



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

Estudio de farmacovigilancia descriptivo,
longitudinal, prospectivo en pacientes
diabéticos de la tercera edad.

T E S I S

Que para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Presenta:

Eva García García

Asesora: M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A Alfredo

Por ser una persona tan maravillosa y estar siempre a mi lado, por apoyarme incondicionalmente en todo momento, por darme ánimo y ayudarme a no desfallecer en los momentos difíciles, pero sobre todo por amarme tanto.

A mis padres

Por guiarme, inculcarme buenos valores y educarme, lo que me ayudó a cumplir esta meta, por su amor, sus consejos y por estar conmigo siempre que los he necesitado. ¡Los quiero mucho!

A mis hermanos

Por ser un pilar tan importante en mi vida y acompañarme en los buenos y malos momentos que he tenido y por quererme tanto.

A mis amigos

Leticia, María Luisa, Martha, Ricardo, Rocío, Selene, Uriel y Yaneth por todo el tiempo que pasamos juntos, su apoyo y sus consejos.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por iluminarme, guiarme y darme fortaleza para cumplir esta meta que es tan importante para mí.

A la UNAM

Por haberme brindado un espacio y darme la oportunidad de formar parte de una gran comunidad.

A la maestra Maru

Por permitir que hiciera mi tesis con ella, por ser tan paciente y regalarme su tiempo, por sus consejos y por ser tan buena profesora y ser humano.

A mi jurado

Por dedicarme su tiempo y porque han permitido mediante sus ideas y consejos que hiciera un mejor trabajo.

Al profesor Ricardo y a la clínica BRIMEX

Por haberme recibido y permitido que realizara parte de mi trabajo con ellos.

INDICE

	Página
1.0 Introducción	1
2.0 Objetivo	3
3.0 Generalidades	4
3.1 Farmacovigilancia	4
3.1.1 Farmacovigilancia en México	6
3.1.2 Reacciones Adversas a los Medicamentos	10
3.1.3 Clasificación de las RAM	11
3.1.4 Factores que predisponen la aparición de Reacciones Adversas a los Medicamentos	18
3.1.5 Interacciones Farmacológicas	19
3.1.6 Clasificación de las Interacciones Farmacológicas	20
3.1.7 Factores que predisponen la aparición de las Interacciones Farmacológicas	27
3.1.8 Estudios Epidemiológicos	29
3.1.9 Métodos de Farmacovigilancia	31
3.2 Farmacocinética del anciano	38
3.2.1 Modificaciones farmacocinéticas	39
3.3 Diabetes	42
3.3.1 Fisiología y Bioquímica en personas sanas	43
3.3.2 Fisiopatología de la Diabetes Mellitus	52
3.3.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1	56
3.3.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2	57
3.3.2.3 Complicaciones de la Diabetes	62
3.3.3 Diagnóstico de la Diabetes	71
3.3.4 Tratamiento de la Diabetes Mellitus en el adulto mayor	75
3.4 Tablas de RAM e IF reportadas de los antidiabéticos	82
4.0 Metodología	100
5.0 Resultados	101
6.0 Análisis de resultados	119
7.0 Conclusiones	122
Anexo 1	124
Anexo 2	129
8.0 Bibliografía	132

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

	Página
Tabla 1. Características de las RAM según la clasificación de Rawlins y Thompson.	16
Tabla 2. Estimulantes primarios de la secreción de insulina.	46
Tabla 3. Transportadores titulares de glucosa.	47
Tabla 4. Efectos metabólicos de la insulina en el hígado, el músculo y el tejido adiposo.	49
Tabla 5. Factores de riesgo para Diabetes Mellitus.	52
Tabla 6. Clasificación de la Diabetes Mellitus.	54
Tabla 7. Características que diferencian a la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2.	55
Tabla 8. Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico.	72
Tabla 9. Criterios del Diabetes Expert Comité para la evaluación de la prueba estándar de tolerancia a la glucosa.	73
Tabla 10 y 11. RAM e IF reportadas de los antidiabéticos.	82
Tabla 12. Frecuencia de edades de los pacientes incluidos en el estudio.	101
Tabla 13. Antidiabéticos incluidos en el tratamiento de los pacientes en estudio.	104
Tabla 14. Frecuencia de edades de los pacientes que se relacionaron con una RAM.	106
Tabla 15. RAM que presentaron los pacientes en estudio.	108
Tabla 16. Relación de número de RAM presentadas por paciente.	109

FIGURAS

Figura 1. Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia.	7
Figura 2. Diseños de estudios usados en investigación epidemiológica.	30
Figura 3. Diagrama de la liberación, a partir de las células β de insulina estimulada por la glucosa.	45

1.0 INTRODUCCION

Los efectos causados en las personas tanto por las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) como por las interacciones farmacológicas (IF) pueden ser graves o incluso pueden llegar a provocar la muerte, por lo tanto es de suma importancia seguir monitoreando a los medicamentos una vez que salen al mercado, ya que los estudios que se realizan antes de su comercialización no son suficientes para que se puedan detectar RAM raras o poco frecuentes ni se puede observar su efecto a largo plazo ya que los estudios realizados son relativamente cortos.

Por lo mencionado anteriormente es necesario llevar a cabo estudios de farmacovigilancia a nivel mundial con la finalidad de poder detectar, notificar, registrar y prevenir las RAM que se presenten, por lo que es indispensable contar con un programa de farmacovigilancia eficiente en el que haya una colaboración de todo el equipo de salud para que funcione adecuadamente.

En México hace años que se estableció un programa de farmacovigilancia, pero desafortunadamente no ha tenido el desarrollo deseado por diversas razones como son: falta de apoyo del personal involucrado, falta de información, falta de personal capacitado, etc.

Por otro lado la diabetes hoy en día representa uno de los principales problemas de salud pública en México, nuestro país se ubica entre los de mayor número de casos registrados mundialmente, la perspectiva futura señala que la cantidad de diabéticos seguirá aumentando.

Esta enfermedad se ha convertido en una epidemia mundial debido a los altos índices de muertes que se han registrado en los últimos 10 años. Por ejemplo; en México una tercera parte de los infartos al miocardio y la mitad de las insuficiencias renales crónicas son consecuencia directa de la diabetes.

Por lo anterior cabe hacer énfasis en que es necesario que se realicen estudios de farmacovigilancia enfocados a este problema de salud para determinar las RAM y las IF entre los diferentes medicamentos que se emplean para el tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones en particular en ancianos porque es una población especialmente susceptible a presentar tanto

RAM como IF por diversas causas, por mencionar algunas de ellas es que por lo regular padecen más de una enfermedad por lo cual requieren tomar varios medicamentos al mismo tiempo, además de que existen modificaciones producidas por el envejecimiento que afectan la función de muchos órganos y sistemas lo que altera la respuesta a los medicamentos, entre otras.

El presente trabajo es un estudio de farmacovigilancia a través de una evaluación prospectiva sobre el empleo de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos ancianos llevado a cabo en una clínica de beneficencia del Distrito Federal.

2.0 OBJETIVO

Llevar a cabo un estudio de farmacovigilancia a través de la revisión de historias clínicas y la entrevista a pacientes diabéticos ancianos para determinar los efectos adversos más frecuentes en esta población.

3.0 GENERALIDADES

3.1 FARMACOVIGILANCIA

La OMS define a la farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas a los Medicamentos”. [1]

A pesar de que los medicamentos son sometidos a diversos estudios antes de su comercialización, estos no son suficientes para detectar RAM poco frecuentes o raras, aunado a esto están las restricciones al momento de seleccionar a la población que es sometida al estudio, porque por lo regular los estudios no se realizan con recién nacidos, ancianos, con personas con insuficiencia renal, daño hepático, embarazadas, etc. Además de que la duración de los ensayos es relativamente corta por lo cual no se observan los efectos que puede provocar el fármaco a largo plazo.

En base a lo anterior es necesario realizar una vigilancia de los medicamentos después de su comercialización para evitar una tragedia como la ocurrida en los años 60's con la talidomida que ocasionó la aparición de focomelia (malformación congénita caracterizada por el acortamiento o ausencia de los segmentos medios de las extremidades) en niños de madres a las que se les había administrado este medicamento; o la presencia de problemas oculares graves en pacientes a los que se les administró practolol en los años 70's que no se detectó hasta después de que un millón de pacientes recibieran tratamiento cuatro años después de su comercialización. [1,2]. Fue así como surgió el interés por detectar las RAM y desarrollar programas de farmacovigilancia.

No es tan fácil conocer la frecuencia real con que se producen RAM, pero según artículos publicados sobre estudios realizados en hospitales de otros países, así como la experiencia existente en el nuestro demuestran que aproximadamente del 3 al 5% de las admisiones que se producen en las urgencias de un hospital general son debidas a una RAM y que entre un 10 y un

20% de los pacientes ingresados en un hospital recibiendo medicamentos, desarrollan alguna RAM; estas RAM pueden ser en ocasiones tan graves, que aproximadamente un 1% de los pacientes que las padecen fallecen como consecuencia de las mismas [1].

Por todo lo mencionado anteriormente es de suma importancia establecer un programa de farmacovigilancia que esté enfocado tanto en la prevención como en la detección de RAM y para que funcione adecuadamente debe contar con la participación y apoyo de todo el personal sanitario, así como cumplir con los siguientes objetivos:

- Conseguir una rápida detección de los efectos adversos, especialmente de los más graves.
- Describir nuevas RAM y evaluar su importancia clínica.
- Establecer la frecuencia real de las RAM.
- Determinar los factores predisponentes a la aparición de RAM.
- Desarrollar programas de formación e información sobre RAM dirigidos a todo el personal sanitario.
- Adoptar medidas enfocadas al tratamiento eficaz y a la posible prevención de las RAM. [1]

Y así fue que en 1962 bajo la vigilancia de la OMS se puso en marcha un sistema de notificación espontánea creando un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Los primeros sistemas de notificación de las RAM empiezan a surgir entre los años de 1962 y 1965 por parte de varios países como Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos, Alemania, entre otros.

En 1968, la OMS creó un organismo encargado de observar y registrar a nivel mundial, los diferentes reportes de eventos adversos de los diversos medicamentos que se comercializan en varios países, esto lo hace a través del centro de monitoreo de Medicamentos “Uppsala”.

México se unió a este programa internacional de farmacovigilancia en el año de 1999, desde entonces se han realizado grandes esfuerzos en nuestro país por desarrollar la farmacovigilancia.

Actualmente la Secretaría de Salud utiliza los siguientes métodos para realizar la farmacovigilancia en México:

- ✓ Notificación espontánea: Método sencillo, abarca a toda la población y a todos los medicamentos, permite detectar las RAM poco frecuentes.
- ✓ Estudios de farmacovigilancia intensiva (centrados en el paciente y en el medicamento).

3.1.1 FARMACOVIGILANCIA EN MEXICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

La vigilancia farmacológica ha tenido un desarrollo lento en México, debido a la falta de la cultura de farmacovigilancia, consecuencia de diversos factores. A pesar de ello recientemente se han dado algunos intentos importantes de implementar esta disciplina científica por parte de las autoridades sanitarias, asociaciones médicas, asociaciones farmacológicas y la industria farmacéutica.

A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los laboratorios productores y de este modo, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

El gobierno tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en México y de establecer normas para reglamentar no solamente la comercialización, sino también la utilización de los mismos en pro de la defensa de la salud de los consumidores.

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa tomando en cuenta tanto sus ventajas como desventajas, siendo preocupación primordial su eficacia y seguridad, la relación riesgo/beneficio con respecto a la indicación terapéutica y que el producto presente un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. Esta evaluación se realiza en el momento de registrar el producto. [2]

En la figura 1 se muestra el flujo de información que se lleva a cabo en el proceso de farmacovigilancia en nuestro país.



FIGURA 1: Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia.

La información sobre las reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

El aviso de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en México se realiza de acuerdo a un formato emitido por la Secretaría de Salud o por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (ver anexo 1) y podrá ser enviado a la Subdirección de Farmacopea y Farmacovigilancia ubicada en la Calle Monterrey 33, 9º piso, Col. Roma, Del. Cuauhtemoc, C.P. 06700, México, D.F., FAX (0155)55-14-85-81, o al correo electrónico: farmacovigilancia@salud.gob.mx. [3]

La información que se proporciona es estrictamente confidencial, y el formato debe ser llenado en todas y cada una de sus secciones de la siguiente manera:

1.- INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DE LA SOSPECHA DE RAM.

- **Iniciales del paciente.** Indicar las iniciales de la siguiente forma: Apellido Paterno, Apellido Materno y Nombre(s).
- **Fecha de nacimiento.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- **Edad.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregar la edad de la madre.
- **Género.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- **Estatura.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- **Peso.** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- **Inicio de la reacción.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió la sospecha de reacción adversa al medicamento.
- **Descripción de la reacción, resultados de laboratorio y exploración.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precisar el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- **Consecuencias del evento.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señalar la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.

- **Consideraciones del evento.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- ANAMNESIS

Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo, antecedentes familiares, fisiológicos y patológicos.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN.

Para laboratorios productores: Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

3.1.2 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM)

Actualmente las RAM se presentan frecuentemente entre la población y esto se debe a varios factores, entre ellos se destacan:

- El abuso en el consumo de medicamentos, algunas de las veces por automedicación.
- Dispensación de bastantes medicamentos sin receta médica.
- Mezclas de varios principios activos en un solo medicamento.

En 1969 la OMS definió la reacción adversa a un medicamento como “aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas

en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”. [4]

Muchas de las RAM desafortunadamente no se diagnostican como tales, aunado a esto particularmente las de menor gravedad tienden a no ser reportadas, es por estas razones que no se le da la importancia que debería al impacto que tienen las RAM.

Dependiendo del tipo de estudio y de la población que se investiga, la incidencia de las RAM oscila entre 1 y 30%.

En los hospitales aproximadamente el 5% de los ingresos son debido a RAM, mientras que el 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM, 7% graves y 0.32% mortales. [5]

3.1.3 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

La clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad, ellos las dividen en reacciones tipo A (augmented) y las reacciones tipo B (bizarre). Otros autores han añadido otros tipos: las reacciones tipo C (continuos), las de tipo D (delayed) y las de tipo E (end-use).

a) Reacciones de tipo A (Augmented)

Son las desencadenadas por los efectos aumentados o exagerados de un medicamento, algunos efectos característicos de este tipo son: la hipoglucemia producida por hipoglucemiantes orales, o la somnolencia a que pueden dar lugar las benzodiazepinas cuando se prescriben como ansiolíticos.

Las reacciones de tipo A forman parte del 80% de las RAM, son predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento y habitualmente son de baja mortalidad, hay una relación simple entre dosis-respuesta y pueden ser evitadas o tratadas mediante un ajuste en la dosis, de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente. [2,7 ,9]

Algunos ejemplos de las reacciones de este tipo son:

1.- Efectos colaterales

Este tipo de efectos son esperados pero indeseables, en la mayoría de los casos aparecen conjuntamente con los efectos terapéuticos deseados al administrar un medicamento. Por ejemplo la somnolencia que causan los antihistamínicos, la sequedad de boca y visión borrosa que aparece tras la administración de atropina.

2.- Sobredosificación

Puede ocurrir si el paciente padece alguna insuficiencia en los órganos responsables del metabolismo y excreción del fármaco. Por lo tanto, los efectos tóxicos de la sobredosis están directamente relacionados con la cantidad total de medicamentos en el organismo. Son efectos farmacológicos previsibles.

b) Reacciones de tipo B (Bizarre)

Son reacciones que no están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento, no dependen de la dosis, ya que algunos pacientes presentan una reacción de este tipo a dosis por debajo de la terapéutica y otros pueden tolerar dosis muy altas, representan el 10-20% de las RAM, son difíciles de evitar porque dependen del individuo y son menos comunes que las reacciones de tipo A, aunque son usualmente más serias y pueden poner en riesgo la vida, por lo cual tienen una alta mortalidad, son impredecibles durante la fase clínica porque el número de pacientes que son incluidos en los estudios es reducido lo que hace muy difícil su detección durante esta etapa, por lo regular se descubren después de que el medicamento ha sido comercializado. [2,7,9]

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1.- Reacciones por idiosincrasia

El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Las reacciones de idiosincrasia o de intolerancia a medicamentos se presentan solo en algunos pacientes y son poco frecuentes. Estas reacciones tienen un condicionante genético en su origen, este condicionante puede producir alteraciones

farmacocinéticas o farmacodinámicas, siendo estas la base de este tipo de reacciones.

Las reacciones a los fármacos debidas a la idiosincrasia, son usualmente causadas por niveles anormales de enzimas encargadas de metabolizar los fármacos y pueden presentarse de alguna de las siguientes formas:

- Completa ausencia de enzimas que metabolizan los fármacos.
- Cantidad insuficiente de enzimas que metabolizan los fármacos.
- Cantidad mayor a la necesaria de enzimas que metabolizan los fármacos.

Así por ejemplo se suele observar en algunos niños y adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutathion reducido en estas mismas células dando como resultado anemia hemolítica, ya que ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria.

2.- Reacciones por mecanismos inmunológicos

También se les conoce como reacciones de hipersensibilidad o alergias, aproximadamente del 5-10% de las reacciones impredecibles son alérgicas, en general producen síntomas que no guardan relación con la dosis ni con los efectos farmacológicos del medicamento, desaparecen al suspender la administración del fármaco y es necesario que haya un contacto previo con el fármaco o con fármacos de estructura química similar para que se produzca la sensibilización, cabe agregar que mínimas dosis del medicamento pueden desencadenar reacciones serias.

Se distinguen cuatro tipos según la clasificación de Gell y Coombs:

➤ Reacciones Tipo I: Inmediata ó anafiláctica

Se caracterizan por aparecer en los primeros 60 minutos después de la administración del medicamento. Este tipo de reacción está mediada por la inmunoglobulina E (IgE), fabricada por el organismo en cantidades elevadas

tras la primera exposición a un alérgeno, en este caso el alérgeno es el medicamento e interacciona con las IgE que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos, lo que determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, edema, entre otras.

También pueden manifestarse en forma de urticaria generalizada que se acompaña o no de edema con dificultad para la deglución o respiración si hay edema de glotis, conjuntivitis, asma, en ocasiones pueden existir síntomas de broncoespasmo o resultar en una reacción anafiláctica sistémica con amenaza para la vida del paciente caracterizada por shock anafiláctico que transcurre con hipotensión y pérdida de conciencia.

Por ejemplo pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la inyección de penicilina o de otros antimicrobianos.

➤ Reacciones Tipo II: Citotóxicas

Se producen por interacción de anticuerpos circulantes con antígenos farmacológicos unidos a membranas celulares, generalmente de células sanguíneas. La unión del antígeno y el anticuerpo (IgG ó IgM) producirá la destrucción celular por activación del complemento produciendo lisis celular.

Para las reacciones de este tipo destacan dos tipos de complicaciones:

-Hematológicas: Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, leucopenias, agranulocitosis.

-Nefritis intersticial alérgica, cursa con exantema morbiliforme, fiebre, leucocitosis, eosinofilia, azoemia, piuria, cilindruria, hematuria, proteinuria.

Algunos de los medicamentos que pueden producir estas reacciones son: la cefalotina y las sulfonamidas pueden originar agranulocitosis.

➤ Reacciones Tipo III: Por inmunocomplejos

Este tipo de reacciones sucede cuando el antígeno (que en este caso es el medicamento) y el anticuerpo circulante forman un complejo por precipitación

en la sangre que se deposita en los vasos sanguíneos y en el espacio extracapilar, lo que provoca la activación del sistema complemento y quimiotáxis de neutrófilos, que al fagocitar el inmunocomplejo liberan enzimas lisosomales, siendo estas las responsables de daño en los tejidos.

Las manifestaciones clínicas por este tipo de reacciones son:

-Vasculitis sistémicas y cutáneas que es la manifestación más común de las reacciones tipo III.

-Enfermedad del suero que viene acompañada de urticaria o angioedema, aunque también se puede manifestar como exantema o eritema multiforme, artralgias, linfadenopatía y generalmente se presenta fiebre.

-Lupus eritematoso.

Los medicamentos que pueden producir este tipo de reacciones son: las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, nitrofurantoína, entre otros.

➤ Reacciones Tipo IV: Con mediación celular

Las reacciones de este tipo se manifiestan en respuesta a medicamentos, cosméticos o químicos ambientales, resultan de una interacción directa entre un alérgeno y linfocitos sensibilizados previamente, lo que provoca la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eccema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células.

Pueden producir este tipo de reacción los antihistamínicos, los derivados mercuriales usados en forma tópica.

En la tabla 1 se muestran las características de las reacciones adversas tipo A y tipo B.

	Tipo A	Tipo B
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar dosis	Suspender el medicamento

Tabla 1 Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.

c) Reacciones de Tipo C (Continuos)

Este tipo de reacciones están relacionadas con los tratamientos prolongados de un medicamento, lo que puede originar acumulación del mismo en diferentes tejidos, por ejemplo: las tetraciclinas en el hueso, las sulfonamidas en los túbulos renales o nefropatía por analgésicos. [10,11]

d) Reacciones de Tipo D (Delayed)

Estas reacciones pueden empezar a desarrollarse al inicio del tratamiento, pero aparecen tiempo después, tal es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis. No es necesario que el medicamento se haya administrado por tiempo prolongado para que se manifiesten como en el caso de las reacciones de tipo C, lo que sucede es que aparecen tarde, aunque la exposición al medicamento haya sido por poco tiempo o se haya producido con mucha anterioridad. [10,11]

- ✓ Carcinogénesis: Durante la fase preclínica se realizan estudios con animales de diversa especies para examinar la capacidad carcinogénica de un fármaco, aunque estos estudios a veces no son suficientes por la breve duración y porque no siempre son extrapolables a la especie

humana, por lo que es necesario recoger información al respecto una vez que el medicamento salió al mercado.

- ✓ Teratogénesis: Los fármacos son capaces de atravesar la barrera placentaria en mayor o menor grado y actuar sobre el feto. Por lo tanto pueden producir efectos tóxicos y/o teratogénia. Los efectos teratogénicos pueden manifestarse de diversas formas:

- Infertilidad: La mutagénesis de las células germinales produce infertilidad.

- Muerte: Algunos fármacos pueden producir abortos espontáneos y muerte perinatal. Los abortos en estadios precoces del embarazo pueden manifestarse como infertilidad.

- Alteraciones del crecimiento fetal.

- Alteraciones del desarrollo, tanto con manifestaciones morfológicas, bioquímicas como alteraciones de la conducta.

El mayor riesgo de producir alteraciones importantes en el desarrollo existe en el primer trimestre del embarazo, sobre todo en las primeras ocho semanas, periodo en el que es posible que se estén tomando fármacos desconociendo la existencia de un embarazo.

Algunos fármacos con efecto teratogénico comprobado en el ser humano son: aminopterina, andrógenos, gestágenos, talidomida, warfarina, tetraciclina.

e) Reacciones de Tipo E (End-use)

Este tipo de reacciones se producen cuando termina un tratamiento, generalmente se manifiestan con la reaparición del síntoma por el que se había iniciado el tratamiento y al suspenderlo aparece de forma más acentuada.

[10,11]

3.1.4 FACTORES QUE PREDISPONEN LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Existen varios factores que pueden contribuir al aumento del riesgo de aparición de RAM en los pacientes, entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Edad:** Las RAM se producen más frecuentemente en recién nacidos y en ancianos, esto se debe a que en los recién nacidos el metabolismo no está completamente desarrollado y en los ancianos por mencionar un ejemplo el proceso de eliminación está reducido lo que puede provocar acumulación del fármaco.
- **Sexo:** Existen estadísticas que indican que existe un número mayor de RAM en el sexo femenino por ejemplo: Las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitalíticos. [15]
- **Patología asociada:** La existencia de una enfermedad previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos. Por ejemplo: En personas de edad avanzada con osteoporosis, la administración de corticoides, no solo puede empeorar el cuadro por inhibición de la absorción de calcio y de la formación ósea, sino que puede llegar a producir fracturas espontáneas.
- **Polifarmacia:** El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones entre los medicamentos que pueden desencadenar alguna RAM.
- **Factores genéticos:** Un ejemplo de la importancia de factores genéticos en el riesgo de aparición de RAM, es el aumento de la incidencia de anemia hemolítica que se produce con ciertos fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.[4]
- **Insuficiencia renal:** La insuficiencia renal trae como consecuencia un retraso en la eliminación de fármacos, lo cual aumenta el riesgo de aparición de RAM en fármacos que son eliminados por vía renal.

- **Insuficiencia hepática:** la disminución de la función hepática es un problema para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación es el metabolismo. [4]
- **Historia general de alergia:** Los pacientes con historia general de alergia son más propensos de desarrollar alergia a un fármaco. [4]

3.1.5 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS (IF)

Cuando a una persona se le administra o ingiere más de un medicamento de una manera simultánea corre el riesgo de presentar una interacción farmacológica, aunque no todas las interacciones entre medicamentos son dañinas, ya que hay algunas que son benéficas para el paciente, por ejemplo en el caso de la administración simultánea de dos medicamentos, puede ser que uno de ellos aumente el efecto farmacológico deseado del otro, a una dosis relativamente pequeña.

Una IF es la influencia que tiene un medicamento, sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento, cuando ambos son administrados simultáneamente.

Es posible que un paciente esté bajo tratamiento de varios médicos y por lo tanto puede recibir prescripciones de cada uno de ellos y si a esto se añade el consumo de medicamentos de venta libre se aumenta el riesgo de padecer una IF.

Las personas de edad avanzada, que generalmente toman dos o tres veces más medicamentos que los adultos más jóvenes, se encuentran en riesgo de presentar una IF por esta razón, pero también porque los procesos de envejecimiento tienden a reducir la función renal y hepática, lo cual afecta el metabolismo y la excreción del medicamento. [12]

La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos, que genere un efecto no deseado, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente [13]:

- En pacientes que reciben hasta cinco medicamentos la probabilidad es del 4%.
- En pacientes que reciben entre seis y diez medicamentos la probabilidad es del 10%.
- En pacientes que reciben entre once y quince medicamentos la probabilidad es del 28%.
- Y para aquellos pacientes que reciben entre dieciséis y veinte medicamentos la probabilidad es del 54%.

3.1.6 CLASIFICACION DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS (IF)

Las IF pueden clasificarse de la siguiente forma:

- a) Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas)
- b) Interacciones farmacocinéticas
- c) Interacciones farmacodinámicas
- d) Interacciones entre alimentos y fármacos

A continuación se describe cada una de ellas:

a) Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas)

Cuando los medicamentos se mezclan en una venoclisis o en una jeringa pueden presentarse incompatibilidades fisicoquímicas lo que puede originar una precipitación o inactivación de los mismos:

- 1) Reacciones de incompatibilidad física; algunos ejemplos de estas reacciones son los siguientes:
 - Cambios en el color: Los cambios de color o el oscurecimiento pueden indicar una descomposición química de algunos medicamentos tal es el caso de las cefalosporinas y las fenotiacinas.

- Formación de complejos: Esta reacción ocurre entre medicamentos inactivándolos. Por ejemplo, la tetraciclina forma un complejo en presencia de iones de calcio que inhiben su acción.
- Precipitación: Cuando se administran en combinación con otros medicamentos o soluciones ciertos fármacos pueden formar un precipitado como en el caso de la digoxina, diacepam, pentobarbital, entre otros.

2) Reacciones de incompatibilidad química; ejemplos:

- Oxidación: Una pérdida de electrones de un medicamento a otro puede ocasionar que el fármaco o la solución cambien de color y se vuelva terapéuticamente inactiva, el riesgo de oxidación puede disminuir al agregar un antioxidante al medicamento, o envasando el fármaco en frascos o ampollitas de vidrio ámbar.
- Reducción: un medicamento se reduce cuando gana electrones de otro. Por ejemplo cuando las penicilinas se combinan con otros fármacos se reducen.

b) Interacciones farmacocinéticas

El efecto de un medicamento puede alterar la absorción, la distribución, la biotransformación o la excreción de otro.

1) Interacciones entre fármacos durante la absorción:

La absorción es el primer proceso al cual es sujeto un medicamento, el fármaco cruza diversas barreras para llegar al sistema circulatorio y lo hace por medio de alguno de los siguientes mecanismos:

- Difusión pasiva
- Difusión facilitada
- Transporte activo
- Pinocitosis

Las interacciones más importantes que afectan la absorción de medicamentos incluyen a los que son administrados por vía oral al pasar a lo largo de las vías gastrointestinales.

Algunos fármacos modifican la motilidad gastrointestinal y esto afecta tanto la velocidad como la cantidad de medicamento absorbido. Un fármaco que incrementa la motilidad como la metoclopramida puede incrementar la velocidad de absorción de los fármacos de disolución rápida, pero es posible que disminuya la cantidad de absorción al desplazarlo a las vías gastrointestinales rápidamente, mientras que los fármacos que disminuyen la velocidad de motilidad (narcóticos y anticolinérgicos, por ejemplo) influyen sobre la absorción al prolongar el vaciamiento gástrico, al retrasar éste, dichos fármacos mejoran la absorción de los que son ácidos que se absorben por lo regular en el estómago, pero demoran la absorción de fármacos básicos que se absorben normalmente en el intestino delgado. [14,15]

Los cambios en el pH gástrico pueden afectar la disolución de un fármaco y como consecuencia su absorción; por ejemplo cuando un paciente ingiere una tableta con cubierta entérica poco después de haber tomado un antiácido, su cobertura exterior se disuelve en el estómago en lugar de hacerlo en el intestino delgado lo que puede provocar irritación gástrica.

2) Interacciones entre fármacos durante la distribución:

Al absorberse las moléculas del fármaco entran al torrente circulatorio y algunas se fijan a las proteínas plasmáticas o a eritrocitos, mientras que otras permanecen en estado libre.

La rapidez con que un medicamento absorbido alcanza su área blanco depende del riego sanguíneo de esta. Las moléculas del fármaco alcanzan rápidamente a órganos vascularizados como corazón, hígado y riñón y tardan más en alcanzar áreas menos vascularizadas (por ejemplo: músculo, áreas adiposas y piel). [12]

Durante la distribución pueden surgir ciertas interacciones entre fármacos que tengan afinidad por las mismas proteínas del plasma, lo cual puede ocasionar problemas ya que el fármaco que tenga una mayor afinidad por las proteínas va a desplazar al que tenga menor afinidad, por lo cual aumentaría la fracción de fármaco libre del que fue desplazado dando como resultado una intensificación de los efectos terapéuticos de este último; aunque las consecuencias por estas interacciones no siempre son graves, solo en caso de que el fármaco desplazado se encuentre altamente unido a proteínas (90% o más) por lo cual su fracción libre es pequeña o cuando el fármaco desplazado tiene un volumen de distribución pequeño de manera que un aumento de concentración de fármaco libre incida rápidamente sobre los receptores.

3) Interacciones entre fármacos durante la biotransformación:

La biotransformación o metabolismo es una interacción entre un fármaco u otra sustancia y una enzima, mientras la enzima permanece inalterada por la interacción, el fármaco es descompuesto en metabolitos. El metabolismo de los fármacos es necesario, pues altera su estructura química a una forma más hidrosoluble para poder ser excretados. La mayor parte del metabolismo se lleva a cabo en el hígado, este órgano secreta una gran cantidad de enzimas que catalizan el proceso o lo desencadenan, el metabolismo también se lleva a cabo en paredes intestinales, los riñones, el plasma y los pulmones. [16]

Las interacciones durante el metabolismo pueden ser inducción enzimática o inhibición enzimática ya que un medicamento puede acelerar o hacer más lenta la producción de enzimas hepáticas que actúan sobre los fármacos introducidos.

La inducción enzimática sucede cuando un medicamento estimula al hígado para aumentar la producción de enzimas, esto provoca que el metabolismo sea más rápido y que se disminuya la vida activa de fármacos que son ingeridos posteriormente; los efectos del medicamento inductor enzimático pueden permanecer durante meses después de que el paciente deja de recibirlo.

Son muchos los medicamentos que estimulan su propia biotransformación o la de otras sustancias, entre estos se encuentran: analgésicos, anticonvulsivos, hipoglucemiantes orales, sedantes y tranquilizantes, aunque los hidrocarburos policíclicos presentes en humo de cigarrillos actúan como inductores enzimáticos.

La inhibición enzimática evita la producción de las enzimas necesarias para el metabolismo de un segundo medicamento que sea introducido al organismo, lo que provoca que haya en circulación una concentración mayor a la normal de moléculas no metabolizadas del segundo medicamento, lo que puede aumentar su efecto. Además tomando en cuenta que la mayoría de los medicamentos necesitan ser metabolizados para convertirse a una forma más hidrosoluble inactiva y así poder eliminarse, el exceso de moléculas del fármaco permanece en el cuerpo por un mayor tiempo y esto trae como consecuencia que su efecto se incremente y pueda causar toxicidad. [12,15]

4) Interacciones entre fármacos durante la excreción

La mayor parte de los fármacos son eliminados a través de la orina, aunque también se pueden eliminar por los pulmones, heces fecales, saliva, sudor, leche materna, lágrimas y bilis.

Ya que los riñones constituyen la vía más importante para la excreción de fármacos, se dará una mayor importancia a la excreción urinaria.

En la excreción por los riñones participan tanto los glomérulos como los túbulos renales y se efectúa por medios de transporte activo y difusión pasiva, la excreción urinaria implica tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción de sustancias de la orina. [12]

Durante la secreción tubular las moléculas dependen de mecanismos de transporte activo que las desplazan a través de membranas hasta el interior de los túbulos renales, cualquier interacción que afecte estos mecanismos también afectará la secreción tubular del fármaco. Un ejemplo de lo anterior es el siguiente: la penicilina y el probencid compiten por el transporte, el probencid

bloquea la excreción de la penicilina, lo que provoca que esta permanezca un mayor tiempo en el organismo y su efecto se prolongue.

La reabsorción de las sustancias en los túbulos depende del pH, si la orina se vuelve más alcalina se excretan con mayor rapidez los fármacos que son ácidos débiles porque están más ionizados ya que los fármacos ionizados son los que se excretan más fácilmente del organismo, y cuando la orina se vuelve más ácida disminuye la excreción de dichos fármacos, la alcalinización y la acidificación de la orina provocan efectos contrarios en la excreción de bases débiles. [14]

Un fármaco que aumenta la ionización de otro atrapa al segundo en la orina y acelera su eliminación y sucede lo contrario con un fármaco que disminuye la ionización ya que provoca que el segundo fármaco sea más fácil de reabsorber de la orina hacia la circulación, por lo que las concentraciones plasmáticas permanecen más elevadas por un tiempo mayor. Por ejemplo: los antiácidos aumenta la reabsorción de quinidina al elevar el pH de la orina.

c) Interacciones farmacodinámicas

Cuando dos fármacos ingresan al organismo; es posible que ambos entren en contacto simultáneamente con el mismo sitio receptor y compitan por él. Las interacciones de este tipo pueden ser aditivas, sinérgicas o antagónicas. [15]

- ❖ Las interacciones aditivas suceden cuando dos medicamentos son administrados al mismo tiempo y los efectos de ambos se suman y producen un efecto aumentado o mayor del que producirían si se administraran de forma separada. Las interacciones de este tipo no necesariamente son peligrosas por ejemplo: la codeína y la aspirina al ingerirse por separado cada uno de los medicamentos alivia el dolor, pero cuando se administran juntos, ambos alivian el dolor con el doble de eficacia.
- ❖ Las interacciones sinérgicas se producen cuando un medicamento eleva (multiplica) los efectos de otro, al contrario de las interacciones aditivas el

sinergismo produce un efecto mayor que la suma de los efectos separados de los fármacos. Un ejemplo de este tipo de interacción es que cuando se administra trimetoprim y sulfametoxazol por separado cada uno de ellos simplemente inhibe la proliferación bacteriana, pero cuando se administran juntos, actúan en forma sinérgica para eliminar a las bacterias.

- ❖ Las interacciones antagónicas suceden cuando se administran dos medicamentos simultáneamente y uno de los dos bloquea o inhibe la eficacia del otro, es decir, se antagonizan entre si anulando cualquier valor terapéutico. Por ejemplo la vitamina K antagoniza a la warfarina revirtiendo su efecto anticoagulante. [16]

d) Interacciones entre alimentos y fármacos

En algunos casos las interacciones entre alimentos y fármacos determinan la diferencia entre el éxito o el fracaso del tratamiento farmacológico. Los alimentos pueden influir en la acción y absorción de los medicamentos en varias formas, según los alimentos y medicamentos específicos de que se trate.

Por lo general los medicamentos retardan la disolución y la absorción de los fármacos administrados por vía oral, aunque la mayoría de los medicamentos son absorbidos finalmente y el paciente recibe el efecto terapéutico esperado. [12]

A continuación se mencionan algunos ejemplos de este tipo de interacciones:

- La leche y los productos lácteos pueden reducir de manera importante la absorción de la tetraciclina.
- Debe tenerse presente que los alimentos retrasan el vaciamiento del estómago, por lo tanto es posible que un medicamento que sea administrado con las comidas permanezca más tiempo en el estómago demorando el efecto terapéutico, por lo cual debe administrarse el

fármaco cuando el estómago está vacío para asegurar un efecto más rápido.

- Los alimentos también pueden actuar como amortiguadores y reducir al mínimo las molestias gastrointestinales, náuseas y lesiones de la mucosa causadas por medicamentos que provocan úlceras como la aspirina y la indometacina.

3.1.7 FACTORES QUE PREDISPONEN LA APARICION DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Existen varios factores que contribuyen a la aparición de IF entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Prescripción de varios médicos:** Algunos pacientes necesitan consultar a varios médicos en un mismo periodo de tiempo puede ser su médico familiar y a uno o más especialistas y frecuentemente sucede que el médico que prescribe no está enterado de los demás medicamentos que está consumiendo el paciente, lo cual podría provocar interacciones farmacológicas.
- **Uso de medicamentos de venta libre:** Algunos pacientes consumen medicamentos de venta libre al mismo tiempo que toman medicamentos que les son prescritos lo que favorece la aparición de IF y cuando un médico lo interroga acerca de los medicamentos que está recibiendo, el paciente a menudo olvida mencionar los de venta libre que ha adquirido. Las IF también pueden deberse al uso simultáneo de dos o más productos disponibles sin receta.
- **Edad:** La edad es un factor importante para la aparición de IF ya que los pacientes pediátricos y con mayor frecuencia los recién nacidos no han desarrollado totalmente los sistemas enzimáticos que se encargan del metabolismo de los fármacos y también presentan una función renal inmadura; por otro lado los pacientes ancianos tienen al menos una

enfermedad crónica y por lo tanto reciben un mayor número de medicamentos, lo que aumenta el riesgo de aparición de una IF, además al envejecer una persona se producen cambios graduales en su anatomía y fisiología que pueden modificar los efectos terapéuticos y tóxicos de los medicamentos.

- **Estados patológicos:** El deterioro de la función renal y el daño hepáticos son los trastornos más importantes que pueden alterar la actividad de los fármacos, aunque otras enfermedades también pueden producir cambios en los efectos de un fármaco.
- **Consumo de alcohol:** El uso crónico de bebidas alcohólicas puede aumentar la velocidad de metabolismo de medicamentos como la warfarina, la fenitoína y la tolbutamida, probablemente al aumentar la actividad de las enzimas hepáticas. [7]
- **Tabaquismo:** Los hidrocarburos policíclicos presentes en humo de cigarrillos actúan como inductores enzimáticos y pueden acelerar el metabolismo de algunos fármacos, como la teofilina y el diacepam, haciendo que los requerimientos de su dosis sean mayores. [12]
- **Dieta:** El tipo de alimentos ingeridos puede ser importante para la absorción de ciertos medicamentos administrados simultáneamente, por ejemplo la leche y otros productos lácteos pueden disminuir la absorción de la tetraciclina.
- **Factores ambientales:** El DDT y los materiales afines pueden aumentar la actividad de las enzimas hepáticas y por lo tanto incrementar la velocidad de metabolismo de otras sustancias.

3.1.8 ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

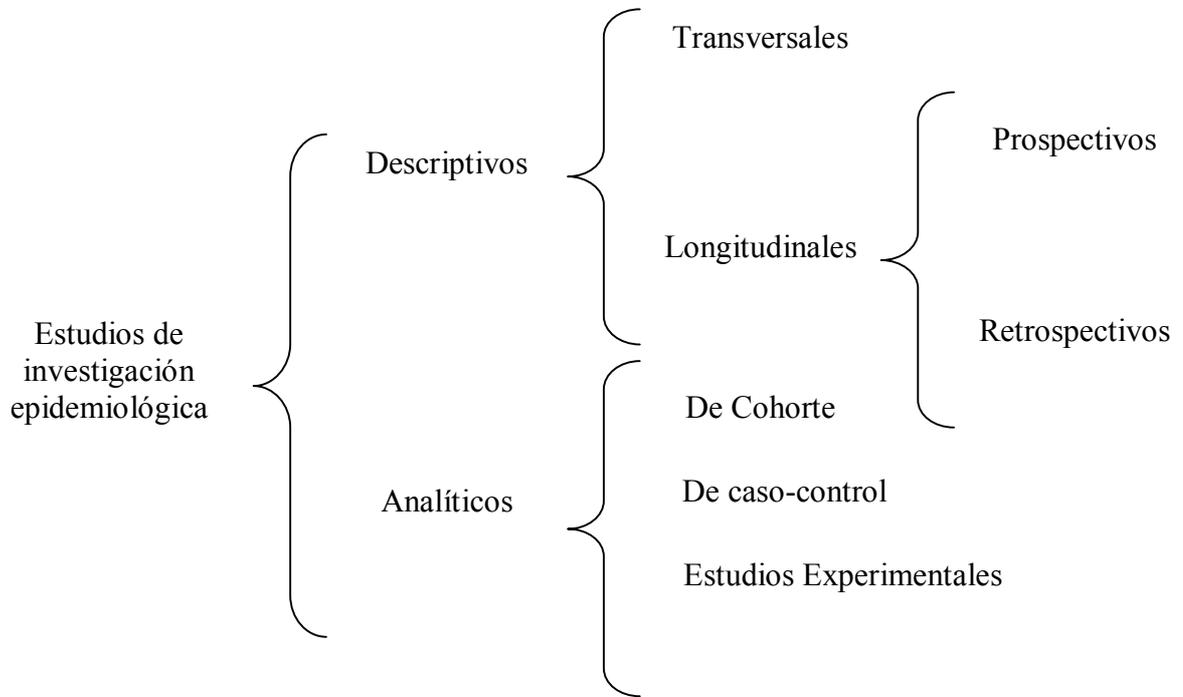
La epidemiología es la ciencia que se ocupa del estudio de las enfermedades y de los factores que determinan su frecuencia y distribución en la población; mientras que la farmacoepidemiología se define como: “La aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y uso de los fármacos en poblaciones humanas” [4]. La farmacoepidemiología resulta de la combinación de la farmacología clínica y de la epidemiología.

Los estudios de farmacoepidemiología emplean diversos diseños que pueden dividirse en estudios experimentales y observacionales dependiendo si el o los factores de estudio son o no controlados por el investigador y también se pueden dividir en estudios prospectivos y retrospectivos tomando en cuenta la variable tiempo. [19]

- **Estudios experimentales:** En este tipo de estudios el investigador manipula las condiciones de la investigación introduciendo una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo de estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria.
- **Estudios observacionales:** En estos estudios el investigador no introduce ninguna modificación en la población estudiada y por lo tanto las condiciones del estudio son las mismas que las condiciones reales o naturales. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos, los estudios analíticos, de cohorte y caso-control.
- **Estudios retrospectivos:** Son estudios que si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.
- **Estudios prospectivos:** Son estudios en que se sigue a una población en el tiempo hacia el futuro.

La figura 2 muestra los diversos diseños que existen para llevar a cabo una investigación epidemiológica con excepción de los estudios experimentales, todos son estudios observacionales.

Figura 2: Diseños de estudios usados en investigación epidemiológica [20]



- **Estudios descriptivos:** Estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. Estos estudios no intentan analizar o plantear la relación causal entre dos o más variables, la pueden sugerir y dar origen a hipótesis que posteriormente se comprueban por estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos. Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado y los estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos y retrospectivos. [21]

- **Estudios analíticos:** Este tipo de estudios lo que pretende es la comprobación de hipótesis, es decir, determinar causalidad entre dos variables, pueden ser prospectivos o retrospectivos y entre estos estudios se encuentran los de cohorte, casos y controles y los experimentales. [22]

3.1.9 METODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los estudios de farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las RAM empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para llevar a cabo una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población.

Los métodos de mayor utilización para establecer una relación de causalidad entre un fármaco y una reacción adversa se mencionan a continuación:

- a) Sistema de notificación voluntaria
- b) Estudios de cohorte
- c) Estudios caso-control
- d) Métodos de vigilancia intensiva
- e) Prescription Event Monitoring
- f) COMPASS
- g) Record-linkage

a) Sistema de notificación voluntaria

El sistema de notificación voluntaria es el método más utilizado de farmacovigilancia y consiste en la recolección y posterior comunicación de las RAM que pueden aparecer después del uso de los medicamentos en humanos; fue entre 1961 y 1965 cuando empezaron a surgir los primeros sistemas de notificación voluntaria en Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la República Federal Alemana.

En México, el programa de notificación voluntaria de sospechas de RAM inició en 1989 con la notificación de los laboratorios productores y continúa con la implantación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, así como la implantación de Centros Institucionales y Estatales.[4]

En 1978 el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria, estableciendo su sede definitiva en Uppsala desde donde se pretende coordinar la recolección de información y también desde allí, poder emitir señales de alerta con anticipación cuando se detecte algún problema grave relacionado con los medicamentos en cualquier parte del mundo.

Actualmente también la mayoría de las compañías farmacéuticas han creado bases de datos con informes espontáneos de todo el mundo referentes a sus productos, teniendo como ventaja que estas bases de datos pueden ser más amplias, avanzadas y potentes que las que tienen las autoridades sanitarias e incluyen datos de más fuentes, además de que las búsquedas se realizan con mayor rapidez. [1]

La comunicación de las RAM las hacen principalmente los médicos al describir sus propias observaciones clínicas de alguna supuesta RAM de un fármaco comercializado, aunque también las pueden comunicar los farmacéuticos, enfermeras, los propios pacientes, los laboratorios farmacéuticos, entre otros.

A este método también se le conoce como método de “tarjeta amarilla” porque este es el color del impreso empleado en Gran Bretaña para llevar a cabo la notificación ya que uno de los primeros programas que existieron a nivel mundial fue el británico.

La tarjeta amarilla es un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de RAM, los datos referentes al paciente son: Nombre o número de historia clínica para localizar notificaciones repetidas,

edad que es importante para identificar grupos de riesgo y peso que es útil para detectar casos de sobredosificación. [4]

Los datos que se refieren al medicamento son: dosis diaria, vía de administración, tiempo de exposición del paciente con el fármaco, nombre genérico y comercial del medicamento ante la posibilidad de RA a excipientes o formas farmacéuticas y el motivo de la prescripción ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado. [4]

Además acompañado a la descripción de la RAM se debe anotar la fecha de inicio y término de la RAM así como el desenlace ya que estos datos ayudan a valorar la gravedad de la RAM. También el formato tiene un apartado para observaciones que el médico pudiera añadir si lo considera necesario; cabe agregar que la información tanto del paciente como del notificador es confidencial.

Las notificaciones espontáneas a diferencia de otras técnicas de farmacovigilancia comienzan inmediatamente después de la comercialización de un nuevo fármaco y continúan indefinidamente y cubren toda la población de pacientes que recibe el fármaco. Con las notificaciones espontáneas es posible detectar e identificar RAM comunes que quizá confirmen sospechas que surgieron durante la realización de los ensayos clínicos con el fármaco y también se pueden identificar RAM poco frecuentes que no se pudieron detectar en los estudios anteriores a la comercialización del fármaco.

Los informes espontáneos normalmente no demuestran una relación causal entre el fármaco y la reacción adversa solo indican la sospecha de una RAM nueva, es decir, generan una hipótesis, pero normalmente no la confirman para ello se utilizan otros métodos como estudios de cohorte, de caso-control, entre otros.

La mayor parte de los centros que funcionan con el método de tarjeta amarilla emplean el algoritmo de Naranjo y colab. (Anexo 2). Bajo este sistema se deben notificar todos los efectos no deseados que aparecen tras la

administración de un medicamento en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria.

Las ventajas que tienen estos métodos son comodidad, sencillez, bajo costo y rendimiento aceptable y como limitaciones se encuentran la dificultad de reconocer alguna RA y la cantidad de casos que no se comunican.

b) Estudios de cohorte

En este tipo de estudios se selecciona y controla a un grupo de personas a las que se les ha prescrito el fármaco y se compara con otro grupo de individuos que no toman el medicamento y que sirven de control y se sigue la evolución de ambos grupos en el tiempo determinando la aparición de la reacción adversa en cada uno de los dos grupos a los que se les llama cohortes.

Los estudios de cohorte se utilizan sobre todo para estudiar a un fármaco cada vez, pero pueden utilizarse para estudiar varios resultados simultáneamente; por lo tanto son más adecuados para monitorizar la seguridad de los fármacos cuando pueden presentarse muchas reacciones adversas diferentes en asociación con un único fármaco y no se pueden determinar con anticipación los resultados de interés. [2]

Estos estudios solo sirven para la detección de enfermedades o reacciones adversas relativamente frecuentes, por ejemplo, no sería posible realizar un diseño de cohorte en una enfermedad cuya incidencia anual sea del orden 1/100,000 habitantes, porque se requeriría ese número de personas para obtener un caso en un año.

c) Estudios caso-control

En los estudios de casos y controles se compara un grupo de pacientes con una enfermedad o reacción adversa (al que se le llama “casos”) con otro grupo que no padece la enfermedad o reacción adversa llamado “controles”, los

dos grupos tienen que ser iguales en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico, luego cada uno de los grupos que se diferencian por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigado sobre la exposición previa al fármaco o fármacos sospechosos de provocar la reacción adversa o enfermedad por medio de entrevistas, historias clínicas, por examen de las recetas, etc. y de este modo se compararía la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo. [21]

Estos estudios parten de la enfermedad o el efecto adverso y a partir de ahí estudian la exposición previa a diferentes factores. Los estudios de caso-control pueden ser de gran utilidad para estudiar hipótesis de asociaciones específicas entre fármacos y reacciones adversas que se hayan planteado como consecuencia de estudios de cohorte o por comunicación espontánea.

La gran ventaja de los estudios de caso-control es su tamaño relativamente pequeño, bajo costo y rapidez en comparación con los estudios de cohorte, además son adecuados para detectar enfermedades o reacciones adversas raras.

Por otro lado las limitaciones que presentan estos estudios son: como se trata de averiguar acontecimientos que ocurrieron en el pasado, cuando la información se obtiene mediante entrevistas, el aspecto relacionado con la memoria adquiere gran importancia, otra desventaja es que aunque se pueden utilizar los estudios de caso-control para establecer una asociación entre un fármaco y una supuesta reacción adversa, no sirven para determinar la incidencia del efecto.

d) Métodos de vigilancia intensiva

Estos métodos tienen la característica de ser más activos en la obtención de información clínica, sus objetivos consisten en estudiar una determinada población, generalmente de un hospital (por ejemplo todos los enfermos ingresados en una planta de medicina), recogiendo todos los eventos que les suceden, aunque aparentemente no estén directamente relacionados con

medicamentos. De esta manera, la mención de los acontecimientos no se deja únicamente en manos de los médicos, puesto que se recogen todos los eventos que posteriormente se pueden relacionar con otras variables, entre ellas la medicación a que se expuso el enfermo.

Algunos ejemplos de la aplicación de este tipo de método es el Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP), que es un programa relativamente antiguo, que concluyó definitivamente en 1982, después de estar en marcha desde 1966, durante este periodo se había recogido información de más de 35,000 pacientes ingresados en hospitales del área de Boston. [1]

La mayor desventaja de este tipo de métodos radica en su costo tan elevado y este inconveniente ha sido la causa de que muchos programas de este tipo hayan concluido.

e) Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción (P.E.M.)

El estudio P.E.M. se diseñó como complemento al programa de “tarjeta amarilla” mediante una monitorización más profunda de medicamentos que generalmente son de reciente introducción en el mercado.

Este programa solo se aplica en Inglaterra exclusivamente y funciona de la siguiente manera: Una vez que la Unidad de Investigación de Farmacovigilancia (UIF) obtiene una copia de cada una de las 10,000 primeras prescripciones (el número varía de un estudio a otro) del medicamento en estudio, envía un cuestionario al que se le conoce como “el formulario verde” (green form) al médico que prescribió el medicamento solicitándole información sobre cualquier reacción que haya presentado el paciente durante el tratamiento con el fármaco en estudio o después de él. El propio impreso define lo que se considera una reacción de la siguiente manera: cualquier diagnóstico nuevo, cualquier causa de consulta o admisión en el hospital, cualquier empeoramiento o mejoría inesperado de una enfermedad, cualquier reacción a

un fármaco o cualquier otra queja que se considere de importancia suficiente como para formar parte de la historia clínica del paciente. [2]

Las reacciones o eventos, el nombre y dirección del paciente, el medicamento prescrito y la fecha de prescripción se imprimen directamente en el impreso verde por el sistema computarizado.

La desventaja de este método es que existen limitaciones en el número de fármacos a investigar ya que no pueden ser más de cuatro, por otro lado el P.E.M. puede emplearse tanto para generar como para probar hipótesis, además de que la respuesta de los médicos se considera altamente satisfactoria.

f) COMPASS

Es un sistema parecido al anterior, que se diferencia de este en que los datos no deben venir del médico tras una pregunta, sino que están ya grabados en el ordenador junto con la prescripción, además de que este método solo se aplica en Estados Unidos. [1]

g) Record-linkage

Este tipo de estudios consisten en la observación de los medicamentos recibidos por los individuos en un gran colectivo para después analizar la morbilidad y mortalidad del mismo en un largo periodo de tiempo, el primer estudio de este tipo comenzó en 1962 (Oxford Record Linkage Study), participando en el mismo 350,000 personas.

Este sistema tiene varias aplicaciones, por ejemplo se pueden detectar RAM inesperadas o insospechadas, esto se consigue entrecruzando sistemáticamente medicamentos y acontecimientos lo que puede dar lugar a la generación de hipótesis, que se pueden comprobar con otro tipo de estudios, además las hipótesis que provienen de otras fuentes se pueden confirmar eventualmente por este método. [1]

3.2 FARMACOCINETICA DEL ANCIANO

Conforme una persona envejece se van produciendo cambios tanto en su anatomía como en su fisiología y estos cambios pueden modificar los efectos terapéuticos y tóxicos de los medicamentos.

Algunas de las modificaciones que se producen al envejecer son las siguientes:

- Las proporciones de lípidos, agua y tejido magro cambian con la edad. La masa corporal total y la masa corporal sin grasa tienden a disminuir mientras que la proporción de lípidos corporales tiende a aumentar. El incremento del contenido de grasa en general se localiza en las regiones media y superior del organismo y en las mujeres esta tendencia parece acelerarse después de la menopausia. Estos cambios afectan las relaciones entre la concentración de un medicamento y su solubilidad en el cuerpo.
- La función de los órganos se modifica con el paso del tiempo, por lo regular tiende a disminuir con la edad.
- En las personas de edad avanzada también disminuye la secreción de ácido gástrico y la motilidad gastrointestinal, lo que provoca que el vaciamiento del contenido estomacal sea más lento así como el movimiento del contenido intestinal a través de toda la vía gastrointestinal.
- La filtración glomerular del riñón disminuye en la mayoría de los ancianos.
- Con el envejecimiento disminuye el tamaño del hígado como fracción del peso corporal total y esta disminución de masa reduce el flujo de sangre total al hígado.
- El gasto cardiaco también es menor en pacientes de edad avanzada, aunque no está claro en que grado esto se debe a un estilo de vida más

sedentario, a una degradación progresiva causada por envejecimiento o a enfermedad.

3.2.1 MODIFICACIONES FARMACOCINETICAS

Los cambios que se producen al envejecer una persona van a alterar la respuesta a los medicamentos como resultado de modificaciones en la absorción, distribución, metabolismo y particularmente en la eliminación de estos:

- **Absorción:** Varios datos indican que la secreción de ácido gástrico disminuye y el tiempo de vaciamiento gástrico aumenta conforme la edad avanza, también aumenta el pH gástrico y hay una reducción del gasto cardiaco lo que provoca una disminución del flujo de sangre al conducto gastrointestinal y esto puede alterar la ionización y solubilidad de algunos medicamentos.

Se ha observado un aumento en los niveles plasmáticos de ciertos medicamentos tras la administración oral con respecto a individuos jóvenes, aunque estas diferencias se pueden justificar tanto por la disminución en la velocidad de eliminación como por las modificaciones en la absorción. [1]

En general se considera que los cambios en la absorción raramente presentan una importancia clínica, aunque la incidencia de enfermedades gastrointestinales si aumenta los problemas de mal absorción.

- **Distribución:** Los cambios en la composición corporal con el avance de la edad tienen consecuencias clínicas importantes respecto a la selección de fármacos y dosis óptimas en el paciente anciano; por consiguiente sustancias relativamente hidrosolubles como alcohol y la morfina alcanzan concentraciones más altas en sangre con la misma dosis ajustada al peso corporal debido a que una persona de mayor edad tiene menos tejido magro en el que se distribuya el medicamento , por lo que permanece una cantidad mayor de éste en la sangre, lo que puede

provocar un incremento en la concentración sanguínea, a menos que se reduzca la dosis; sin embargo fármacos relativamente liposolubles como benzodiazepinas especialmente diazepam y clordiazepóxido, tolbutamida y lidocaína alcanzan menor concentración circulante para una dosis equivalente debido a la distribución en la mayor cantidad de grasa del paciente anciano; no obstante después de que la grasa del cuerpo se ha saturado con el fármaco puede almacenarlo y liberarlo lentamente de vuelta a la circulación general, incrementando de esta forma la duración de su efecto terapéutico. [15]

Con la edad la cantidad de albúmina disminuye y hay un incremento de glucoproteína ácida α_1 en el plasma y esto tiene implicaciones para fármacos ácidos y básicos que se unen a ellas, por ejemplo la disminución de albúmina plasmática provoca un incremento de toxicidad de ácido acetilsalicílico en pacientes ancianos. En los casos en que la unión a las proteínas es igual o mayor al 80%, el desplazamiento de parte del medicamento de esta unión puede conducir a síntomas de toxicidad aunque, habitualmente, la reducción de los niveles de albúmina del anciano no va a ser la única responsable del incremento de los niveles plasmáticos del fármaco, ya que intervienen simultáneamente alteraciones en la eliminación.

- **Biotransformación:** Con el aumento de la edad la capacidad del hígado para metabolizar ciertos fármacos se reduce de un 40 a un 45%, esto probablemente se debe a una disminución del flujo sanguíneo al hígado, producido por una reducción del gasto cardiaco relacionada con el envejecimiento. La disminución del funcionamiento hepático puede causar efectos farmacológicos más intensos por concentraciones sanguíneas más altas, efectos farmacológicos más duraderos por concentraciones sanguíneas más prolongadas y mayor frecuencia de toxicidad por medicamentos.

Las pruebas de funcionamiento hepático no permiten conocer el grado y la causa del daño de la metabolización enzimática por lo cual se dificulta ajustar con exactitud la dosis, algunos de los medicamentos que requieren reducción de dosis son: diazepam, isoniazida, fenobarbital y fenilbutazona, la coincidencia del envejecimiento y una enfermedad hepática exige reducir definitivamente las dosis de algunos medicamentos como el metotrexato. [15]

En el paciente de edad avanzada es muy probable que la administración de varios fármacos produzca toxicidad debido a que se inhibe la biotransformación.

- **Eliminación:** La mayoría de los ancianos muestran función renal disminuida en comparación con los pacientes más jóvenes y algunas veces la capacidad para eliminar algunos medicamentos puede reducirse en 50% o más.

Muchos medicamentos empleados comúnmente por personas de la tercera edad, como la digoxina, se excretan principalmente a través de los riñones, cuando disminuye su capacidad para excretar el fármaco, pueden producirse concentraciones elevadas en la sangre, por lo tanto es necesario disminuir la dosis del medicamento, entre los medicamentos que requieren reducción de dosis en ancianos se encuentran los siguientes: aminoglucósidos, digoxina, sulfonilureas, litio y potasio.

En ancianos debe evitarse la utilización de determinados medicamentos de eliminación principalmente renal por su elevada toxicidad por acumulación, tal es el caso de la nitrofurantoína, otros como metotrexato y tetraciclina solo deben emplearse en determinadas indicaciones y bajo estricta observación. [12]

3.3 DIABETES

La diabetes representa uno de los principales problemas de salud pública en México y nuestro país se ubica entre los de mayor número de casos registrados a nivel mundial, la perspectiva futura señala que la cantidad de diabéticos seguirá en aumento.

En 1995, México contaba con 3.8 millones de adultos con diabetes mellitus y ocupaba el noveno lugar dentro de los diez países con mayor número de personas con diabetes; para el año 2025, se prevé alcance los 11.7 millones y pase a ocupar el séptimo lugar en orden de frecuencia. [24]

La diabetes se ha convertido en una epidemia mundial debido a los altos índices de muertes que se han registrado en los últimos diez años; por ejemplo en el país una tercera parte de los infartos al miocardio y la mitad de las insuficiencias renales crónicas son consecuencia directa de la diabetes.

La diabetes es una enfermedad que no se localiza únicamente en una zona del cuerpo, sino que los diversos órganos y tejidos van siendo afectados, desde los ojos hasta los pies, pasando por el corazón y los riñones, esta enfermedad destruye completamente al paciente si no es tratado a tiempo. Además los costos en la calidad de vida de estos pacientes son muy elevados, por ejemplo: la primera causa de ceguera en los pacientes mayores de 55 años es la diabetes (a causa del daño por retinopatía), pero antes de llegar a este estado el paciente requirió de anteojos, medicamentos, cirugías y tratamientos que finalmente no detuvieron el progreso de la enfermedad.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social la diabetes se sitúa en el segundo lugar dentro de los principales motivos de demanda en la consulta de medicina familiar, y en el primer lugar en la consulta de especialidades, con un importante incremento en el otorgamiento de días de incapacidad temporal, así como de pensiones por invalidez; es también una de las principales causas de ingreso hospitalario. [24]

Actualmente existe una gran variedad de medicamentos para el tratamiento de la diabetes que contribuyen a brindar flexibilidad en su prescripción y administración; sin embargo, para lograr un tratamiento farmacológico exitoso debe tomarse como base la participación activa del enfermo y del personal médico cuidando la regularidad y la flexibilidad requeridas para administrar el tipo y cantidad de medicamentos según la evolución de la enfermedad.

3.3.1 FISILOGIA Y BIOQUIMICA EN PERSONAS SANAS

El páncreas endocrino está compuesto de grupos de células denominados islotes de Langerhans, en los islotes existen cuatro tipos de células: beta, alfa, delta y PP (Polipéptido Pancreático) cada uno de los cuales elabora un producto importante y diferente:

- Las células beta (β) producen insulina, se localizan en la porción central de los islotes y constituyen el 70% de la población celular de los islotes.
- Las células alfa (α) sintetizan glucagón, se localizan en la periferia de los islotes y representan el 20% de las células de los islotes.
- Las células delta (δ) segregan somatostatina, que inhibe la liberación de glucagón e insulina y forman del 5 al 10% de la población de los islotes.
- Las células PP segregan polipéptido pancreático que ejerce varios efectos gastrointestinales, tales como la estimulación de la secreción de enzimas gástricas e intestinales y la inhibición de la motilidad intestinal, estas células constituyen un 5% de las células de los islotes. [25,26,27]

La insulina es una proteína compuesta por dos cadenas peptídicas (cadena A y B) conectadas mediante dos enlaces disulfuro. El precursor de la insulina es la preproinsulina que se sintetiza en los ribosomas e ingresa al retículo endoplásmico de las células β y en este es rápidamente dividido por enzimas microsómicas para formar la proinsulina. La proinsulina, que consta de las

cadena A y B unidas por un péptido C de 31 aminoácidos, se transporta al aparato de Golgi y en éste se deposita en vesículas secretoras. Durante su estancia en la vesícula secretora la proinsulina se divide en dos sitios para formar la insulina que consta de 51 aminoácidos y un peso molecular de 808 Da y el fragmento biológicamente inactivo correspondiente al péptido C; por tanto la secreción de insulina se acompaña de péptido C y también de cantidades pequeñas de proinsulina que escapan a la división. [28,29]

La insulina tiene una vida media en la circulación de 3 a 5 minutos y se cataboliza en el hígado y en el riñón. El hígado cataboliza aproximadamente 50% de la insulina en el primer paso a través de este órgano después de su liberación en la vena porta desde el páncreas, a diferencia del péptido C y la proinsulina que se catabolizan solo en el riñón y, por tanto poseen vidas medias 3 o 4 veces mayores que la propia insulina.

La glucosa es el inductor fisiológico primario de la liberación de insulina. La glucosa ingresa a las células β por un transportador de glucosa (GLUT2) que tiene escasa afinidad por la glucosa y, de esta manera, permite una respuesta graduada a la captación de glucosa. Se estima que, una vez en la célula, es el metabolismo de la glucosa, más que la glucosa en sí, la que estimula la secreción de la insulina. La glucocinasa, una enzima con escasa afinidad por la glucosa y cuya actividad está regulada por la misma glucosa, controla la primera etapa en el metabolismo de la glucosa: la fosforilación de la glucosa para formar glucosa-6-fosfato. Se cree que esta enzima puede funcionar como el sensor de la glucosa en las células β , a continuación, los factores de acoplamiento metabólico producidos en la vía del metabolismo de la glucosa, como el ATP, inhiben la salida de K^+ de la célula β . Esto despolariza la célula y permite el ingreso de Ca^{2+} , lo cual desencadena la exocitosis de los gránulos con insulina. [25]

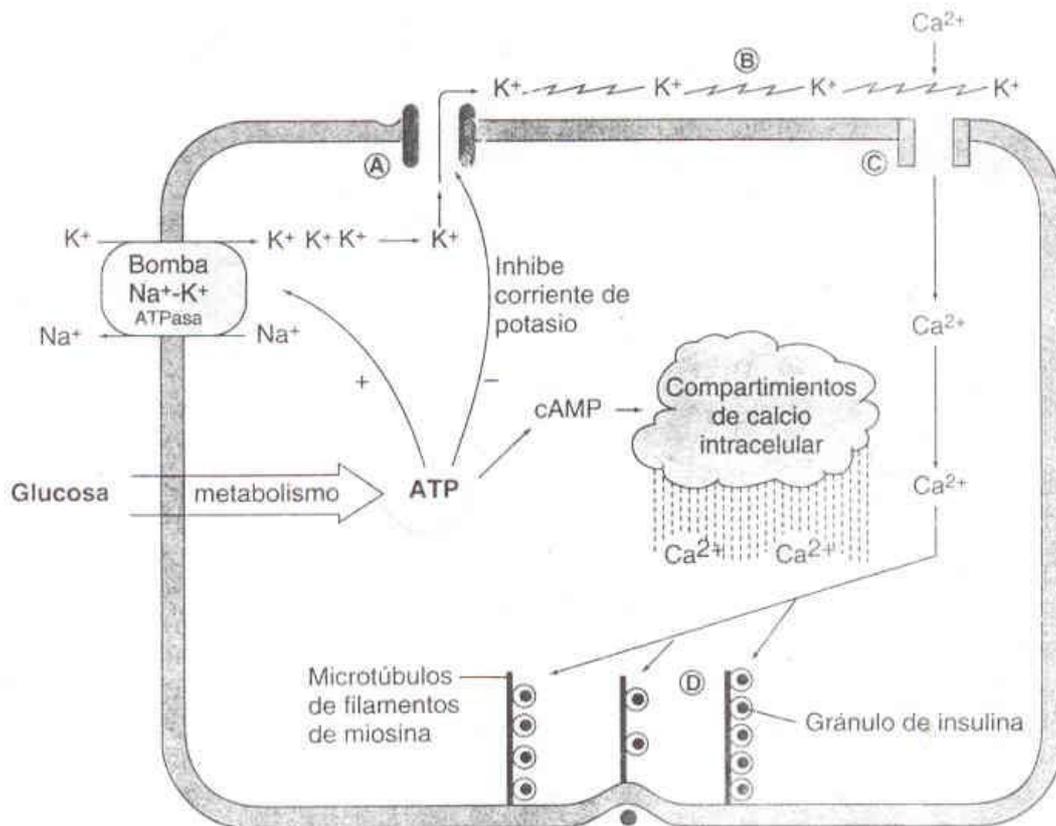


Figura 3. Diagrama de la liberación, a partir de las células β , de insulina estimulada por la glucosa. La salida de potasio (K^+) (A) polariza la membrana de la célula β y evita el ingreso de Ca^{2+} al cerrar un canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje (B). Con la captación de la glucosa por las células β , se estima que el metabolismo de la glucosa inhibe la salida de K^+ , lo cual despolariza la célula y permite el ingreso del Ca^{2+} (C). El Ca^{2+} estimula la secreción de las vesículas con insulina (D).

Si bien la glucosa es el estimulante más potente de la liberación de la insulina, otros factores como los aminoácidos ingeridos en la comida pueden producir dicha liberación. El aumento momentáneo de la concentración plasmática de aminoácidos que sigue a una comida rica en proteínas estimula la secreción de insulina. La arginina, la lisina y la leucina son los estimulantes más potentes de la secreción de insulina. Los aminoácidos solo estimulan

efectivamente la liberación de insulina cuando hay una concentración suficiente de glucosa en sangre. Esta característica evita la hipoglucemia que sobrevendría después de una comida rica en proteínas que contenga pocos carbohidratos.

Algunos hipoglucemiantes orales como la tolbutamida y otras sulfonilureas estimulan la secreción de insulina, ya que producen una estimulación fugaz, similar a la primera fase de la secreción de insulina desencadenada por la glucosa; potencian el efecto estimulador de la glucosa y los aminoácidos y se las utiliza en la terapia oral de personas con diabetes tipo 2 que poseen aún células β capaces de responder a un estímulo. [25,27]

En la tabla 2 se muestran las sustancias que estimulan la secreción de insulina en forma directa.

Tabla 2. Estimulantes primarios de la secreción de insulina.

Hidratos de carbono	Glucosa, manosa, gliceraldehído
Aminoácidos	Arginina, lisina, leucina, histidina
Acidos grasos	
Electrolitos	K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Ba^{2+} , Li^+
Drogas hipoglucemiantes	Sulfonilureas

Una vez liberada en la sangre, la insulina se une a un receptor específico, de naturaleza glicoproteica, localizado en la membrana plasmática de sus tejidos blanco: hígado, músculo y la grasa; tejidos sensibles a la insulina típicamente responsables del equilibrio del energético; después de la unión de los receptores con la insulina se produce un desplazamiento lateral de los complejos hormona-receptor que lleva a su agregación en determinados sectores de la membrana. Esta agregación de los receptores es esencial para que se manifieste el efecto biológico de la insulina.

A partir de la etapa de agregación de los complejos hormona-receptor se desencadenan una serie de mecanismos moleculares que transforman la unión insulina-receptor en respuesta biológica, esta respuesta incluye el transporte de

glucosa que es uno de los procesos activados por la insulina más conocidos, el cual es mediado por proteínas transportadoras denominadas GLUT, aisladas y caracterizadas en numerosos tejidos, según se describe en la tabla 3.

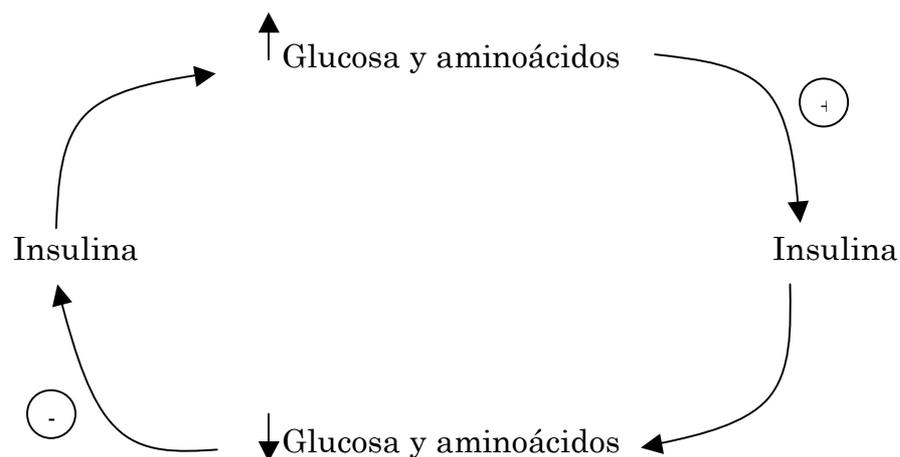
Tabla 3. Transportadores titulares de glucosa. [27]

Nombre	Sitios de expresión	Regulación
GLUT1	Varios tejidos; niveles elevados en eritrocitos, cerebro, placenta, riñón, colon y tejidos fetales.	Insulina, factor de crecimiento, oncogenes, glucocorticoides, cAMP, glucosa y sulfonilureas
GLUT2	Hígado, células β insulares, riñón e intestino delgado.	Sensor potencial de la glucemia para la secreción de insulina.
GLUT3	Varios tejidos; niveles altos en cerebro, placenta y riñón.	Desaparece del músculo durante el desarrollo.
GLUT4	Músculo esquelético, corazón, tejido adiposo y grasa parda.	Su expresión es más regulada en el adipocito que en el músculo. Importante en la patogenia de la insulinoresistencia
GLUT5	Intestino delgado.	?
GLUT6	?	?
SGLT1	Ribete en cepillo de intestino delgado	?

Estos transportadores se localizan en la membrana plasmática de las células y en sus microsomas. En el caso del GLUT4, la unión de la insulina a su receptor genera una señal celular que induce el traslado del transportador de glucosa localizado en los microsomas hacia la membrana plasmática. La insulina no solo aumenta el número de GLUT en la membrana plasmática, sino también su actividad. En consecuencia y por acción de la insulina sobre los GLUT, se produce un incremento de la velocidad y magnitud del transporte de glucosa. [25,27]

La insulina media los cambios en el metabolismo del energético a través de los efectos que produce en tres tejidos principales: hígado, músculo y grasa. En estos tejidos la insulina promueve el almacenamiento de energía (anabolismo) y evita el desdoblamiento y la liberación de energía ya almacenada (catabolismo).

En el animal sano, el incremento en la sangre de ciertos sustratos como glucosa, aminoácidos y algunos ácidos grasos estimula la secreción de insulina, la que produce el depósito de estos y el consiguiente retorno de la concentración sanguínea de estos sustratos a valores basales. Este descenso hace desaparecer el estímulo para la secreción de insulina y se completa así un mecanismo de retroalimentación que asegura una homeostasis muy precisa: [27]



La insulina incrementa los depósitos de glúcidos (glucogénesis), de lípidos (lipogénesis) y de proteínas (proteinopoyesis). En la tabla 4 se resumen algunos de los efectos metabólicos de la insulina en diversos tejidos.

Tabla 4. Efectos metabólicos de la insulina en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. [27]

Estimula	Inhibe
Fosforilación de glucosa (H)	Glucogenólisis
Transporte de glucosa (M, TA)	Gluconeogénesis
Glucólisis	Proteólisis
Glucogenogénesis	Captación de alanina y otros aminoácidos gluconeogénéticos (H)
Vía de las pentosas (H, TA)	Ureagénesis
Transporte de aminoácidos	Lipólisis
Síntesis de DNA, RNA y ATP (H)	Oxidación de ácidos grasos (H, M)
Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos	Oxidación de cuerpos cetónicos
Lipogénesis	Transporte de Na ⁺ (M)
Activación de ATPasa (Na ⁺ - K ⁺) (TA)	
Transporte de K ⁺ y Mg ²⁺ (M)	
Captación de K ⁺ y Mg ²⁺ (H)	

H, hígado; M, músculo; TA, tejido adiposo. Donde no se especifica, los efectos son comunes a los tres tejidos.

-Efectos de la insulina en el tejido adiposo:

La insulina aumenta el depósito de grasa en el tejido adiposo a consecuencia de la combinación de varios efectos:

- ✓ Incrementa la síntesis de ácidos grasos de cadena larga a partir de la glucosa.
- ✓ Aumenta la síntesis de triglicéridos a partir de los ácidos grasos y del glicerol (esterificación) provenientes de la glucólisis.

- ✓ Disminuye la degradación de los triglicéridos (lipólisis), y
- ✓ Aumenta la captación de grasas de las lipoproteínas de la sangre.

Como la glucosa no difunde rápidamente a través de la membrana plasmática, su ingreso en los adipocitos depende de la disponibilidad de transportadores de glucosa GLUT4 presentes en ella. La insulina aumenta el número y la actividad de los GLUT4 en la superficie del adipocito estimulando la translocación y fusión de las vesículas que lo contienen con la membrana plasmática del adipocito, lo cual incrementa la captación y el metabolismo celular de la glucosa.

La grasa y los triglicéridos provenientes de la dieta y de la síntesis hepática son transportados como lipoproteínas al tejido adiposo para su almacenamiento. La captación de su porción lipídica por los adipocitos depende de la rotura de las uniones éster por la lipoproteína-lipasa para liberar ácidos grasos, reacción que tiene lugar en la superficie del adipocito o en los capilares. La insulina promueve la síntesis de esta enzima. [25,27]

-Efectos de la insulina en el músculo:

La insulina aumenta la captación de glucosa por el músculo y promueve su metabolismo hacia la formación de glucógeno. Como el tejido muscular representa un 50% de la masa corporal, la captación de glucosa por el músculo es responsable de la desaparición de una fracción importante de glucosa circulante después de una inyección de insulina.

Dado que la utilización de glucosa en el músculo es limitada por la permeabilidad de la membrana plasmática, la insulina acelera su entrada movilizandolas vesículas que contienen GLUT4 por el mismo mecanismo que opera en los adipocitos.

La síntesis y la degradación de proteínas son procesos comunes a todos los tejidos. La insulina aumenta la síntesis y disminuye la degradación de las proteínas. En su ausencia, hay una pérdida neta de proteína muscular y el

músculo libera aminoácidos que sirven de sustrato para la gluconeogénesis y la ureagénesis en el hígado.

La insulina promueve la síntesis de proteínas estimulando diferentes etapas en este proceso:

- Aumenta la captación de aminoácidos de la sangre al estimular su transporte a través de la membrana plasmática y su incorporación a las proteínas.
- Incrementa la unión del RNA mensajero a los ribosomas, como lo demuestra el aumento de polisomas.
- Eleva el RNA total en el músculo, y
- Disminuye la degradación de proteínas.

Efectos de la insulina en el hígado:

- En el hígado la insulina promueve el almacenamiento de energía al estimular la síntesis y almacenamiento del glucógeno.
- La insulina inhibe la liberación hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis (síntesis de glucosa) y la glucogenólisis (desdoblamiento de glucógeno).
- Al estimular también la glucólisis, la insulina promueve la formación de precursores para la síntesis de los ácidos grasos.
- Además la insulina estimula la lipogenia y esto da origen a un incremento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad, partículas que fijan los triglicéridos al tejido graso para el almacenamiento de éstos.
- La insulina también inhibe la oxidación de los ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos (cetogénesis), un energético opcional producido solo en el hígado que puede utilizar el encéfalo cuando no dispone de glucosa. [25]

3.3.2 FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS

“La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos su característica distintiva es la deficiencia completa o parcial de la respuesta de secreción de insulina, que se traduce en una alteración del uso de los carbohidratos (glucosa) y en la consiguiente hiperglucemia” [24,26]

Los factores de riesgo para la diabetes mellitus se pueden clasificar en modificables y no modificables (ver tabla 5). Los factores modificables son los que más preocupan al médico en su práctica diaria, ya que si se logra incidir en ellos, ya sea por cambios en el estilo de vida o por intervención farmacológica, se puede disminuir la probabilidad de que la enfermedad se manifieste o bien se retrase su aparición y se modifique la evolución desfavorable hacia otras complicaciones.

Tabla 5. Factores de riesgo para diabetes mellitus [24]

No modificables
❖ Edad igual o mayor a 45 años
❖ Antecedente de diabetes mellitus en un familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos)
❖ Antecedente de haber tenido un hijo con un peso al nacer ≥ 4 Kg
Modificables
❖ Obesidad
❖ Sobrepeso
❖ Sedentarismo
❖ Tabaquismo
❖ Manejo inadecuado del estrés
❖ Hábitos inadecuados de alimentación
❖ Estilo de vida contrario a su salud
❖ Índice de masa corporal ≥ 27 kg/m ² en hombres y ≥ 25 kg/m ² en mujeres

❖ Índice cintura-cadera ≥ 0.9 en hombres y ≥ 0.8 en mujeres
❖ Presión arterial con cifras $\geq 140/90$ mmHg
❖ Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
❖ HDL de colesterol ≤ 35 mg/dl

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa que como ya se mencionó afecta el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos; se asocia a una deficiencia absoluta o relativa en la secreción de insulina y puede presentar además un grado variable de resistencia a la misma.

Uno de los principales peligros de la diabetes es su avance silencioso, ya que puede ser asintomático en etapas iniciales y cursar durante lapsos variables en forma inadvertida. Aproximadamente 30 a 50% de los enfermos desconoce su enfermedad, ya porque efectivamente se encuentran asintomáticos o porque sus signos y síntomas no se han identificado como tales.

De acuerdo a la clasificación recientemente aprobada por la Asociación Americana de Diabetes y avalada por la Organización Mundial de la Salud en julio de 1997, la diabetes se clasifica de la siguiente manera:

Tabla 6. Clasificación de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 A) De causa inmunitaria B) Idiopática
II. Diabetes tipo 2
III. Otros tipos específico de diabetes A) Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutación de : -Factor de transcripción nuclear hepatocítico (HNF) 4 α -Glucocinasa -Factor de transcripción nuclear hepatocítico 1 α -Factor promotor de la insulina B) Defectos genéticos en la acción de la insulina (por ejemplo: resistencia a la insulina de tipo A) C) Enfermedades del páncreas exócrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis D) Endocrinopatías: síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo, glucagonoma E) Fármacos o sustancias químicas: Glucocorticoides, tiacidas, otros. F) Infecciones: Rubéola congénita, citomegalovirus, virus Coxsackie, otros. G) Formas desconocidas de diabetes de causa inmunitaria: Síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos antirreceptor de la insulina H) Otros síndromes genéticos asociados a diabetes: Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, otros.
IV. Diabetes mellitus gestacional

Por su magnitud y trascendencia la diabetes mellitus tipo 1 y 2, son las más importantes, principalmente la tipo 2, que representa aproximadamente

90% de todas las formas clínicas y constituye un importante problema de salud pública, tanto a nivel internacional como nacional. En la tabla 7 se muestran las diferencias entre la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Tabla 7. Algunas características que diferencian a la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Aspectos	Tipo 1	Tipo 2
Edad de aparición	<30 años	>40 años
Frecuencia	15-20%	80-85%
Sexo	M>F	F>M
Aparición de síntomas	Agudo o subagudo	Lenta
Cetoacidosis	Frecuente	Rara
Obesidad inicial	No común	Común
Células beta	Disminuidas	Variable
Masa de islotes	<10%	Moderada
Secreción de insulina	Deficiencia severa	Variable: deficiencia moderada a hiperinsulinemia
Historia familiar	No común	Común
Asociación con HLA	Frecuente	No
Anticuerpos circulantes de células de los islotes	Sí	No
Asociada con otro fenómeno autoinmunitario	En ocasiones	No
Tratamiento con insulina	Siempre necesario	Por lo general, no es necesario
Resistencia a la insulina	Ocasional: control deficiente o anticuerpos antiinsulínicos excesivos	Común: debida a efectos de receptor y posreceptor
Complicaciones	Frecuente	Frecuente

3.3.2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

La DM1 se engloba dentro de las enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas debido a la destrucción de las células β de los islotes. Los factores predisponentes son la herencia, la autoinmunidad y los factores ambientales. El riesgo de tener un hijo con diabetes tipo 1 es de 5% si uno de los padres es diabético y de 10-25% cuando ambos padres son diabéticos; la madre determina una mayor carga genética que el padre.

Se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes, con la frecuencia más alta en el grupo de edad de 10 a 14 años, aunque a veces se produce en adultos, en especial no obesos, y en las personas que tienen edad avanzada cuando aparece por primera vez la hiperglucemia.

La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción autoinmunitaria selectiva de las células β de los islotes pancreáticos, mediada por el linfocito T. Se estima que los macrófagos están entre las primeras células inflamatorias en hacerse presentes en los islotes. Más tarde los islotes se infiltran con células mononucleares activadas secretoras de citosina. Los linfocitos T supresores CD8 constituyen la mayor parte de estas células y se estima que son la principal célula responsable de la destrucción de la células β . En estos islotes también se presentan los linfocitos T colaboradores CD4 y los linfocitos B. La destrucción autoinmunitaria de las células β , un proceso que se estima mediado por citocinas, tiene lugar gradualmente en el transcurso de años hasta que se pierde suficiente masa de células β para producir los síntomas de la deficiencia de insulina.

En el momento del diagnóstico algunos islotes muestran inflamación activa, en tanto que otros islotes están atróficos y constan solo de células α secretoras de glucagón y de células δ secretoras de somatostatina.

Los anticuerpos contra la célula del islote están presentes en más de 50% de las personas en el momento del diagnóstico y pronostican el inicio de la enfermedad en parientes de primer grado y en la población en general. En 50%

de las personas con diagnóstico por primera vez también se presentan anticuerpos contra la insulina (autoanticuerpos contra la insulina). La combinación de anticuerpos contra las células del islote y autoanticuerpos contra la insulina es muy predictiva del desarrollo de diabetes tipo 1 (70% de los parientes en primer grado positivos para ambos anticuerpos desarrollan la enfermedad en el transcurso de cinco años). [25,26,32]

Los factores ambientales también pueden participar en el desarrollo de este tipo de diabetes. La evidencia sugiere que las infecciones virales como las causadas por el virus de la parotiditis o el Coxsackie B4, rubéola, hepatitis, entre otros, pueden precipitar la enfermedad, en particular en las personas genéticamente susceptibles. Se tiene la hipótesis de que una respuesta inmunitaria contra los antígenos extraños puede incitar la destrucción de las células β , si estos antígenos extraños poseen alguna homología con los antígenos de la célula del islote (mimetismo molecular). Se cree que los genes HLA (Antígeno Leucocítico Humano) específicos de la respuesta inmunitaria predisponen a los pacientes a la respuesta autoinmunitaria destructora contra sus propias células de los islotes (autoagresión).

En el desarrollo de la diabetes, la aparición de los anticuerpos contra la célula del islote va seguida del deterioro progresivo de la liberación de insulina en respuesta a la glucosa. Estos dos criterios se han utilizado con gran éxito para identificar los parientes en primer grado en riesgo de desarrollar diabetes, con la finalidad de intervenir para evitar dicho desarrollo. [25,26,32,33]

3.3.2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

La DM2 se caracteriza por varias anormalidades metabólicas, incluyendo la función deficiente de las células β y la resistencia a la insulina en los músculos esqueléticos, el tejido adiposo y el hígado.

Aunque la DM2 es diez veces más frecuente que la DM1 permanece desconocido en su mayor parte el defecto molecular específico causante de la

DM2. Los factores genéticos son aun más importantes que en la DM1. En los gemelos homocigóticos la concordancia oscila entre el 60% y el 80%. En los familiares de primer grado con DM2 (y en los gemelos no homocigóticos), el riesgo de la enfermedad es de 5 a 10 veces superior que en sujetos emparejados por la edad y el peso sin antecedentes familiares de la enfermedad.

A diferencia de la DM1, no existe relación alguna con los genes HLA. Por otro lado los estudios epidemiológicos indican que la DM2 parece ser el resultado de múltiples defectos genéticos, cada uno de los cuales aporta su propio riesgo y se ve modificado por factores ambientales.

En tanto que la diabetes tipo 1 se debe a la deficiencia de insulina, en la diabetes tipo 2 se presenta una alteración de la secreción de insulina por las células β y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina), y en la mayor parte de los casos se necesitan ambas condiciones para que la enfermedad se manifieste clínicamente. [24,25,26]

En la actualidad no se conoce con certeza si la lesión primaria en la DM2 corresponde a la liberación anormal de la insulina por la célula del islote o a la resistencia a la insulina. Varias décadas antes del inicio de la diabetes clínica están presentes la resistencia a la insulina y grandes concentraciones de ésta. Esto ha llevado a los investigadores a formular la hipótesis de que la resistencia a la insulina puede ser la lesión primaria, la cual ocasionaría un incremento compensador en la secreción de insulina, el cual no puede conservar el páncreas. La diabetes clínica resulta una vez que el páncreas queda “exhausto” e incapaz de atender las demandas de insulina.

Otros han propuesto que la hiperinsulinemia, un defecto primario de la célula β podría iniciar el proceso patológico. El aumento en las concentraciones de insulina regula negativamente la cantidad de receptores de insulina, lo cual da origen a la resistencia de insulina y, finalmente, a la vía común del agotamiento de la célula β .

En etapas tardías de la enfermedad tiene lugar una desaparición del 20% al 50% de las células β , una pérdida que no basta para justificar la insuficiencia de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. De hecho, parece que el reconocimiento de la glucosa por las células β es defectuoso. No se conoce por completo la base molecular de esta alteración de la secreción de insulina mediada por la glucosa.

Otro mecanismo de la insuficiencia de las células β en la DM2 guarda relación con el depósito de amiloide en los islotes. En la autopsia del 90% de los diabéticos tipo 2 es posible evidenciar algún grado de depósito de amiloide. La amilina, el principal componente del amiloide depositado en estos casos, es una proteína sintetizada normalmente por las células β que la secretan junto con la insulina en respuesta a la sobrecarga de glucosa.

La hiperinsulinemia producida por la resistencia a la insulina en las primeras fases de la diabetes tipo 2 induce un aumento simultáneo de la producción de amilina, que se deposita a continuación como amiloide en los islotes. La amilina que rodea a las células β podría hacerlas resistentes a la señal de la glucosa y, lo que es más importante, el amiloide resulta tóxico para las células β , por lo que puede contribuir a la pérdida que se observa en los casos avanzados de la enfermedad.

Aunque en las fases avanzadas de la DM2 existe una deficiencia de insulina, su magnitud no basta para explicar los trastornos metabólicos de la enfermedad. Más bien, las pruebas indican que la resistencia a la insulina es un factor fundamental en la aparición de la diabetes tipo 2.

Hay que señalar que la resistencia a la insulina es un fenómeno complejo que no se limita al síndrome diabético. Tanto en la obesidad como en el embarazo puede observarse una disminución de la sensibilidad a la insulina de los tejidos efectores (incluso en la ausencia de diabetes) y es posible demostrar una elevación de la concentración de insulina que compensa esta resistencia. Así pues, tanto la obesidad como el embarazo pueden desenmascarar una diabetes tipo 2 subclínica al incrementar la resistencia insulínica hasta un

grado tal que no pueda ser compensado por un aumento de la síntesis de hormona.

No se conocen por completo las bases celulares y moleculares de la resistencia a la insulina. Los efectores principales de la acción de esta hormona son tres: el tejido adiposo y el muscular, en los que la insulina favorece la captación de glucosa, y el hígado, donde inhibe la producción de glucosa.

Como ya se ha explicado en los párrafos anteriores, la insulina actúa sobre estos efectores uniéndose primero a su receptor. La activación consiguiente del receptor desencadena una serie de respuestas intracelulares que afectan a las vías metabólicas y conduce a la translocación de las unidades de transporte de glucosa a la membrana celular, lo que facilita la captación de glucosa. En principio, la resistencia a la insulina podría tener lugar al nivel del receptor de la hormona o en cualquiera de las múltiples vías de señalización (posreceptor) que se activan tras la unión de la insulina al receptor. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina interviene principalmente la señalización posreceptor.

También como ya se ha comentado, la obesidad se asocia a la resistencia insulínica incluso en ausencia de diabetes. Por tanto no debe sorprender que la obesidad sea un factor de riesgo ambiental importante en la patogenia de la diabetes tipo 2 y que esté íntimamente relacionada con la creciente incidencia de esta forma de la enfermedad en los niños. Por fortuna para muchos diabéticos obesos, la pérdida de peso y el ejercicio físico pueden invertir la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, cuando la síntesis de insulina no está muy alterada.

Estudios recientes indican que el tejido adiposo no es solo un lugar de almacenamiento de triglicéridos, sino que constituye un versátil tejido “endocrino” capaz de establecer un diálogo con el músculo y el hígado, ambos objetivos importantes de la insulina. Estos efectos a larga distancia de los adipocitos se producen a través de mensajeros moleculares generados por las

propias células adiposas. Entre estas moléculas figuran el factor de necrosis tumoral (TNF), los ácidos grasos, la leptina y un factor recién descubierto denominado resistina. El TNF, mejor conocido por sus efectos en la inflamación y la inmunidad, se sintetiza en los adipocitos y se expresa en exceso en las células adiposas de los obesos. Produce resistencia insulínica actuando sobre las vías de señalización posreceptor. En la obesidad, las concentraciones de ácidos grasos libres están elevadas e incrementan la resistencia a la insulina a través de un mecanismo no bien conocido.

La leptina es una hormona de los adipocitos cuya ausencia genética en roedores provoca una obesidad grave y resistencia a la insulina. La recuperación de la leptina en estos animales reduce la obesidad y, por una vía independiente, la resistencia a la insulina; por tanto, a diferencia del TNF, la leptina mejora la resistencia a la insulina.

El último miembro descubierto de este arsenal del tejido adiposo es la resistina, cuyo nombre se debe a que aumenta la resistencia a la insulina. La resistina se sintetiza en los adipocitos y sus concentraciones aumentan en distintos modelos de obesidad del ratón. La reducción de las cifras de resistina mejora la acción de la insulina y, por otro lado, la administración de resistina recombinante incrementa la resistencia a la hormona en los animales normales. Un hecho muy interesante es que los efectos terapéuticos de algunos antidiabéticos orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 humana podrían estar relacionados con su capacidad para modular la síntesis de resistina.

Se cree que un mejor conocimiento de estas vías de los adipocitos podría proporcionar nuevos instrumentos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2; por ejemplo, los fármacos que neutralizan la acción de la resistina podrían resultar útiles en este tipo de diabetes. [26]

3.3.2.3 COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Complicaciones agudas:

- Hiper glucemia: La glucosuria se produce cuando el aumento en las concentraciones de glucosa excede el umbral renal para la resorción de la glucosa. Esto produce una diuresis osmótica manifestada en la clínica por poliuria, la cual incluye la nicturia. Esto causa la deshidratación, que estimula la sed y produce polidipsia. De la glucosuria puede producirse una pérdida importante de calorías, ya que las pérdidas urinarias de glucosa pueden exceder los 75g/día ($75 * 4\text{Kcal/g} = 300\text{Kcal/día}$). La polifagia es consecuencia de la menor actividad del centro de la saciedad en el hipotálamo. A menudo las tres “polis” de la diabetes: poliuria, polidipsia y polifagia, son los síntomas de presentación en los pacientes tipo 1 y en los tipo 2 sintomáticos. También puede presentarse la pérdida de peso debido a la deshidratación y a la pérdida urinaria de calorías. [25]
- Hipoglu cemia: La hipoglu cemia constituye una complicación del tratamiento insulínico en la diabetes tipo 1 y tipo 2, pero también puede presentarse con los hipoglu cemi antes orales que estimulan la secreción endógena de insulina (por ejemplo: derivados de las sulfonilureas y el ácido benzoico).

Algunos síntomas de la hipoglu cemia son:

- Hambre
- Sudoración
- Temblor
- Ansiedad
- Palpitaciones
- Confusión
- Conducta extraña
- Disminución del estado de alerta
- Dificultad para hablar

- Náusea
- Boca seca
- Debilidad
- Incoordinación
- Visión borrosa
- Hormigueo alrededor de la boca

Los signos de la hipoglucemia son:

- Sudoración
- Palidez
- Taquicardia
- Inconsciencia
- Hipotermia
- Convulsiones

El tratamiento agudo de la hipoglucemia en las personas diabéticas consiste en la administración rápida por vía oral o intravenosa, de glucosa al inicio de los síntomas de advertencia, o en la administración intramuscular de glucagón.

- Cetoacidosis diabética (CAD): La Cetoacidosis diabética sigue siendo una complicación aguda letal, con una mortalidad de 10-15%. Aproximadamente 50% de los casos son reversibles.

La severa pérdida en la actividad insulínica da origen al incremento en las concentraciones de la glucosa sanguínea como consecuencia de la mayor liberación de la glucosa hepática y de la menor captación de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina, también origina la cetogénesis. En ausencia de insulina se estimula la lipólisis con objeto de proporcionar ácidos grasos, los cuales de preferencia se convierten en cuerpos cetónicos en el hígado como consecuencia de la acción sin oposición del glucagón. