Costa Rica. 2009 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/libros/hipertension09.pdf>
40. Sociedad española de hipertensión. [sede web]. España: Sociedad Española de hipertensión; 2005 [acceso 24 de noviembre de 2015]. Guía española de hipertensión arterial 2005. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/guiahta05.htm>
41. Goodman & Gilman. In the pharmacological basic of therapeutics. 11 va ed. United States of America: Me Graw Hill Interamericana; 2003.
42. Segura L, Agustí CR, Ruiz E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL11. Revista Peruana de Cardiología [revista en internet] 2011[acceso 30 de noviembre de 2015]; 37(1): [19-27]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=661372&indexSearch=ID>
43. Alegría S, Patrón R, Portocarrero A, Medina F. Terapia antihipertensiva combinada en pacientes hipertensos en una clínica privada de Lima. Interciencia [revista en internet] 2014 [acceso 30 de agosto de 2015] 5(1): [6-15]. Disponible en: http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revistainterciencia / 13/A1_ESP.pdf
44. Giannini EG, TestaR, Savarino V. Alteración de las enzimas hepáticas: guía para médicos clínicos. Canadian Medical Association Journal [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 172(3): [367-379]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/climedweb497.htm>
45. García M, Andrade R, Lucena M, Gonzales R, Camargo R, Fernández E . Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Gastroentero Hepatol [revista en internet] 2005 [acceso 01 de diciembre de 2015]; 28(8): [461-472]. Disponible en:

http://apps.elsevier.es/watermarklctl_servlet?f=1O&pident_articulo=13079002&pident_usuario=O&pcontactid=&pident_revista=14&ty=67&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v28n08a13079002pdf001.pdf

- 46.** Sadaba B, Gil 1, Fernandez V. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas [monografía en internet]. Pamplona: Servicio de farmacología clínica; 2012 [acceso 03 de diciembre]. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea.htm>
- 47.** Moreno R. Hepatotoxicidad por fármacos. Revista española de reumatología suplementos [revista en internet] 2002 [acceso 06 de diciembre de 2015]; 1(1): [60-71]. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermarklctl_servlet?f=1O&pident_articulo=13040344&pident_usuario=O&pcontactid=&pident_revista=29&ty=55&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=29v1nSupl.1a13040344pdf001.pdf
- 48.** Martínez A, Sierra JM, Robles Y, Larumbe Y. Hepatotoxicidad por captopril. Elsevier [revista en internet] 1998 [acceso 06 de diciembre de 2015]; 21 (8). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencionprimaria-27-articulo-hepatotoxicidad-por-captopril-15124>

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA.

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
NORMOTENSIÓN	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130-139	85-89
HIPERTENSIÓN		
Estadio I (ligera)	140-159	90-99
Estadio II (moderada)	160-179	100-109
Estadio III (severa)	180-209	110-119
Estadio IV (muy severa)	< 210	<120
HTA sistólica aislada	< 140	< 90

Anexo 2. Clasificación de la HTA según los criterios de la OMS.

	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal	<de 140	<de 90
HTA (leve)	140- 180	90- 105
HTA moderada y severa	> 180	> 105
Subgrupo limítrofe	140-160	90-95
HTA sistólica aislada	> 160	<90
HTA sistólica aislada limítrofe	140-159	<90

Anexo 3. Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción.

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Diuréticos antihipertensivos

Tiazidas (tiazídicos) y fármacos relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona)

Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida, ácido etacrínico).

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, tiamtereno, espironolactona),

Simpaticolíticos

Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfecina).

Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (guanadrel, reserpina).

Antagonistas β -adrenérgicos (propranolol, metoprolol y otros).

Antagonistas α -adrenérgicos (prazosina, terazosina, docxazonia, fenoxibenzamina, fentolamina).

Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol, carvedilol).

Vasodilatadores

Arteriales (hidralazina, aminoxidil, diasoóxido, fenoldopam).

Arteriales y venosas(nitroprusiato)

Bloqueadores de canales de calcio

Verapamilo, diltiazem, nifedipina, nimodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipino

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Captopril, enalapril, lisinopril, quinaprilremipril, venazepril, fisinopril, moexipril,I, I.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina 11

Losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, Telmisartán, olmersartán.

