



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Escuela de Tecnología Médica**  
**Carrera de Nutrición y Dietética**

Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial: revisión sistemática. Cuenca, 2018

Proyecto de investigación previa  
a la obtención del título de  
Licenciado en Nutrición y Dietética

**Autoras:**

Diana Carolina Amaya Macao C.I. 2400334633

Paula Catalina Calderón Abad C.I. 0106658560

**Directora:**

Lcda. Daniela Alejandra Vintimilla Rojas, Mg. C.I. 0301507737

**Cuenca – Ecuador**  
**Marzo 2019**



## RESUMEN

### ANTECEDENTES

Los pacientes que sufren una determinada patología, sobre todo crónica como el caso de la hipertensión arterial, están expuestos a un riesgo elevado de combinaciones incorrectas entre los medicamentos prescritos y los nutrientes o plantas medicinales mismas que pueden causar efectos negativos para la salud.

### OBJETIVO

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial.

### METODOLOGÍA

El estudio corresponde a una revisión sistemática cualitativa de estudios de origen primario sobre las interacciones de los medicamentos empleados en el tratamiento de hipertensión arterial con nutrientes o plantas medicinales. El medicamento en el que se enfocará el estudio es metildopa.

### RESULTADOS

Se obtuvieron 2.640 artículos mediante las ecuaciones de búsqueda diseñadas para este estudio. De ellos, se seleccionó un artículo según los criterios de inclusión establecidos. En dicho artículo se reportó la interacción antagonista entre metildopa y hierro. La calidad metodológica del estudio publicado en este artículo fue evaluada mediante la escala GRADE, calificándola como moderada.

### CONCLUSIONES

La administración conjunta de metildopa con alimentos ricos en hierro o con suplementación férrica debe evitarse en consideración a la interacción farmacológica de tipo antagonista reportada entre este antihipertensivo y el hierro.

Adicionalmente se ha identificado una brecha importante en el conocimiento de este tipo de interacciones en base al escaso número de artículos encontrados sobre este tema específico, por lo que es deseable que más estudios se desarrollen a futuro.

**Palabras clave:** Interacción medicamento-nutriente. Interacción medicamento-planta medicinal. Interacción farmacológica. Hipertensión. Metildopa.



## ABSTRACT

### BACKGROUND

Patients suffering from certain pathology, especially a chronic one as in the case of arterial hypertension, are exposed to a high risk of incorrect combinations between prescribed medications and nutrients or medicinal plants that can cause negative health effects.

### AIM

Synthesize the scientific evidence on the clinically relevant aspects of drug-nutrient and drug-medicinal plant interactions in the pharmacological treatment of arterial hypertension.

### METHODOLOGY

The study corresponds to a qualitative systematic review of articles of primary origin on the interactions of drugs used in the treatment of arterial hypertension with nutrients or medicinal plants. The drug on which the study was focused is methyldopa.

### RESULTS

We obtained 2,640 articles by means of the search equations designed for this study. Of these, one article was selected according to the established inclusion criteria. In this article, the antagonistic interaction between methyldopa and iron was reported. The methodological quality of the study published in this article was evaluated through the GRADE scale, qualifying it as moderate.

### CONCLUSIONS

Co-administration of methyldopa with iron-rich foods or with iron supplementation should be avoided in consideration of the pharmacological interaction of antagonist type reported between this antihypertensive drug and iron.

Additionally, an important gap has been identified in the knowledge of this type of interactions based on the small number of articles found on this specific topic, so it is desirable that more studies will be developed in the future.

**Key words:** Drug-nutrient interaction. Drug-herb interaction. Pharmacological interaction. Hypertension. Methyldopa.



## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
CAPÍTULO I .....	13
1.1. INTRODUCCIÓN .....	13
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	15
CAPÍTULO II .....	17
2. FUNDAMENTO TEÓRICO .....	17
2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL .....	17
2.2. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS.....	18
2.3. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL.....	19
2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	19
2.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL.....	23
2.6. INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES O PLANTAS MEDICINALES CON METILDOPA.....	23
2.7. PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO–PLANTA MEDICINAL .....	24
2.8. RELEVANCIA DE LA EJECUCIÓN DE ESTE ESTUDIO .....	25
CAPÍTULO III .....	26
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	26
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
CAPÍTULO IV .....	27
4. METODOLOGÍA .....	27
4.1. TIPO DE ESTUDIO .....	27
4.2. ÁREA DE ESTUDIO.....	27
4.3. UNIVERSO Y MUESTRA.....	28
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	29



4.5. VARIABLES ..... 30

4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS ..... 30

4.7. PROCEDIMIENTOS..... 33

4.8. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS..... 33

4.9. ASPECTOS ÉTICOS..... 34

4.10. RECURSOS..... 34

CAPÍTULO V ..... 35

5. RESULTADOS..... 35

CAPÍTULO VI..... 47

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN..... 47

CAPÍTULO VII ..... 50

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES ..... 50

7.1. CONCLUSIONES..... 50

7.2. RECOMENDACIONES ..... 52

CAPÍTULO VIII ..... 53

8. BIBLIOGRAFÍA ..... 53

CAPÍTULO IX..... 58

9. ANEXOS ..... 58

Anexo 1. Operacionalización de variables ..... 58

Anexo 2. Ecuación de búsqueda para PubMed ..... 60



**Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio  
Institucional**

Diana Carolina Amaya Macao, autora del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial: revisión sistemática. Cuenca, 2018**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de marzo del 2019

---

Diana Carolina Amaya Macao

CI. 2400334633



### Cláusula de propiedad intelectual

Diana Carolina Amaya Macao, autora del proyecto de investigación, **interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial: revisión sistemática. Cuenca, 2018**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 20 de marzo del 2019

---

Diana Carolina Amaya Macao

CI. 2400334633



**Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio**

**Institucional**

Paula Catalina Calderón Abad, autora del proyecto de investigación, **interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial: revisión sistemática. Cuenca, 2018**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de marzo del 2019

---

Paula Catalina Calderón Abad

CI. 0106658560





**Cláusula de propiedad intelectual**

Paula Catalina Calderón Abad, autora del proyecto de investigación, **interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de hipertensión arterial: revisión sistemática. Cuenca, 2018.**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 20 de marzo del 2019

---

Paula Catalina Calderón Abad

CI. 0106658560



## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a Dios por permitirnos llegar hasta aquí y concluir de la mejor manera nuestros estudios.

También agradecemos a nuestras familias, por creer en nosotras y ser el motor que nos empuja a seguir adelante para cumplir nuestros sueños.

A nuestros docentes universitarios quienes con sus conocimientos nos prepararon profesional y personalmente para afrontar situaciones diarias de la vida laboral.

A la licenciada Dani y la doctora Adriana quienes con su guía constante y tiempo nos han permitido culminar este trabajo de investigación.

A nuestros colegas quienes han estado durante estos cinco años de carrera, no solamente en las prácticas pre profesionales o salones de clase, sino también en situaciones que nos formaron como personas.

Dianis y Pausi



## DEDICATORIA

“No me importa caminar. No hay distancias cuando se tiene un motivo” - Jane Austen

El presente trabajo investigativo se lo dedico aquellas personas que me enseñaron a nunca renunciar:

A mis padres, que han sido el pilar fundamental en mi vida, y que con su sacrificio y entrega me apoyaron para llegar a este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis hermanos que con su cariño y amor me han inspirado a continuar y ser mejor cada día.

A mis abuelos quienes estuvieron pendientes de mi proceso de formación.

