



Hipercalemia asociada al uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Hypercalemia associated with the use of angiotensin II receptor antagonists and low molecular weight heparin (LMWHs)

Ortiz-Obeso Sandra¹ , Sierra Jorge¹ , González-Puertas Julia² , Valdés Mirta²  & Manrique-Julio Elin Yohana³ 

¹ Pregrado, Programa de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

² Pregrado, Grupo de Investigación Histopatología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Grupo de investigación FARMABAC, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.



RESUMEN

Introducción: La población de pacientes con patologías cardiovasculares ha aumentado, estos requieren en su esquema terapéutico un antihipertensivo en combinación con anticoagulantes para la prevención de procesos trombóticos. Estos fármacos pueden dar lugar a interacciones produciendo hipercalemia, estas interacciones ocurren con frecuencia en las clínicas y/o hospitales, sin embargo, en Colombia son pocos los estudios que han evaluado las consecuencias médicas que implica este tratamiento lo que ha originado una visión mucho más pragmática del manejo cotidiano del paciente.

Objetivo: describir la hipercalemia inducida por el uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II) y Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) a través de la revisión de artículos científicos relacionados.

Métodos: se realizó una selección de artículos científicos publicados entre 2010 a 2020, utilizando el repositorio electrónico de PubMed/ScienceDirect (y artículos de libre acceso en las Bases/Datos de Scopus, MedLine, Scielo y LILACs) según las recomendaciones del tesoro DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para operadores lógicos y descriptores sobre esta temática.

Resultados: Hasta que se realicen más estudios, es conveniente utilizar con precaución los ARA II y las HBPM combinados entre sí en pacientes con afecciones cardíacas y con secreción tubular de potasio alterada ya que se corre el riesgo de modificar los factores que mantienen el balance de potasio produciéndose hipercalemia.

Conclusión: esta revisión describe las bases conceptuales farmacológicas de los ARA II y las HBPM, así como el mecanismo de interacción entre los ARA II y las HBPM relacionados a los factores de riesgo asociados al paciente que conlleva a la hipercalemia y permitió Analizar de manera crítica el algoritmo de detección y prevención desde el ámbito del químico farmacéutico como herramienta de farmacovigilancia.

Para citaciones: Ortiz Obeso, S., Sierra, J., González Puertas, J., Valdés M., & Manrique Julio, E. (2023). Hipercalemia asociada al uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y heparina de bajo peso molecular (HBPM). *Revista Ciencias Biomédicas*, 12(1), 32-40. <https://doi.org/10.32997/rcb-2023-4070>

Recibido: 14 de octubre de 2022
Aprobado: 19 de Diciembre de 2022

Autor de correspondencia:
Julia González Puertas
juliagonzalez@mail.uniatlantico.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2023. Ortiz Obeso, S., Sierra, J., González Puertas, J., Valdés M., & Manrique Julio, E.. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Palabras Clave: hipercalemia; enfermedad cardiovascular; interacción farmacológica; ARA II; HPBM.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the population of patients with cardiovascular pathologies has increased, which require an antihypertensive in combination with anticoagulants for the prevention of thrombotic processes in their therapeutic scheme. These drugs can lead to interactions such as hyperkalemia, these interactions occur more frequently in clinics and/or hospitals, however, in Colombia there are few studies that have evaluated the medical consequences of this treatment, which has led to a much more pragmatic view of the daily management of the patient.

Objective: To describe the hyperkalemia induced by the concomitant use of Angiotensin Receptor Antagonists (ARA II) and Low Molecular Weight Heparins (LMWH) through the review of related.

Methods: a selection of scientific articles published between 2010 and 2020 was made, using the electronic repository of PubMed/ScienceDirect (and free access articles in the Bases/Data of Scopus, MedLine, Scielo and LILACs) according to the recommendations of the DeCS thesaurus (Descriptors in Health Sciences) for logical operators and descriptors on this subject.

Results: Until more studies are carried out, it is advisable to use ARBs and LMWHs in combination with caution in patients with cardiac conditions and impaired tubular potassium secretion, since there is a risk of modifying the factors that maintain the potassium balance. potassium producing hyperkalemia.

Conclusions: this review describes the pharmacological conceptual bases of ARA II and LMWH, as well as the mechanism of interaction between ARA II and LMWH related to risk factors associated with the patient that leads to hyperkalemia and allowed a critical analysis. the detection and prevention algorithm from the pharmaceutical chemical field as a pharmacovigilance tool.

Keywords: hyperkalemia; cardiovascular disease; drug interaction; ARBs; LMWH.

INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas han recibido cada vez mayor atención como consecuencia del creciente desarrollo de nuevos medicamentos durante los últimos 20 años (1). Una de las más importantes son las interacciones de antihipertensivos con los anticoagulantes bien sea por inducción e inhibición enzimática o por competición por la unión a proteínas plasmáticas o modificaciones de la flora intestinal (2,3).

Estas interacciones son frecuentes porque pueden impactar de forma negativa los resultados en salud y son parte del 70,4 % de los problemas prevenibles relacionados con medicamentos. Además, la proporción de reacciones adversas prevenibles causadas por interacciones oscila entre 35 y 81 % (1,3).

En pacientes que padecen de enfermedades cardiovasculares los riesgos de interacciones aumentan debido al deterioro de las vías circulatorias y la conductividad del corazón, estos pacientes suelen tener formulado antihipertensivos y durante hospitalizaciones por tiempo prolongado se les administra dentro del protocolo medicamentos anticoagulantes para evitar eventos tromboticos; pero hay algunas familias farmacológicas como la familia de los antihipertensivos antagonista de los receptores de angiotensina donde sí se administra conjuntamente con algunos anticoagulantes puede llevar a que ocurra eventos adversos medicamentosos, tal como ocurre con el losartán y la enoxaparina Sódica (una HBPM) donde se puede presentar hipercalemia (4,5).

La hipercalemia es una condición clínica común que se puede definir como una concentración de potasio en suero superior a 5,0 mmol/L. La causa más importante del aumento de los niveles de potasio en la práctica clínica diaria es la inducida por medicamentos, ya que alteran la excreción renal de potasio, puede ser asintomática y potencialmente mortal, dificultando el diagnóstico y su gestión (6).

El propósito de esta revisión es describir la hipercalemia inducida por el uso concomitante de ARA II y HBPM como resultado de una interacción farmacológica en pacientes con enfermedades cardiovasculares y analizar de manera crítica el algoritmo de detección y prevención desde el punto de vista del químico farmacéutico como una herramienta de apoyo en la prevención y/o en la detección temprana de este trastorno electrolítico promoviendo actividades de farmacovigilancia, con el fin de disminuir los riesgos de interacción inducidos por estas dos familias de medicamentos en pacientes hospitalizados.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y selección

Sé realizó una revisión bibliográfica (no sistemática) de la literatura internacional especializada, utilizando contenidos digitales sobre la temática propuesta a partir de la búsqueda en repositorios (como Base de Datos) reconocidos: PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, LILACS y Web of Science (Google Scholar/GOOGLE). Para la selección (como criterios de inclusión) se tuvieron en cuenta los siguientes descriptores (tesauro DeCS): 'heparinas, ARAII', 'hipercalemia', 'interacciones' y, sus combinaciones con términos afines (utilizando operadores lógicos 'AND' y 'OR'): 'cardiovascular', 'hipertensión', 'enfermedad coronaria'. En la búsqueda se tuvieron en cuenta como factores restrictivos: fecha de publicación (trabajos publicados entre febrero/2010 y febrero/2020), idiomas de presentación (inglés y español), así como criterios de exclusión relacionados con incompleta, imprecisa y/o irrelevante información sobre: diseño, resultados, fuentes confiables, trabajos duplicados, etc. Teniendo en cuenta estos criterios, fueron examinados un total de 103 artículos agrupados en diferentes formas de registros: revisiones, series de casos clínicos y reportes de casos. Los autores revisaron los trabajos a partir de la lectura de títulos y resúmenes para su selección (o, rechazo). Finalmente, a partir de la interpretación y análisis de toda la información fueron seleccionados 30 artículos que, en su mayoría, conforman la base teórica de este trabajo según los objetivos propuestos.

RESULTADOS

Bases conceptuales farmacológicas de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es uno de los principales reguladores de la presión sanguínea y de la homeostasis

hidroelectrolítica y la angiotensina II, su principal mediador. Inicialmente se pensó que el SRAA se comportaba como un sistema únicamente endocrino, pero en la actualidad está totalmente demostrada su existencia en diversos tejidos (corazón, cerebro, pulmón) de funcionamiento autocrino y paracrino y se le atribuye una importante función en el control cardiovascular (7). Se ha considerado un sistema encargado de la regulación de la presión arterial (PA) y del volumen extracelular. Posteriormente se conoció su influencia en la fisiopatología de la HTA, fundamentalmente basado en la acción de la angiotensina II. Esta sustancia forma parte de la familia de factores neurohumorales, que junto a los propios efectos del aumento de PA son los responsables de la repercusión de la HTA sobre los órganos diana (7).

Los ARA II, también llamados bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA), constituyen un grupo de medicamentos que modulan al SRAA(8), y en la actualidad son los fármacos más usados para tratar la HTA, en particular en pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva(9). Se administran una vez al día y tienen el beneficio adicional de proteger a los riñones de las consecuencias de la PA alta y la diabetes (10). Aunque los antagonistas de los receptores de angiotensina II se están considerando para el tratamiento de enfermedades distintas de la hipertensión (insuficiencia cardíaca con o sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, durante y después de un infarto agudo de miocardio, nefropatía diabética, otras formas de glomerulopatía, reestenosis después de una angioplastia coronaria y aterosclerosis) (7,10)

Los ARA II tienen perfiles clínicos muy similares. Sin embargo, tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, lo que puede conducir a algunas diferencias en la eficacia (11). Se administran exclusivamente por vía oral, sin embargo, tiene una

baja absorción intestinal, debiendo administrarse como sales conjugadas que luego se desesterifican. Presentan elevada unión a las proteínas plasmáticas y un pasaje moderado a través de las barreras con un volumen de distribución < a 1 litro/kilo. Se metabolizan a nivel hepático a través del citocromo CYP2C9 y se excretan hacia el polo biliar del hepatocito, mientras que la tasa de excreción renal de algunos de ellos es moderada (12). Estos fármacos son todos de naturaleza no peptídica, en general derivados benzilimidazólicos y activos por vía oral (13).

Bases conceptuales farmacológicas de las HBPM

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se clasifican como productos biológicos, cuya complejidad molecular se debe al origen diferente del material de extracción y a los procesos de fraccionamiento y producción. La utilidad clínica de la HBPM está bien establecida en el tratamiento y prevención de la trombosis arterial y venosa (14). Además, son obtenidas por despolimerización de la heparina no fraccionada, tienen gran diversidad de pesos moleculares y propiedades fisicoquímicas. El efecto anticoagulante lo ejercen potenciando la acción inhibitoria de la antitrombina sobre el FXa, IIa y en menor medida FIXa(15).

La indicación del tratamiento antitrombótico con base en HBPM vendrá determinada por el tipo de sustrato trombogénico. Los principales eventos tromboembólicos en las que las HBPM tienen indicación son: tromboembolia pulmonar (TEP), accidentes cerebrovasculares (ACV), infarto agudo de miocardio, ataques isquémicos transitorios, tratamiento o profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP), los síndromes coronarios agudos, ya que la trombosis coronaria es el proceso que los desencadena. A su vez, el intervencionismo coronario percutáneo, el tratamiento de elección en un gran porcentaje de pacientes con este síndrome, supone también un potente estímulo para la activación de las plaquetas y de la coagulación (16,17).

Las HBPM poseen un peso promedio de 4 a 5 KDa lo cual corresponde aproximadamente a 15 unidades de mucopolisacáridos (18). Esta propiedad les confiere distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, dentro de las que destacan la mayor inhibición del factor X en comparación con la trombina, su menor unión a proteínas, células (macrófagos, osteoblastos) y plaquetas. El metabolismo es independiente de la dosis, no son aclaradas por el hígado y siendo su velocidad de aclaramiento distinta entre los diferentes preparados existentes, en cuanto a su eliminación, es lenta por vía renal prácticamente completo a las 24 horas, mientras más pequeño es el peso molecular de la HBPM (como la Enoxaparina), más lenta es su eliminación. Por estas razones, algunos autores consideran a la HBPM como el tratamiento de primera línea en la prevención de eventos tromboembólicos (19,20)

El riesgo de la hipercalcemia inducida por heparina aumenta en muchos casos en pacientes con insuficiencia renal y en la población de edad avanzada. Así que es importante que el médico sea consciente de esta complicación y asegurarse de prever un monitoreo apropiado de los niveles de potasio en sérico durante la terapia con heparinas (21).

Interacción farmacológica entre los ARA II y las HBPM

La hipercalcemia por medicamentos es una reacción adversa frecuente dentro de los hospitales, estando entre las primeras reacciones adversas detectadas por métodos activos de vigilancia intrahospitalaria. Esta es una reacción adversa potencialmente grave, en algunos casos asintomáticos con una importante letalidad, pero se puede prevenir con una monitorización adecuada. Esto es de especial relevancia en los pacientes que reciben más de un medicamento que incrementa los niveles de potasio, sobre todo si se trata de medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina aldosterona y es especialmente importante en

pacientes con deterioro de la función renal, con diabetes y en presencia de acidosis metabólica (22,23).

La hipercalcemia puede desarrollarse como resultado del tratamiento con IECA o ARA II. Este efecto secundario es más común en pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o edad avanzada (24). Los pacientes hospitalizados a menudo requieren trombopprofilaxis para prevenir la tromboembolia venosa. Si bien existen múltiples opciones terapéuticas, las HBPM se ven favorecidas por su perfil farmacocinético ventajoso y sus efectos adversos limitados (21,24). En promedio los niveles de potasio aumentan al tercer día de tratamiento con la Enoxaparina Sódica HBPM. Este efecto puede ser independiente de la aldosterona en casos puntuales relacionados con pacientes con enfermedades cardiovasculares (25).

El SRAA juega un papel fisiológico fundamental en la regulación de la PA a través de la homeostasis del agua, sodio y potasio, ya que influyen tanto los factores que alteran la relación entre el potasio plasmático e intracelular, como aquellos que afectan a la eliminación. Las HBPM también pueden afectar a la homeostasis del potasio ya que causa un defecto reversible en la síntesis suprarrenal de aldosterona, bloqueando el efecto estimulador de la angiotensina II en las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal disminuyendo la aldosterona. En pacientes con hipertensión arterial (HTA) o con insuficiencia cardíaca, la activación de este sistema contribuye significativamente en la génesis del daño cardíaco y vascular (26).

Algoritmo de detección y prevención de la hipercalcemia

Es importante que el personal de salud establezca, defina y desarrolle, los pasos a seguir y las herramientas a utilizar en su actuar como profesional en su intervención para la detección y

prevención de posibles casos de hipercalemia relacionados con el uso de medicamentos, en este caso con la familia de fármacos ARA II y HBPM.

Para establecer y elaborar dicho procedimiento de actuación se ha considerado el trabajo de Cerdán y Domínguez (27), en su investigación sobre la

hipercalemia dirigido al médico de atención primaria, presentando la propuesta de un algoritmo de actuación e intervención ante la sospecha de una hipercalemia, pero ahora desde el punto de vista y como herramienta del QF que se recoge en la figura 1

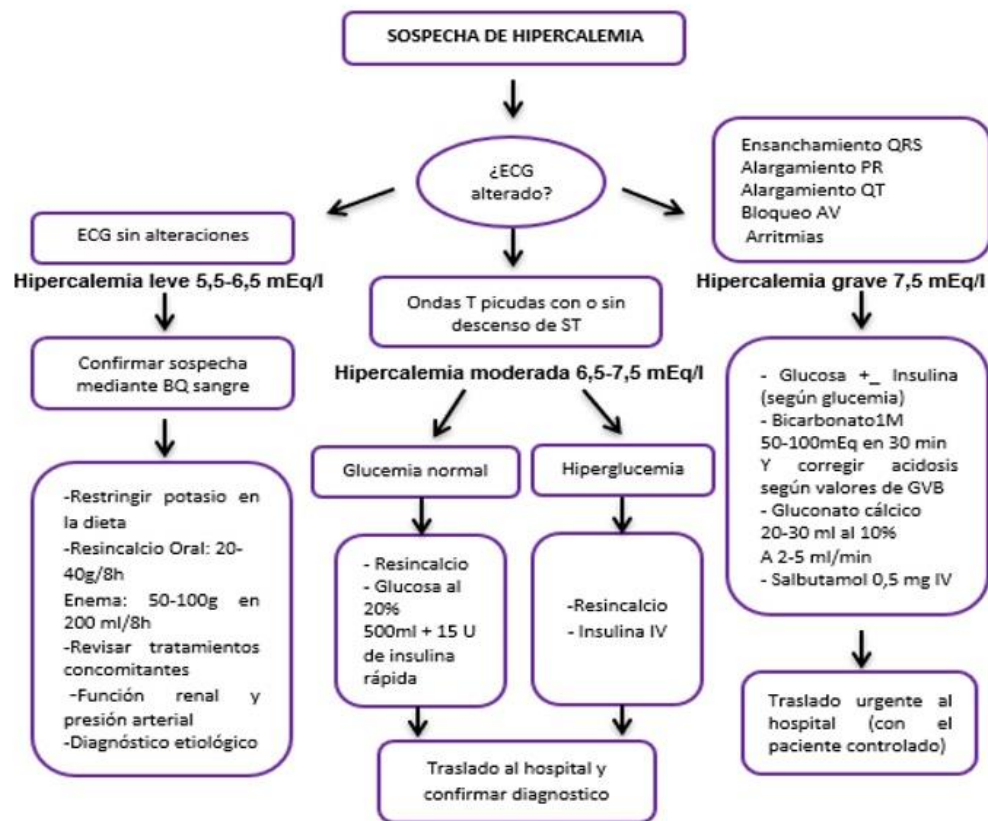


Figura 1. Algoritmo de actuación ante la sospecha de hipercalemia. Recuperado de Cerdán, M.T. y Domínguez, D. (2002). Hiperpotasemia. Urgencias en Atención Primaria.

El papel que desempeña el QF empieza con la identificación de un posible paciente de riesgo, en función de la terapia farmacológica que recibe, cuando se presta esta atención asistencial que recibe el paciente por parte del QF en el seguimiento farmacoterapéutico, establece contacto directo mediante una entrevista, elabora un perfil farmacoterapéutico para la prevención, detección y resolución de Resultados Negativos Asociados al uso de Medicamentos (RNM) y Problemas Relacionados con el Uso de Medicamentos. Con la información obtenida

procede a observar y analizar los datos en función de un algoritmo diseñado con el objeto de definir y determinar la actuación y el asesoramiento que se le va a proporcionar al médico y al paciente. Estos datos serán registrados para su control y seguimiento del cumplimiento de las intervenciones que se han realizado. La clave de la prevención estará sujeta y en función del algoritmo que será una guía para la detección de pacientes de riesgo (o con la hipercalemia) y las opciones de manejo respecto al asesoramiento que se les va a proporcionar.

Una vez identificado, analizado y estudiado el problema, el QF empieza a plantear y a realizar las intervenciones correspondientes, como, por ejemplo: informar al médico de cabecera la interacción farmacológica entre los ARA II y las HBPM, reacción que puede ser mortal para paciente, si no se trata a tiempo. Por último, hacer un seguimiento permanente, en mutua colaboración con otros profesionales de la salud, fomentando estrategias para atender necesidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Este método está centrado en los procedimientos de tratamiento a realizar en caso de una hipercalemia por interacción farmacológica. Cabe resaltar dos aspectos de interés que se podrían estimar; por un lado, se agrupan los pasos a seguir según el nivel de hipercalemia (leve, moderada y/o grave) y por otro, se restringe el consumo de potasio en dieta cuando la hipercalemia es leve. Por lo general, en los casos de hipercalemia grave es cuando se establecen este tipo de limitaciones, pero se considera recomendable asesorar a pacientes con hipercalemia leve sobre la alimentación para evitar problemas mayores. En contexto, la reducción de ingesta de potasio debe hacerse de forma que se cubran sus requerimientos además del resto de nutrientes, y también debe plantearse un sistema que sea fácil de llevar a cabo, tanto en el asesoramiento por parte del QF, como en su aplicación por parte del paciente (28).

CONSIDERACIONES FINALES

El QF puede actuar como un asesor, consultor y supervisor enfocado a prevenir hipercalemia en pacientes de avanzada edad y polimedicadas tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio debido a su conocimiento sobre los de los medicamentos, en este caso los medicamentos inductores de hipercalemia, sus propiedades, posibles reacciones adversas e interacciones, lo cual permitirá generar alertas que ayuden al médico clínico a hacer un mejor enfoque del paciente y evitar efectos

adversos. Teniendo en cuenta que no solo los medicamentos estudiados son causales de hipercalemia, sino que también existen muchos otros fármacos que pueden generarla y que son de venta libre sin receta médica como los IECA, AINES y diuréticos; el farmacéutico juega un gran rol como orientador desde el ámbito ambulatorio como responsable conjunto en la información y seguimiento al paciente.

El QF también puede apoyar la realización de un estudio para evaluar la incidencia, la gravedad y los factores de riesgo asociados a la hipercalemia por estos fármacos lo cual permitiría cuantificar el problema en nuestro medio con más exactitud y poder hacer recomendaciones precisas con el fin de evitarlo.

CONCLUSIONES

1. Los clínicos deben considerar un monitoreo regular de potasio sérico en pacientes que reciben HBPM trombo profiláctica y ARA II en su tratamiento farmacológico.
2. El uso de estos fármacos es común especialmente en pacientes de edad avanzada, con función renal deteriorada y diabetes el riesgo de hipercalemia es especialmente elevado, es fundamental vigilar con frecuencia la función renal y las concentraciones séricas de potasio, con el fin de evitar trastornos cardíacos o musculares graves.
3. Para prevenir la hipercalemia en pacientes hospitalizados además de tener conciencia y absoluto conocimiento de las dosis a administrar de manera individualizada es importante evitar los suplementos de potasio e identificar los factores de riesgo de hipercalemia.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:
concepción/diseño del estudio: SOO, JS, JGP, EYMJ;
recolección, análisis, interpretación de datos: SOO, JS,

EYMJ redacción del manuscrito/borrador: EYMJ, SOO, JS; revisión crítica y aprobación de versión final: JGP, EYMJ; responsable de veracidad e integridad del trabajo: SOO, JS, JGP, EYMJ.

CONFLICTOS DE INTERESES: los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Hernández M, Tribiño G, Bustamante C. Caracterización de las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel de Bogotá. Vol. 38, *Biomédica*. 2018. p. 407–16.
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53.
- Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna*. 2003;20(7):377–84.
- Ali WH, Ahmed SBS, Abdalaziz AM, Elshafie MI MH. Drug-Drug interaction checker. *Jclin Eng*. 2019.
- Torres-Gutierrez JL, Viveros-García JC. Enfermedades cardiovasculares en pacientes hospitalizados mayores de 60 años. *Rev Esp Méd Quir* oct;21(4)136-143. 2016;21(4):136–43.
- Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-Induced Hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014;37(9):677–92.
- Vázquez Vigoa A, Cruz Álvarez N, González Del Valle Z, Vázquez Cruz A. Antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Rev Cubana Med*. 1998;37(2):83–92.
- Daza C, Espinosa LN. Presentación cartel Gestión del riesgo ante la pandemia por SARS CoV 2. 2021;41:146–323.
- Marina Sofía Zurique-Sánchez CPZ-S, Paul Anthony Camacho-López MS-S, Hernández-Hernández SC. Prevalencia de hipertensión arterial en Prevalence of arterial hypertension in. *Acta medica Colomb*. 2019;1–15.
- Brugueras MC. Estado actual de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Rev Cuba Farm*. 2011;45(4):469–70.
- Alba A, Fajardo G, Papaqui J. Farmacoepidemiología de los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) II en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. México. *Rev Enfermería Neurológica*. 2014;13(3):139–46.
- Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P. Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs. *Farm Hosp*. 2011;35(2):84–92.
- Balakumar P, Jagadeesh G. Structural determinants for binding, Activation, And functional selectivity of the angiotensin AT₁ receptor. *J Mol Endocrinol*. 2014;53(2):R71–92.
- Chagas VFPMAMACP. Análisis crítico de los criterios para la evaluación de biosimilares de heparina de bajo peso molecular. *Arq Bras Cardio*. 2010;95(4).
- Rabinovich O, Palmer S, Eo B. Efecto de las Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de primera y segunda generación sobre la prueba de generación de Trombina Effect of first and second generation LMWH on thrombin generation parameters. 2013;17:231–7. Available from: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol_17n3-Efecto_de_las_Heparinas.pdf
- Céspedes-orozco G, Chaverri-fernández JM, López-gonzález J, Zavaleta-monestel E. Original Analysis and Characterization of the Pharmacotherapy of Low Molecular Weight Heparins Prescribed in Hospitalized Patients at the Hospital Clinica Biblica (Costa Rica). 2012;21–6.
- Trejo I. C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad Cirugía*. 2018;18(1):83–90.
- Jorge VS, Gonzalo MR, Helmuth GS. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? *Rev Med Chil*.

- 2010;138(4):487-95.
19. a. Lizbeth Salazar-Sanchez^{1, 2}, Dr. Allan Ramos^{2, 4}, Dr. Jorge Arauz^{1, 2}, Dr. Juan José Madrigal^{1, 2}, Dra. Mayra Cartín B.1 5 & Dr. Daniel Guzmán¹. La importancia de la determinación del Factor X activado para la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular: Experiencia en el Hospital San Juan de Dios, 2009-2011 (Primer Reporte). *Rev Costarr Cardiol.* 2012;2011:2009-11.
 20. Alfonso Figueredo E, Pérez Alvarez ML, Reyes Sanamé FA, Batista Acosta Y, Peña Garcell Y. Nuevas consideraciones en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar. *Rev Cubana Med.* 2016;55(3):224-38.
 21. Bengalorkar GM, Sarala N, Venkatrathnamma PN, Kumar TN. Effect of heparin and low-molecular weight heparin on serum potassium and sodium levels. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(4):266-9.
 22. Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Hiperpotasemia por medicamentos en Madrid. *Reacciones Advers a Medicam V19/ N°3.* 2011;3-4.
 23. Kuijvenhoven, MA, Haak, EAF G-H. Evaluación del uso concurrente de fármacos que influyen en el potasio como factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:1099-1104.
 24. Koren-Michowitz M, Avni B, Michowitz Y, Moravski G, Efrati S, Golik A. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: A prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;13(5):299-302.
 25. Almenar Bonet L, González-Franco Á. Consenso sobre el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: recomendaciones de la SEC-SEMI. *Rev Clínica Española.* 2022;222(4):235-40.
 26. Bandak G, Sang Y, Grams ME. Hyperkalemia After Initiating Renin – Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project Methods Study Design. :1-9.
 27. Cerdán Carbonero MT DND. Urgencias en atención primaria. Hiperpotasemia. *Jano [Internet].* 2002; Available from: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/62/1427/31/1_v62n1427a130_30023pdf001.pdf
 28. Ruiz-Mejía R, Ortega-Olivares LM, Naranjo-Carmona CA, Suárez-Otero R. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic renal disease and dialytic therapy. *Med Interna Mex.* 2017;33(6):778-96.