Anexo 4. Ficha de registro para la selección del paciente

"NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA Y FOSFATASA ACIDA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"
FICHA MÉDICA DE LA PERSONA INVESTIGADA
DATOS DE PACIENTE Nombre: Edad: Sexo: Fecha: Peso:..... Talla:..... P.A:..... Ocupación:..... Procedencia:
ANTECEDEN PERSONALES Y PATOLÓGICOS a) Año que fue diagnosticado con HIPERTENSIÓN ARTERIAL b) ¿Qué antihipertensivos le ha prescrito el médico? Captopril () Nifedipino () Propanolol () Valsartan () Enalapril () Amlodipino () Atenolol () Losartan () Lisinopril () Irbesartan () c) ¿Sufre Ud. con alguna otra enfermedad diagnosticada por un médico? Si () No () Especifique la enfermedad: d) ¿Cuánto tiempo de tratamiento con antihipertensivos lleva? e) ¿Ud. Cumple con el tratamiento en el horario establecido por el médico para controlar su hipertensión? Siempre () a veces () cuando me acuerdo () solo cuando se eleva la presión () f) Actualmente ¿está consumiendo algún otro medicamento o hierbas? Si () No () Especifique cual: g) En la actualidad Ud. tiene uno de los siguientes hábitos. (Marque con X) Cigarrillo () Alcoholismo () Ninguno () h) ¿Practica algún deporte o actividad de esparcimiento? Si () No () Indique cuál:

Anexo 5. Ficha de información para el paciente

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE "NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA Y ACIDA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"
<p>Yo Nilaluz Pomacanchari Ñaupá, Bachiller en Farmacia y Bioquímica, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Por medio del presente me es grato informarle que se está llevando a cabo un estudio sobre la determinación de Fosfatasas (alcalina y acida) que proporciona información sobre el estado funcional del organismo para el diagnóstico, prevención y tratamiento de las diversas enfermedades hepáticas que pueden aparecer como resultados de alteraciones en los valores de las sustancias mencionadas.</p> <p>Le hacemos conocer a usted que al acudir al centro de salud se le formulará una encuesta para evaluar su estado de salud en base a sus antecedentes personales, patológicos y familiares, con un tiempo no mayor a 10 minutos.</p> <p>Para la toma de muestra se utilizará guantes quirúrgicos estériles y descartables, se extraerá la sangre de una vena de la cara anterior del antebrazo porque resulta de fácil acceso. Se desinfectará la zona con un algodón humedecido en alcohol antiséptico, aplicando un torniquete unos 5cm por encima del sitio escogido, efectuando un lazo, fácil de desatar con una mano y asequible al operador.</p> <p>Le pediremos a usted que abra y cierre el puño varias veces con el fin de palpar la vena distendida y se introducirá la aguja que debe penetrar la piel y la pared de la vena. Al momento que comienza a salir la sangre se recolecta en los tubos indicados. Se retira el torniquete y la aguja al mismo tiempo, colocando el algodón con alcohol luego se coloca una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción.</p> <p>Garantizamos que sus datos se manejarán de forma estrictamente confidencial, y únicamente serán de uso estadístico para nuestro estudio científico.</p> <p>Riesgos:</p> <p>Las molestias (efectos secundarios) que pudieran ocurrir son mínimos y poco frecuentes e incluyen un leve dolor al momento del pinchazo, un ligero moretón en el lugar de la extracción con una posible sensación de mareo.</p> <p>La cantidad de sangre que se le extraerá es de 6 ml lo cual no afectará su estado de salud. Los materiales a utilizarse como agujas y tubos serán estériles y descartables por lo que usted no corre el riesgo de adquirir alguna enfermedad durante el proceso.</p> <p>Las muestras serán procesadas en el Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, para obtener los resultados.</p> <p>Beneficios:</p> <p>Usted estará aportando información en una investigación científica, a través de la cual se podrá comparar los valores a obtenerse en cada una de las pruebas bioquímicas con los valores referenciales que hoy en día manejan los médicos de la región y del país.</p> <p>Además, usted contribuirá con datos para la realización y aprobación de nuestro estudio científico. Si usted decide participar en forma voluntaria en este estudio, le pedimos que se digne firmar dicho consentimiento. Usted puede en todo momento hacer preguntas y aclarar cualquier duda sobre los beneficios y riesgos del estudio a realizarse. Le aclaramos que usted está en total libertad de retirarse de este estudio cuando lo decida.</p>

Anexo 6. Consentimiento informado

Declaración de consentimiento informado

Por medio de esta carta, yo (escriba su nombre)

.....otorgo mi consentimiento informado para participar en el estudio " Niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida en pacientes con hipertensión arterial en el servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena " de Ayacucho.

El encuestadorme ha explicado los procedimientos y objetivos del estudio. Entendiendo que estoy participando en este protocolo de investigación de forma voluntaria. He leído y comprendo la información dada en las hojas que constituye este documento que ahora estoy firmando.

Firma de la paciente

Firma del encuestador

Ayacucho..... de.....2018

Anexo 7. Captación del paciente con hipertensión arterial en el área de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena", Ayacucho 2018.



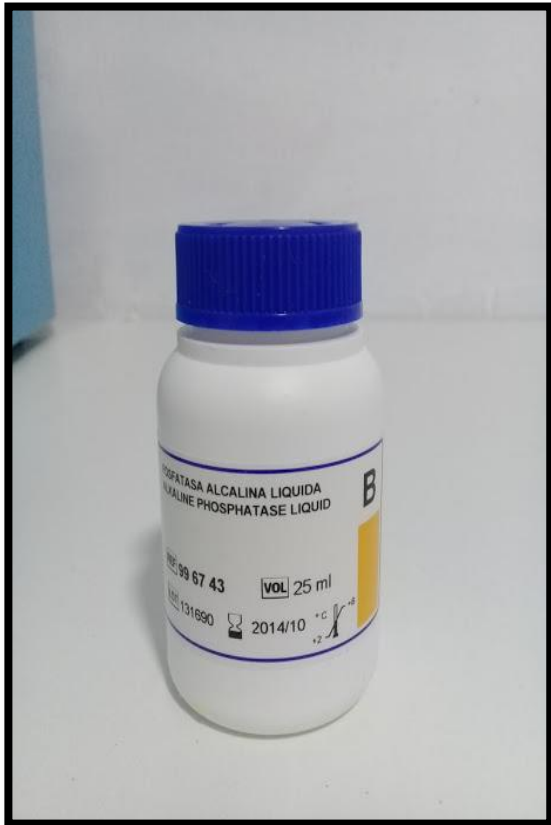
Anexo 8. Recolección y obtención de la muestra biológica en el área de laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena". Ayacucho 2018.



Anexo 9. Centrifugación de la muestra biológica en el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, Ayacucho 2018.



Anexo 10. Reactivos utilizados para la determinación de fosfatasa alcalina y sus respectivas coloraciones.



Anexo 11. Reactivos utilizados para la determinación de fosfatasa acida y sus respectivas coloraciones.



Anexo 12. Equipos utilizados para la determinación de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida.



Anexo 13. Matriz de consistencia

TITULO: Niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en pacientes hipertensos que acuden al servicio de cardiología de Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, 2018.

RESPONSABLE: Pomacanchari Ñaupa, Nilaluz

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Evaluación de los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en pacientes hipertensos que acuden al servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena". Ayacucho, 2018.	¿Cuál será el valor de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en personas hipertensas que acuden al servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho??	<p>Objetivo general</p> <p>Evaluar los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena"</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la frecuencia del tratamiento farmacológico prescrito al paciente hipertenso. • Determinar la frecuencia de número de medicamentos prescritos. • Determinar el tiempo de tratamiento con antihipertensivos. • Determinar la frecuencia de medicamentos antihipertensivos prescritos. 	<p>Fosfatasa alcalina</p> <p>La fosfatasa alcalina que se encuentra en el suero procede normalmente del hígado. Los niveles elevados suelen reflejar una alteración de la función del árbol biliar. La elevación de los niveles traduce un aumento de la síntesis enzimática por los hepatocitos y por el epitelio de la vía biliar, más que la regurgitación de la enzima debida a la obstrucción.</p> <p>Fosfatasa acida</p> <p>Las fosfatasas ácidas se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente altas las cantidades de estas enzimas en hígado. La determinación de la concentración de fosfatasa ácida en suero se orienta casi siempre a determinar enfermedades hepáticas.</p> <p>HTA</p> <p>La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales.</p>	Hi: hay un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en pacientes hipertensos que acuden al servicio de cardiología y que consumen antihipertensivos.	<p>Variable 1: Niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida</p> <p>Variable 2: Frecuencia del tratamiento farmacológico prescrito al paciente hipertenso</p> <p>Variable 3: Frecuencia de número de medicamentos prescritos</p> <p>Variable 4: Tiempo de tratamiento de antihipertensivos</p> <p>Variable 5: Frecuencia de medicamentos prescritos</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Básica</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN: Descriptivo</p> <p>MÉTODO: Descriptivo</p> <p>MUESTREO</p> <p>Población: La población está constituida por todos los pacientes con Hipertensión arterial que acudieron al servicio de cardiología del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a setiembre del 2018</p> <p>Muestra: La muestra está constituida por 67 pacientes que consumen antihipertensivos</p> <p>TÉCNICAS: Observación</p> <p>Determinación de los niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida mediante el método enzimático</p> <p>INSTRUMENTOS: Equipos, materiales de laboratorio, reactivos y otros</p>