A mis tíos y primos que con sus palabras de aliento, jamás permitieron que me rinda ante un momento difícil.

A mis compañeros de la carrera que con su amistad y apoyo constante han estado en todo este proceso, especialmente a Pausi, mi compañera de tesis y amiga con la cual he compartido momentos de alegría y de angustia en el transcurso de mis estudios.

A Gabriela que se ha convertido en una hermana y me motiva día a día.

A todas las personas que durante los cinco años de carrera me han apoyado y han contribuido al crecimiento personal y académico.

Diana Amaya Macao



## DEDICATORIA

“Me conmueve la gente normal, los seres humanos corrientes que no necesitan demasiado para ser felices” – Marwan

Este trabajo de titulación lo dedico a la gente normal:

A mi papá quien me enseñó que “en el desierto no podemos recordar nuestro nombre” y fue quién con su apoyo constante y su cápsula especial me permitió cumplir esta meta.

A mi mamá quien me dio su cariño y comprensión cada día, sobre todo en los que me esperaba con una taza de té, porque como el conejo blanco, sabía que mi día aún no terminaba y que las horas de mala noche eran largas.

A mi abuela quien me enseñó que las flores no florecen sino se ponen al sol y me dio ánimos aun cuando el maquillaje cubría mis ojeras.

A mi hermana, la paciente más difícil, quien siempre escuchó mis quejas y logros, y me enseñó que antes de morir hay que llegar al cielo.

A mi hermano quien se quedaba despierto conmigo aquellas noches, porque sabe que una noche con trabajo acumulado y sin compañía, es como un paseo de motos sin casco.

A mis compañeros de clase, pero no a todos, sino a ti primera amiga de la universidad que me enseñaste con corazón de acero que no me trate de engañar. A ti que te convertiste en mi mejor amiga entre bailoterapias y vegetarianismos fuiste un pilar siempre. A ti compañera de tesis que entre malas noches y conversaciones literarias profundas me diste apoyo. A ustedes que me acompañaron en el internado quienes saben que un pedazo de torta moka a las tres de la tarde es el mejor impulso para rehacer la hoja de pedido de dietas.

A mí misma ya que si alguna vez pensé en dejar las cosas a medias sabía que soy capaz de dar más, porque nunca es tarde para una morfogénesis mental.

También quiero dedicar esta tesis a esa energía, aquella que nos orbita desde los confines del universo y que supo empujarme hasta donde estoy ahora.

Paula



## CAPÍTULO I

### 1.1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de titulación constituye una revisión sistemática de artículos de origen primario. En su desarrollo, se buscó, seleccionó y describió la evidencia científica disponible sobre las interacciones que existen entre nutrientes/alimentos o plantas medicinales con medicamentos prescritos en la hipertensión arterial, específicamente con metildopa. Este tipo de interacción se produce cuando la acción farmacológica de un medicamento se ve intervenida, generando alteración en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos (1).

En Ecuador, el consumo de infusiones de plantas medicinales y medicamentos naturales es una costumbre que permanece vigente hasta la fecha y que tiene consecuencias en los procesos farmacológicos de los medicamentos, potenciando o inhibiendo su efecto. Dada la demanda actual de terapias alternativas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado propuestas para la integración de la medicina ancestral en el Sistema Oficial de Salud (2), por tal razón se considera importante desarrollar una herramienta que sirva como guía para los pacientes y el personal de salud durante la prescripción y administración de los medicamentos antihipertensivos.

El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia científica sobre las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con metildopa. La metildopa actúa como agonista de receptores centrales alfa adrenérgicos tipo II y se emplea en el tratamiento



de la hipertensión arterial en el embarazo y en el adulto mayor (3,4). En la presente revisión sistemática se identificó un artículo en el que se reporta la alteración del proceso de excreción del medicamento, debido a la interacción entre metildopa con hierro. Adicionalmente se reportaron cambios importantes en la presión arterial debido a esta interacción, por lo que considerarla a la hora de prescribir o administrar metildopa reviste un asunto de importancia clínica.

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestro medio, la administración conjunta de los medicamentos prescritos con alimentos o plantas medicinales es común. Esta práctica está sujeta a la facilidad de recordar los horarios de toma del medicamento asociándolos con los tiempos de comida. Así mismo, la administración de medicamentos prescritos con infusiones de plantas medicinales se debe a la influencia cultural de la medicina ancestral en la población ecuatoriana, principalmente con la finalidad de potenciar la acción farmacológica del medicamento.

Por otro lado, las consultas médicas en el Sistema Oficial de Salud tienen un tiempo límite máximo de quince minutos en el área pública, por lo que el médico podría omitir involuntariamente información relacionada con la medicación y potenciales interacciones con nutrientes o plantas medicinales. También es importante mencionar que el moderado conocimiento sobre este tipo de interacciones por parte de los médicos, nutricionistas y farmacéuticos, sumado al poco acceso de información confiable por parte del paciente,



dan como resultado reacciones adversas derivadas de combinaciones incorrectas entre el medicamento y nutriente/alimento o planta medicinal.

Este tipo de interacciones no son tan ampliamente difundidas ni conocidas como las interacciones entre medicamentos. Sin embargo, su frecuencia es posiblemente mayor debido a que la administración conjunta de los medicamentos prescritos con los nutrientes de los alimentos y los principios activos de las infusiones medicinales ocurre con mucha frecuencia (1). Algunas interacciones de este tipo potencia el efecto del medicamento produciendo hipotensión aguda, bradicardia, debilidad, vómito y diarrea, mientras que en una inhibición del efecto se manifiesta comúnmente con hipertensión arterial, cefalea y mareo (5).

Así, el presente proyecto de investigación busca sintetizar la evidencia científica acerca de la interacción metildopa-nutriente y metildopa-planta medicinal, a fin de constituirse en una fuente de consulta confiable y de fácil acceso para el personal de salud y los pacientes. El conocimiento de este tipo de interacciones permitirá evitar el riesgo potencial de presentar reacciones adversas asociadas.

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

Ecuador se caracteriza por su diversidad cultural y étnica, misma que influencia el consumo de infusiones de plantas medicinales y medicamentos naturales conjuntamente con los prescritos por el médico en el Sistema Oficial de Salud. De hecho, la medicina ancestral se emplea comúnmente como terapia alternativa en el tratamiento de diversas



patologías, por lo que en ocasiones se produce alteración de los efectos farmacológicos del medicamento prescrito (6).

Así mismo, la costumbre de asociar la toma de medicamentos con los horarios de comida como recordatorio, favorece la generación de interacciones farmacológicas entre el medicamento prescrito y los nutrientes presentes en los alimentos, retrasando o potenciando el efecto del tratamiento farmacológico prescrito para la enfermedad.

Por este motivo, es necesario generar fuentes de información confiables y de fácil acceso al personal de salud y a los pacientes sobre las potenciales interacciones medicamento– nutriente/alimento y medicamento-planta medicinal. El presente estudio pretende contribuir a un tratamiento farmacológico eficaz de la hipertensión con metildopa, previniendo y disminuyendo las reacciones adversas asociadas a las interacciones farmacológicas con nutrientes o plantas y, así mismo, favoreciendo la identificación clínica de éstas.





## CAPÍTULO II

### 2. FUNDAMENTO TEÓRICO

#### 2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Un medicamento es un compuesto activo o fármaco que genera una respuesta en el organismo vivo y tiene un fin médico. Su efecto farmacológico puede afectarse por la acción de los principios activos presentes en las plantas o por los nutrientes de los alimentos cuando se administran simultáneamente (1,7).

Las influencias fisiológicas y fisiopatológicas del paciente, además de las características del principio activo y de la forma farmacéutica, la dieta y el estado nutricional, pueden causar un incremento o disminución de la respuesta farmacológica. Por lo tanto, la prevención de dichas interacciones depende del nivel de conocimiento de los profesionales de salud y del paciente (8).

Los metabolitos presentes en las plantas y en los nutrientes de los alimentos dan como resultado dos tipos interacciones: farmacodinámica y farmacocinética, siendo ésta última la que con más frecuencia presenta reacciones adversas o fallos en la eficacia del medicamento, específicamente en el proceso de absorción (1,9).



## 2.2. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

### 2.2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas se producen como resultado de la modificación de la exposición del organismo al fármaco, incluyendo alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por ejemplo, las dietas ricas en grasas aumentan la biodisponibilidad de griseofulvina (antimicótico) mientras que las dietas ricas en fibra disminuyen la absorción de las estatinas y tirosina (8).

### 2.2.2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas producidas por la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los órganos o receptores en los que actúa, provocando el incremento o disminución del efecto farmacológico (5). Por ejemplo, el mecanismo de acción de los anticoagulantes orales con la vitamina K compiten en el hígado. Por lo tanto, una ingesta elevada de vitamina K aumenta la síntesis de factores de coagulación y reduce el efecto anticoagulante. Otro ejemplo donde se puede evidenciar un aumento del efecto farmacológico se refiere a la ingesta excesiva de alimentos ricos en potasio con el consumo simultáneo de diuréticos o de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) dando como resultado el incremento de los niveles plasmáticos de potasio, provocando arritmias cardiacas (8).



### **2.3. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL**

A nivel internacional, la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) es del 6,1%, de las cuales 41,7% son graves y 1,2% mortales (10). Diversos estudios reportan que hasta un 41% de pacientes ambulatorios presenta algún tipo de reacción adversa. Además se calcula que de dicho porcentaje, el 59-81% son predecibles o evitables mientras que el 0,3-23% de ellos pueden terminar en hospitalización (11).

### **2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Las distintas situaciones fisiológicas del ser humano individualizan las necesidades nutricionales y farmacológicas del organismo. Por este motivo es necesario realizar una vigilancia adecuada de las interacciones entre medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal, que podrían poner en riesgo el estado nutricional del paciente o la eficacia terapéutica del tratamiento (8). Existen varios aspectos que condicionan las interacciones farmacológicas, entre ellos se mencionan:

#### **2.4.1. Polimedicación**

La polimedicación o polifarmacia se da mayoritariamente en el paciente geriátrico y hospitalizado, debido al desarrollo de múltiples patologías y la falta de coordinación en el equipo de salud durante la prescripción y administración de varios fármacos (8).



La administración simultánea de múltiples fármacos puede requerir un ajuste en la dosis o modificación de éstos. De igual manera, el estado nutricional de la persona y los cambios fisiológicos como la pérdida de masa muscular, la disminución del agua corporal, de la filtración glomerular, del flujo sanguíneo, de la masa hepática y de la concentración de albúmina plasmática; así como el aumento de alfa-glucoproteína, del pH gástrico y de la grasa visceral también generan alteraciones farmacocinéticas que alteran la eficacia del medicamento y por tanto, requieren un ajuste de dosis (8).

#### **2.4.2. Estado de salud**

La administración conjunta y la potencial interacción de medicamentos con nutrientes/alimentos o plantas puede alterar el estado nutricional del paciente como consecuencia de compartir rutas de absorción, distribución, metabolismo y excreción que generan modificaciones en el sistema gastrointestinal tales como los cambios en el apetito, la variación en el gusto y en el vaciamiento gástrico, vómitos, diarrea, xerostomía, modificación del pH gástrico, cambios en la motilidad intestinal, entre otros factores que producen disminución de la ingesta alimentaria (7,8).

En consecuencia, es importante que durante la terapia farmacológica se realice una valoración nutricional si el paciente disminuye la ingesta habitual alimentaria. De hecho, los requerimientos nutricionales de un paciente de acuerdo a su estado de salud específico, son capaces de alterar los procesos de metabolismo y excreción del medicamento. Así, en referencia al estado de salud del paciente se deben considerar los siguientes aspectos para prevenir una interacción (8):



- Tratamiento farmacológico: número, tipo, dosis de los medicamentos, duración del tratamiento y forma de administración;
- Dieta: valor nutritivo, distribución de tiempos de comida; y,
- Características del paciente: edad, sexo, actividad física, presencia de patologías gastrointestinales, hepáticas o renales.

La valoración nutricional del paciente depende de las medidas antropométricas, exámenes bioquímicos, historia clínica e historia dietética y tiene relación con la acción farmacológica de los medicamentos prescritos. Esta relación se explica en el hecho de que, por ejemplo, una persona con mayor contenido de masa grasa presenta un incremento en la distribución de fármacos liposolubles, los cuales forman reservorios en el tejido adiposo y requieren mayor tiempo para ser eliminados, mientras que en una persona con desnutrición proteico-calórica disminuye la degradación y conjugación de los metabolitos del medicamento, lo que provoca un aumento de su efecto farmacológico (7,8).

#### **2.4.3. Dieta poco variada**

Generalmente, las dietas hiperprotéicas disminuyen la vida media de un fármaco debido al aumento de los procesos de metabolización mientras que las dietas ricas en glúcidos o grasas disminuyen la actividad enzimática, prolongando el tiempo de acción del medicamento (7).

La ingesta de alimentos influye en el pH y vaciamiento gástrico, en la motilidad intestinal y en las secreciones gastrointestinales y hepatobiliares, con el consecuente efecto en la solubilidad y disociación de los principios activos de los medicamentos. Por este motivo,



es recomendable indicar al paciente la forma correcta de administración de los medicamentos prescritos y su posible interacción con los alimentos, ya que puede ocasionar toxicidad o anular la efectividad farmacológica (7,8).

Cabe mencionar también que algunos nutrientes son agentes terapéuticos (nutracéuticos) y algunos medicamentos pueden considerarse como nutrientes (1).

#### **2.4.4. Intervalo terapéutico del fármaco**

Se conoce como intervalo terapéutico (IT) a la concentración de un medicamento que tiene un efecto beneficioso en el organismo por un determinado tiempo. Este intervalo corresponde al segmento comprendido entre la concentración mínima efectiva (cme) y la concentración máxima efectiva (CME). Los efectos tóxicos se producirán si la concentración plasmática del medicamento sobrepasa la CME mientras que si no alcanza el cme no se producirá ningún efecto farmacológico (8).

Existen medicamentos con un IT estrecho y por lo tanto, con un mayor riesgo de toxicidad ya que la concentración plasmática terapéutica del medicamento estará muy cerca de la CME y de la cme. En estos casos es necesario realizar un seguimiento y monitorización de los niveles plasmáticos del medicamento (8).

Las concentraciones plasmáticas de un medicamento se equilibran cuando éste se administra de manera continua y la cantidad administrada del medicamento es igual a la cantidad eliminada (7).



## **2.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL**

### **2.5.1. Antihipertensivos: agentes antiadrenérgicos de acción central**

La metildopa es un medicamento cuyo mecanismo de acción se basa en la formación de metilnoradrenalina y metiladrenalina que actúan como agonistas de los receptores centrales alfa-adrenérgicos tipo II y sobre el sistema renina-angiotensina, disminuyendo los niveles plasmáticos de renina y tono simpático. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-5 horas después de la administración, es decir que el tiempo requerido para observar el efecto farmacológico máximo es de 5 a 6 horas. La metildopa se metaboliza en el hígado y en el tracto gastrointestinal y es eliminada a nivel renal (3).

Actualmente, la metildopa es empleada en el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo. Este medicamento es capaz de atravesar la barrera placentaria siendo detectable en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna (4).

## **2.6. INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES O PLANTAS MEDICINALES CON METILDOPA**

El empleo de hierbas medicinales como recurso terapéutico para la hipertensión puede producir una hipotensión aguda si se administra simultáneamente con los medicamentos prescritos para el tratamiento de la hipertensión. Así por ejemplo, el olivo y el limón poseen acción hipotensora mientras que la valeriana y el apio tienen efecto diurético (12).



En lo referente a los nutrientes, la reducción del consumo de sodio a 2,3 gramos diarios puede disminuir la presión sistólica en 7,1 mmHg y el aumento de la ingesta de potasio puede disminuir la presión diastólica en 1,24 mmHg. Además, el mantenimiento de un estado nutricional normal reduce la presión sistólica entre 5 a 20 mmHg y la actividad física aeróbica no intensa durante 30 minutos al día, reduce la presión sistólica en 4 a 9 mmHg (13,14).

En referencia específica a metildopa, los agonistas alfa II adrenérgico se absorben rápidamente y tienen un amplio rango de biodisponibilidad. Sin embargo, el hierro tiene la capacidad de formar quelatos e inhibir su absorción. Esta interacción se presenta cuando el hierro es suplementado vía oral (15).

## **2.7. PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL**

La OMS, a través de su Programa de Vigilancia Farmacéutica internacional, tiene como principal objetivo reconocer oportunamente las señales que indiquen la presencia de reacciones adversas, mediante la evaluación de los riesgos y el análisis de los mecanismos de acción de los medicamentos (2). Por su parte, en el 2013 se publicó en México una Guía de Práctica Clínica sobre las “Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del Adulto Mayor” en que se describen las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal que deben considerarse en la prescripción del adulto mayor (16). Por otra parte, las Agencias Reguladoras de Estados Unidos y Canadá han establecido la especificación de las contraindicaciones e interacciones en la etiqueta de los productos herbales comercializados (17,18).





En Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia, monitoriza las reacciones adversas e interacciones producidas por los medicamentos prescritos por el médico. Sin embargo, en el reporte de farmacovigilancia del ARCSA no se consideran las potenciales interacciones medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal (19,20).

## **2.8. RELEVANCIA DE LA EJECUCIÓN DE ESTE ESTUDIO**

A pesar de la disponibilidad de evidencia científica sobre las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal, no existe una base de datos libre que recopile toda esta información y la presente de manera accesible y comprensible para los pacientes y el personal sanitario en general. Así, la ejecución del presente proyecto de investigación favorecerá la accesibilidad a información confiable sobre las potenciales interacciones farmacológicas entre metildopa con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales.

La base de datos generada a través de este estudio pretende constituirse en una herramienta confiable de consulta rápida y de libre acceso, que fomente el uso racional y responsable de los medicamentos así como su correcta combinación con nutrientes/alimentos o plantas medicinales con la finalidad de mejorar la respuesta farmacológica, disminuir las reacciones adversas asociadas y obtener resultados terapéuticos satisfactorios.



## CAPÍTULO III

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión/exclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial.
2. Determinar la ecuación de búsqueda para la revisión sistemática de la información contenida en las bases de datos electrónicas.
3. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal.
4. Evaluar la calidad científica de los estudios seleccionados mediante la escala Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).
5. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios primarios seleccionados.



## CAPÍTULO IV

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática cualitativa.

#### 4.2. ÁREA DE ESTUDIO

La disputa entre la medicina occidental y ancestral ha disminuido notablemente estos últimos años. La Organización Panamericana de Salud (OPS) ha tenido la iniciativa de incorporar las perspectivas, medicinas y terapias indígenas en la atención primaria de la salud, con la finalidad de generar armonía entre los distintos sistemas médicos (2). En Ecuador, a pesar de que la medicina occidental ha evolucionado de manera importante, muchos ciudadanos aún prefieren las prácticas ancestrales. En efecto, el uso de plantas con fines medicinales es una costumbre que permanece arraigada a la cultura del pueblo y sus creencias hasta la actualidad (6).

Así, a pesar de que la revisión sistemática cualitativa tiene transcendencia mundial, la presente investigación ha considerado la importancia local que la ejecución de este estudio posee. La ciudad de Cuenca se encuentra en la región Sierra Andina del Ecuador, en Latinoamérica. Es la capital de la provincia del Azuay, geográficamente se encuentra a 2.560 metros sobre nivel del mar y tiene una densidad poblacional de 417.632 habitantes, de los cuales 331.028 pertenecen al área urbana y 86.604 al sector rural. A la fecha, la ciudad de Cuenca cuenta con un número importante de curanderos ancestrales que proveen del servicio de atención médica tradicional a la población y refieren el empleo de infusiones de plantas medicinales como coadyuvante de los



medicamentos prescritos (6). En este contexto, el personal de salud no debe mostrarse indiferente a esta costumbre sino que debe colaborar activamente en el desarrollo de un plan terapéutico que considere las costumbres y tradiciones de los pacientes a fin de evitar las potenciales interacciones farmacológicas y sus posibles consecuencias en la salud.

De igual manera, a nivel local como internacional, existe la costumbre frecuente de asociar los tiempos de comida con la administración de los medicamentos prescritos. Una práctica terapéutica incorrecta puesto que algunos pacientes no mantienen horarios de comida fijos o no consumen dietas variadas, ambos son aspectos que predispone a la presencia de interacciones farmacológicas, con la consecuente modificación de la concentración plasmática del medicamento.

Además, el tiempo establecido para brindar atención dentro de un establecimiento de salud es de veinte minutos en promedio, tiempo insuficiente para el llenado de matrices, prescripción de medicamentos y atención personalizada, por lo que no existe una adecuada educación sobre la administración y el cuidado farmacológico que se debe tener (6,21).

#### **4.3. UNIVERSO Y MUESTRA**

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la construcción y la aplicación de ecuaciones de búsqueda específicas para las bases de datos electrónicas Scopus, PubMed y Biblioteca Virtual de Salud (BVS). La revisión sistemática incluyó los estudios



de origen primario publicados en revistas científicas indexadas durante el periodo 1960 – 2018, sobre interacciones entre la metildopa y nutriente/alimento o planta medicinal. Mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda se obtuvieron 2.682 artículos, de los cuales 296 se encontraron en PubMed, 2.373 en BVS y 13 en Scopus. Con la eliminación de 42 artículos duplicados se incluyeron en la revisión sistemática un total de 2.640 artículos. Del total, un solo artículo fue seleccionado en consideración de los criterios de inclusión.

#### **4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: artículos originales publicados en revistas científicas indexadas
- Fuente documental: PubMed, Scopus, BVS
- Periodo: 1960 – 2018
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Palabras clave utilizadas: Términos (MeSH)
- Artículos originales referidos a interacciones entre nutrientes y/o plantas medicinales con metildopa
- Estudios realizados en humanos



#### **4.5. VARIABLES**

El presente estudio consideró las siguientes variables:

1. Bases de datos electrónicas de carácter científico
2. Revista científica indexadas
3. Año de publicación
4. Idioma
5. Términos MeSH
6. Evaluación GRADE

##### **4.5.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (Anexo 1)**

#### **4.6. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

##### **4.6.1. MÉTODOS**

La revisión sistemática se ejecutó a partir de la aplicación de ecuaciones de búsqueda específicas para las bases de datos electrónicas Pubmed, BVS y Scopus para la identificación de artículos de origen primario publicados en revistas científicas indexadas.



## 4.6.2. TÉCNICAS

La revisión sistemática se desarrolló a través de los siguientes pasos:

### 4.6.2.1. Identificación de los artículos potenciales

Los artículos potenciales se identificaron mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda construidas específicamente para las tres bases de datos electrónicas incluidas en este estudio. Las ecuaciones se construyeron en base a las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome) (22). Los artículos identificados se almacenaron en el gestor bibliográfico “Zotero” con la finalidad de detectar los artículos duplicados. En el Anexo 2 se incluye la ecuación de búsqueda para la base de datos Pubmed.

### 4.6.2.2. Selección de artículos potenciales

La aplicación de los criterios de inclusión a través de la lectura del resumen del artículo o del artículo completo (en los casos en los que fue necesario), permitió la selección de los artículos potenciales, que fueron registrados en una matriz de Microsoft Excel.

Para disminuir el sesgo en la selección, la revisión se realizó de manera independiente por las dos autoras. Cabe mencionar que la lectura completa del artículo se aplicó únicamente en casos de duda. La selección de los artículos reportada independientemente por ambas autoras fue revisada por la Dra. Adriana Orellana, Asesora *ad hoc* de este proyecto con la finalidad de constatar la correcta aplicación de los criterios de inclusión. En el caso de esta revisión sistemática, un solo artículo fue seleccionado.



#### **4.6.2.3. Extracción de datos de los artículos seleccionados**

La extracción de datos del artículo seleccionado se ejecutó de manera autónoma empleando una metodología sistemática y reproducible. La información de interés del estudio publicado en este artículo fue registrada en una matriz en Microsoft Excel y la calidad de la evidencia fue evaluada por medio de la escala GRADE.

#### **4.6.2.4. Análisis y presentación de los resultados**

La interpretación de los resultados obtenidos se desarrolló con la consideración de las limitaciones y sesgos del artículo seleccionado. El análisis de los resultados incluyó la aplicabilidad y recomendaciones para futuros estudios. Finalmente, los resultados obtenidos se presentaron mediante resúmenes de la información extraída del artículo (23).

#### **4.6.3. INSTRUMENTO**

La información obtenida de la identificación, selección de artículos y extracción de los datos de interés así como la evaluación GRADE se registraron en bases de datos elaboradas en Microsoft Excel. Los resúmenes se presentan en la Fig.1 y en las Tablas 1, 2a, 2b, 2c y 2d.





## **4.7. PROCEDIMIENTOS**

### **4.7.1. AUTORIZACIÓN**

La ejecución de esta revisión sistemática no requiere una autorización específica puesto que su objetivo es sintetizar información de carácter público que se encuentra publicada en artículos originales primarios.

### **4.7.2. CAPACITACIÓN**

La capacitación para la elaboración de la ecuación de búsqueda, la búsqueda de artículos, la evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos y el proceso de desarrollo de la revisión sistemática estuvo a cargo de la Dra. Adriana Orellana, asesora *ad hoc* del proyecto de investigación.

### **4.7.3. SUPERVISIÓN**

La supervisión del proyecto estuvo a cargo la Mg. Daniela Vintimilla, Directora del proyecto y de la Dra. Adriana Orellana, asesora *ad hoc* del proyecto de investigación.

## **4.8. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS**

Un estudio cualitativo se diferencia de un cuantitativo cuando los datos no se combinan estadísticamente,

El presente trabajo corresponde a una revisión sistemática cualitativa por lo que no involucra un análisis estadístico de la información extraída del artículo seleccionado. Por



otra parte, la evaluación de la calidad metodológica del artículo seleccionado se ejecutó a través de la aplicación de la escala GRADE (24).

#### **4.9. ASPECTOS ÉTICOS**

Por ser una revisión sistemática de artículos de origen primario, este estudio no requiere de una aprobación ética para su ejecución. No obstante, esta revisión contó con la aprobación de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca para su realización.

#### **4.10. RECURSOS**

##### **4.10.1. RECURSOS HUMANOS**

Recursos humanos directos:

Autores del trabajo de titulación: Diana Amaya Macao y Paula Calderón Abad

Directora: Mg. Daniela Vintimilla

Asesora *ad hoc*: Dra. Adriana Orellana



## CAPÍTULO V

### 5. RESULTADOS

#### 5.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS POTENCIALES

La búsqueda de artículos potenciales en las bases de datos electrónicas dio como resultado un total de 2.682 artículos. De ellos, el 11% se identificaron en PubMed, el 88,5% en BVS y el 0,50% en Scopus. Los artículos se almacenaron en el gestor bibliográfico Zotero con la finalidad de identificar los artículos duplicados, mismos que fueron eliminados. La eliminación de cuarenta y dos duplicados generó un total de 2.640 artículos. Éstos se registraron en una matriz en Microsoft Excel y posteriormente se evaluaron de acuerdo con los criterios de inclusión previamente establecidos (Tabla 1).

**Tabla 1. Número de artículos encontrados en la revisión sistemática**

	Número de artículos	Porcentaje
PubMed	296	11,00%
BVS	2.373	88,50%
Scopus	13	0,50%
TOTAL:	2.682	100,00%
Artículos duplicados		42
Artículos encontrados		2.640

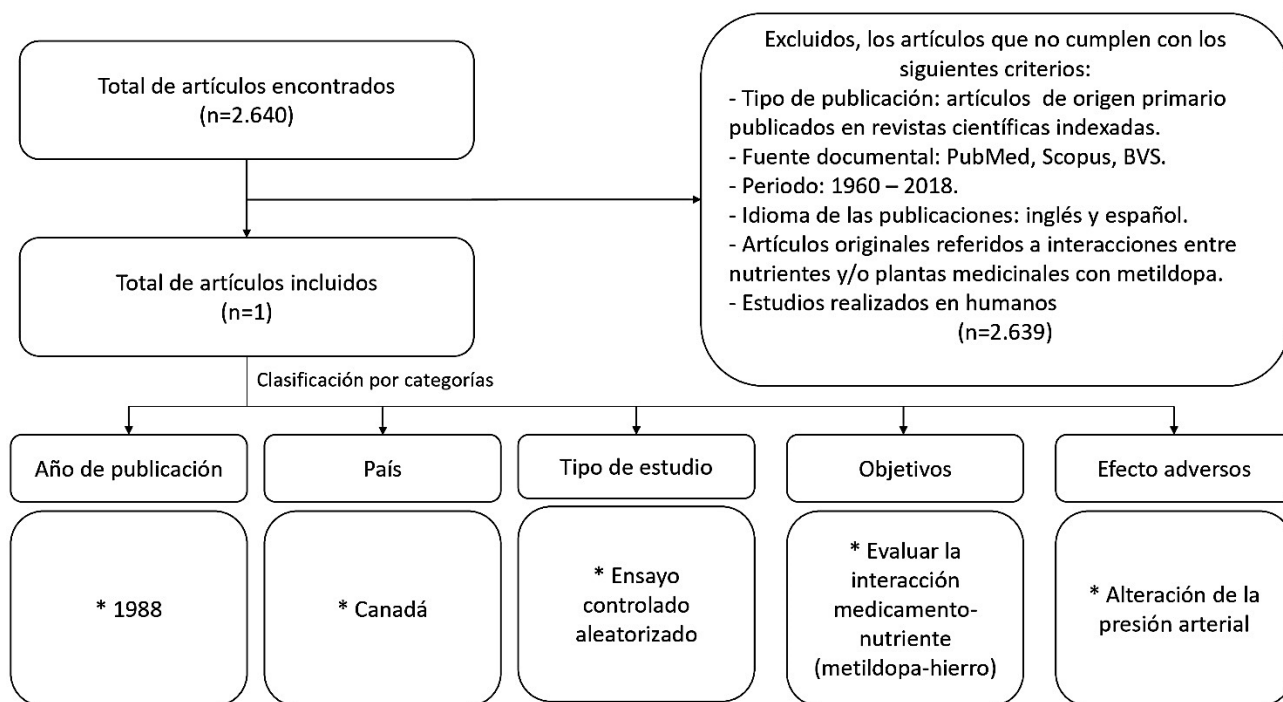
Fuente: Matriz de revisión bibliográfica

Elaborado por: Autoras



Después de la lectura y evaluación de los 2.640 artículos encontrados, solamente un artículo cumplió con todos los criterios de inclusión establecidos. Este artículo correspondió a un ensayo controlado aleatorizado, publicado en el año 1988 y realizado en humanos, en el cual se reporta una interacción de tipo antagonista entre la metildopa y hierro (interacción medicamento-nutriente) que provoca un incremento de la presión arterial y alteraciones en la farmacocinética del medicamento (Figura 1).

**Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos**



Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras



El artículo incluido en este estudio fue publicado en la revista indexada *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Tabla 2a). El objetivo del estudio fue determinar si la administración simultánea de sulfato ferroso y gluconato ferroso influyen en la absorción, el metabolismo o la excreción de metildopa en los sujetos de estudio (Tabla 2b, 2c).

La calidad metodológica de este artículo fue evaluada según los ocho criterios establecidos en la escala GRADE y valorado conforme a los parámetros de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs para ensayos controlados aleatorios (Tabla3). Así la calidad metodológica del artículo seleccionado fue clasificada como moderada (Tabla 2d).



Tabla 2a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos

Artículo No.	Autor(es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Información sobre financiamiento	Tipo de estudio
219	Campbell <i>et al</i>	1988	Inglés	Alteration of methyldopa absorption, metabolism, and blood pressure control caused by ferrous sulfate and ferrous gluconate	Clinical Pharmacology and Therapeutics	Canadá	Apoyado por: General Hospital Research Endowment Fund (Health Science Centre)	Ensayo controlado aleatorizado

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras



**Tabla 2b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados**

Artículo No.	Métodos de reclutamiento	Participantes	Métodos de recolección de datos	Objetivo del estudio	Resultados del estudio	Medición de resultados
219	Aleatorizado, dividido en 16 pacientes sanos y 5 pacientes con hipertensión arterial bajo el tratamiento con metildopa durante 1 año.	*Estudio de sulfato ferroso más metildopa: 9 hombres con un promedio de 28,2 ± 3,8 años y 3 mujeres con un promedio de 27 ± 4,4 años fueron sujetos sanos y sin medicación, que ayunaron desde la medianoche hasta las 12 del mediodía. *Estudio con gluconato ferroso más metildopa: solo participaron 8 sujetos de los antes mencionados más 4 sujetos adicionales (3 mujeres con un promedio de 34,7 ± 4,04 años y 1 hombre de 27 años de edad, sanos y sin medicación). *Tratamiento de metildopa durante un	Todos los sujetos sanos ayunaron desde la medianoche hasta las 12 del mediodía. Después de tomar muestras de sangre entre las 8 y las 9:30 AM, se ingirieron medicamentos y se recogió la orina durante 24 horas en una botella plástica de 4 1/2 L que contenía 15 ml de ácido clorhídrico. Se realizó hemograma completo con frotis periférico, creatinina, BUN (nitrógeno en orina), electrolitos, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa sérica y los resultados fueron normales en todos los sujetos. La presión arterial fue medida en el brazo derecho, con el paciente sentado, con	Verificar si el sulfato ferroso, gluconato ferroso tienen un efecto similar al del sulfato de sodio sobre el metabolismo y la absorción de la metildopa en sujetos normales y sujetos con hipertensión arterial.	Cuando se ingiere la metildopa con sulfato ferroso existe una disminución del 88% de metildopa libre excretada debido a una disminución de la absorción del 73% de ésta. Mientras que cuando se ingiere con gluconato ferroso existe una disminución del 78,8% por una disminución de la absorción del 61%. En los sujetos con hipertensión arterial la presión sistólica y diastólica incrementó cuando se añadió sulfato ferroso al tratamiento, en >15mmHg y >10mmHg,	La media de excreción de orina de 24 horas, para determinar la metildopa absorbida cada metabolito se expresó como porcentaje de la suma de todos los metabolitos medidos para cada sujeto, los valores medios se compararon con la prueba t-student. El teorema binominal se usó para registrar cambios de la presión arterial.



		año más sulfato ferroso: 5 sujetos con edad promedio de $64,8 \pm 6,76$ años, 3 hombres y 2 mujeres.	un esfigmomanómetro de mercurio. Se realizó conteo de tabletas en cada visita.		respectivamente en la mayoría de los pacientes.	
--	--	--	--	--	---	--

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras





**Tabla 2c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: medicamento de interés e interacciones farmacológicas**

Artículo No.	Medicamento prescrito	Interacción farmacológica	Tipo de interacción farmacológica	Nutriente / alimento	Hierba	Consideraciones de seguridad	Limitaciones del estudio
219	*Grupo 1: Metildopa (Aldomet) de 500 mg con Sulfato ferroso de 325 mg (Fesofor). *Grupo 2: Metildopa (Aldomet) de 500 mg con gluconato ferroso de 600 mg. *Grupo 3: Metildopa de 250 mg q.d. (un paciente), 250 mg b.i.d. (un paciente), 250 mg t.i.d. (un paciente) y 500 mg t.i.d. (dos pacientes) con sulfato ferroso 325 mg t.i.d.	Nutriente-medicamento	Antagonismo	Hierro	No aplica	Se reportó un aumento significativo de presión sistólica en 3 sujetos con hipertensión arterial, mientras que la presión diastólica sólo aumentó en 2 de 5 sujetos.	La variabilidad de los datos y el pequeño número de pacientes con hipertensión no permiten extrapolar datos.

\*q.d.=una vez al día, b.i.d.=dos veces al día, t.i.d.=tres veces al día.

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras



Tabla 2d. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE

Artículo No.	Calidad de evidencia GRADE	Justificación del GRADE asignado
219	Alta	Debido a que existe seguridad de evidencia en el efecto encontrado y la magnitud de la misma es grande, además se observa dosis y respuesta especialmente en la alteración de la presión sistólica (estadísticamente significativo) y en la excreción de metildopa.

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras



**Tabla 3. Matriz de la evaluación de la calidad de evidencia (GRADE)**

Calidad	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de la evidencia
	Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Confusión del efecto	
Alta	Falta de cegamiento (-1)	No presenta inconsistencia de resultados.	No presenta indirectividad de la evidencia.	<p>* Los cinco pacientes con hipertensión corresponden a un bajo número de sujetos de estudio.</p> <p>* Con respecto a los cambios de la presión diastólica, se observa que no es estadísticamente significativa en relación a la presión sistólica. En cuanto a la absorción y metabolismo de metildopa con hierro no es clínicamente significativo en comparación a la excreción. (-2)</p>	No presenta sesgos de publicación.	Grande (+1)	Si existe (+1)	No hay confusión (+1)	Alta

Fuente: Matriz de artículos seleccionados

Elaborado por: Autoras



## CAPÍTULO VI

### 6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La metildopa es un pro-fármaco con un amplio rango de biodisponibilidad, que se administra comúnmente por vía oral. Este pro-fármaco se activa a nivel del sistema nervioso central y se elimina por vía renal. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial de mujeres embarazadas y adultos mayores (3).

Los artículos con contenido sobre las interacciones de la metildopa con nutrientes o plantas medicinales fueron evaluados en esta revisión sistemática y luego de un riguroso proceso de selección se identificó un artículo correspondiente a un estudio en el que se manifiesta la capacidad del hierro oral para alterar la eficacia del efecto hipotensor de la metildopa. El hierro es útil en situaciones específicas en las cuales los niveles de hemoglobina se encuentran disminuidos (p.ej. anemia) o los requerimientos de este mineral se incrementan como en el caso del embarazo. Este suplemento mineral se encuentra disponible comercialmente en forma de tabletas, polvo o ampollas como carbonilo de hierro, fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, hierro dextrano, hierro sacarosa y hierro polisacárido (14,25).

En el estudio incluido en la presente revisión sistemática, Campbell *et al.* demuestran que la ingesta simultánea de metildopa con sulfato o gluconato ferroso alteran la absorción de metildopa, posiblemente a nivel del intestino delgado. Esto se debe a una desprotonación que promueve una fuerte afinidad entre la metildopa y el hierro con la consecuente formación de quelatos (15,26), conforme las observaciones *in vitro* de Fiaz *et al.* (27). Aunque la interacción con sulfato ferroso produce un aumento de la sulfatación



de metildopa, el estudio incluido en la presente revisión reporta que la interacción no ocurre por la ingesta de sulfato o gluconato sino por la presencia de iones de hierro. El hierro es el responsable de la disminución en la absorción y en la excreción del medicamento (27).

Adicionalmente, este estudio registra una alteración importante en la presión arterial, cuyos valores disminuyeron en todos los participantes después de la interrupción de la ingesta de sulfato ferroso. Durante la administración simultánea de metildopa y hierro se encontró un aumento  $>15$  mmHg en la presión sistólica de tres sujetos de un total de cinco y la presión diastólica  $>10$  mmHg en dos de los tres sujetos antes mencionados (26).

Por otra parte, en otro estudio realizado en cinco sujetos se logró evidenciar que la carne asada aumentaba la biotransformación de alfa-metildopa cuando se administran simultáneamente. Así, las concentraciones del medicamento no conjugado en plasma y orina disminuyeron significativamente en los sujetos de estudio mientras que esta alteración no se observó con la administración conjunta de metildopa y aminoácidos (28).

Contrariamente, un estudio preclínico realizado en ratas, reportó la interacción entre las proteínas de la dieta y metildopa, reflejando cambios en la presión arterial (29). Puesto que los hallazgos relacionados con la interacción entre metildopa y aminoácidos/proteínas no son concluyentes, se evidencia la necesidad de estudios enfocados en este tipo de interacción.

Así mismo, Uesawa *et al.* realizaron un estudio *in vitro* empleando pulpa de banana y metildopa evidenciando una degradación del medicamento acompañada de una alteración de la coloración rápidamente progresiva de un color claro a marrón,



posiblemente causada por la enzima polifenol oxidasa la cual participa en la biosíntesis de melanina de las plantas (30). Esta evidencia requiere la complementación con experimentación *in vivo* a fin de aclarar los efectos de la absorción intestinal.

En lo referente a la interacción de metildopa con plantas, una revisión bibliográfica sobre interacciones entre los medicamentos y plantas reportó una posible interacción entre metildopa con la planta ma-huang (*Ephedra sinica*), té de chirrido, té mormón, popotillo o uva de mar, usadas comúnmente para el asma o para la pérdida de peso. Se manifiesta que su administración simultánea puede inducir hipertensión, ya que se estimulan el sistema nervioso central (31). Sin embargo, esta información no fue compilada en la presente revisión debido a que se trata de una fuente de origen secundario.

Aunque en la presente revisión sistemática, un solo artículo cumplió todos los criterios de inclusión, otro estudio apoya los hallazgos reportados en este estudio mediante la observación *in vitro* entre metildopa y hierro (27). Por lo tanto, se debería considerar esta interacción en la prescripción y durante la administración de metildopa a fin de evitar posibles efectos adversos o alteraciones en el tratamiento farmacológico. Con respecto a las otras interacciones mencionadas en el análisis y discusión, es menester la ejecución de estudios preclínicos y clínicos para confirmar o descartar dichas interacciones.



## CAPÍTULO VII

### 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permitió identificar la evidencia científica disponible sobre la interacción que ocurre con la administración conjunta de metildopa y hierro (nutriente), misma que produce una disminución de la eficacia del medicamento. En base a esta evidencia, y aunque exista una ausencia de estudios adicionales que confirmen o descarten los hallazgos del estudio seleccionado en esta revisión sistemática, se sugiere evitar este tipo de interacción farmacológica antagonista, especialmente porque se trata de un medicamento prescrito comúnmente para grupos de atención prioritaria como los son las embarazadas y los adultos mayores.

Las ecuaciones de búsqueda se construyeron en base a los criterios PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome) con adaptaciones específicas a cada una de las tres bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus y BVS). La aplicación de las ecuaciones de búsqueda en las tres bases de datos electrónicas generó un total de 2.682 artículos encontrados. Con la eliminación de los elementos duplicados, el total de artículos encontrados en este estudio para el posterior análisis individual fue de 2.640. La selección de los artículos a ser incluidos en esta revisión sistemática se realizó mediante la aplicación de los criterios de selección previamente establecidos. Como resultado, un solo artículo fue seleccionado.



El artículo seleccionado corresponde a un ensayo controlado aleatorizado que investiga la interacción generada por la administración simultánea de metildopa y hierro. En este estudio se muestra un resultado estadísticamente significativo para el incremento en la excreción de la metildopa, mientras que en menores proporciones se evidenciaron alteraciones en la absorción y en el metabolismo. Además se reportó un incremento de los valores de presión arterial en el grupo de personas tratadas con metildopa durante un año cuando ingerían simultáneamente el medicamento con sulfato ferroso.

Para evaluar la calidad del estudio se utilizó la escala GRADE y la lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs para ensayos controlados aleatorios. Se encontró que la confianza sobre la estimación del efecto es alta debido a que existe seguridad de evidencia en el efecto encontrado y la magnitud de la misma es grande.

Los resultados fueron interpretados mediante matrices y figuras que resumieron las características del artículo incluido. La discusión incluyó la información de otros estudios relacionados con el tema de esta revisión sistemática.





## 7.2. RECOMENDACIONES

- El presente proyecto de investigación demostró la necesidad de ejecutar más revisiones sistemáticas de medicamentos usados comúnmente para sintetizar la evidencia científica disponible, hacerla pública y contribuir de esta manera a prevenir y evitar interacciones que podrían ser perjudiciales para los pacientes.
- Existe necesidad de más estudios clínicos cuya evidencia permita conocer las interacciones existentes entre metildopa y nutrientes/alimentos o plantas medicinales a fin de evitar los potenciales efectos que afectarían el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial.
- Se evidencia la necesidad de construir bases de datos de acceso libre y fácil, que guíen al personal de salud y a los pacientes sobre la toma de decisiones en cuanto a las combinaciones del medicamento con nutrientes/alimentos y plantas medicinales.



## CAPÍTULO VIII

### 8. BIBLIOGRAFÍA

1. De Andrés S, Lucena A, de Juana P. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutrición Hospitalaria*. Agosto de 2004; 19(4):195-201.
2. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos* [Internet]. Portal de Información. 2004 [citado el 21 de junio de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/4.html>
3. Calvo DM. Metildopa [Internet]. *Formulario Nacional de Medicamentos*. 2011 [citado el 4 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=528>
4. Nieves Martell C. Mecanismo de acción de las distintas familias de antihipertensivos. *Diabetes Práctica*. 2016;7(2):6.
5. Aldaz Pastor A, Arocas V, Delgado O, Eyaralar T, Gil G. *Introducción a las interacciones farmacológicas*. Primera. Madrid: SEFH; 2013. 367 p.
6. Garzón López DE, Quinche Guillén VE. *Perspectivas actuales sobre las prácticas de la medicina ancestral andina*. Cuenca, Ecuador. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2018.
7. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain L. *Farmacología: Básica y Clínica*. 18a ed. Madrid: Panamericana; 2009. 1344 p.



8. Mestres C, Duran M. Farmacología en Nutrición. Primera. Madrid: Panamericana; 2012. 312 p.
9. Martínez I, García AI, Rodeiro I, Morón F. Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: Potenciales interacciones con fármacos de uso convencional. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2015;3(2):9.
10. Pardo Cabello AJ. Reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. [Granada]: Editorial de la Universidad de Granada; 2008.
11. Machado JE, Giraldo C. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. *Investigaciones Andinas*. 2011;13(22):11.
12. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr Hosp*. Diciembre de 2012;27(6):1866–75.
13. Zhang Z, Cogswell ME, Gillespie C, Fang J, Loustalot F, Dai S, et al. Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. adults: NHANES 2005-2010. *PloS One*. 2013;8(10):e75289.
14. Verdú FJM. Nutrición y alimentación humana. Segunda. Vol. II. Madrid: Ergon Editorial; 2009. 1117 p.
15. van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. *Blood Press*. 2003;12(5–6):351–2.



16. Instituto Mexicano del Seguro Social. Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del Adulto Mayor [Internet]. Primera. México; 2013. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/688GER.pdf>
17. Health Canada. Guidance Documents – Legislation and guidelines – Natural health products [Internet]. Government of Canada. 2004 [citado el 22 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents.html>
18. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Dietary Supplements [Internet]. [citado el 22 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/DietarySupplements/ucm284092.htm>
19. ARCSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. 2013 [citado el 22 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/cnfv/>
20. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013;38.
21. Ramírez Hita S. Políticas de salud basadas en el concepto de interculturalidad: Los centros de salud intercultural en el altiplano boliviano. Avá. 2009;(14):0–0.
22. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. J Med Libr Assoc. 2018;106(4):420–31.



23. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):9.
24. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group, 2013. 2013 [citado el 4 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.9rdbelsnu4iy>
25. Drug interactions checker [Internet]. MedScape. 2018 [citado el 4 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.medscape.com/medicalstudents>
26. Campbell N, Paddock V, Sundaram R. Alteration of methyldopa absorption, metabolism, and blood pressure control caused by ferrous sulfate and ferrous gluconate. *Clin Pharmacol Ther*. abril de 1988;43(4):381–6.
27. Fiaz T, Fatima N, Zaidi SZA, Abbas T, Kazimi MR. Investigation of Iron Complex Formation of Anti-Hypertensive Drug: Methyldopa. *Am J Anal Chem*. el 5 de mayo de 2015;06:551.
28. Stenbaek O, Myhre E, Rugstad HE, Arnold E, Hansen T. The absorption and excretion of methyldopa ingested concomitantly with amino acids or food rich in protein. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. marzo de 1982;50(3):225–9.
29. Sved AF, Goldberg IM, Fernstrom JD. Dietary protein intake influences the antihypertensive potency of methyldopa in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*. julio de 1980;214(1):147–51.



30. Uesawa Y, Mohri K. Degradation of methyldopa by banana. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):441–7.
31. Kumar Pasi A. Herb-drug interaction: an overview | *International Journal of pharmaceutical sciences and research*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4(10):3770-4.
32. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. Vigésimotercera. Madrid; 2014.
33. MeSH Highlights [Internet]. US National Library of Medicine 2017. 2017 [citado el 4 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/clinics/mesh\\_2017.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/clinics/mesh_2017.html)



## CAPÍTULO IX

## 9. ANEXOS

## Anexo 1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Base de datos	Recopilación de publicaciones de contenido científico-técnico (artículos de revistas científicas) en el área específica de la salud (PubMed y Biblioteca Virtual de Salud BVS) y multidisciplinaria (Scopus), seleccionadas en base a la mayor cantidad de producción científica-técnica de interés recopilada (23).	Científico-tecnológica y de investigación	Base de datos en la que se encuentra el artículo científico de interés determinada mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda específica	Escala cualitativa nominal: -PubMed -Scopus -BVS
Revista científica	Publicación periódica, indexada, que compila artículos científicos para la difusión de información novedosa de carácter científico en el área de la salud (23).	Científico-tecnológica y de investigación	Nombre de la revista en la que se publicó el artículo científico de interés	Escala cualitativa nominal: -Nombre de la revista científica indexada.
Año de publicación	Fecha de publicación del artículo de interés en la revista científica indexada (23).	Cronológica	Año de publicación registrado en el artículo científico de interés	Escala cualitativa ordinal: Años 1960 a 2018.



Idioma	Sistema de signos que utilizó el autor del artículo para la publicación de su trabajo de investigación en la revista científica indexada (32).	Lingüística	Idioma de publicación del artículo científico de interés.	Escala cualitativa nominal - Inglés -Español
Términos MeSH	Vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros científicos (33).	Científico-tecnológica y de investigación	Términos MeSH registrados en las bases de datos PubMed, BVS y Scopus.	Escala cualitativa nominal -Términos MeSH relacionados con el tema de interacción farmacológica entre metildopa y nutrientes/alimentos o plantas medicinales.
Evaluación GRADE	Instrumento empleado para evaluar la calidad científica de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Complementa el proceso de extracción de datos de una revisión sistemática (24).	Científico - tecnológico y de investigación	Resultado obtenido de la aplicación del cuestionario GRADE para la evaluación del artículo de interés	Escala cualitativa ordinal: 1. Probabilidad de sesgos a. bajo b. alto c. incierto 2. Probabilidad sobre la aplicabilidad de los resultados a. bajo b. alto c. incierto



**Anexo 2. Ecuación de búsqueda para PubMed**

1	Methyldopa [Mesh] OR "alpha-Methyl-L-Dopa" OR "alpha-Methyl-L-Dopa" OR "alpha-Methyldopa" OR "alpha methyldopa" OR "alphamethyldopa" OR "methyldopate" OR "apo-methyldopa"
2	hypertension OR "high blood pressure" OR "blood pressure"
3	"food-drug interaction" [Mesh] OR "food drug interaction" OR "food-drug" OR "drug-food" OR "food interaction"
4	"herb-drug interaction"[Mesh] OR "herb drug interaction" OR "herb-drug" OR "drug-herb" OR "plant-drug interaction" OR "plant drug interaction" OR "plant-drug" OR "drug-plant" OR "herbal drug interaction" OR "herbal-drug interaction" OR "herbal-drug" OR "drug-herbal"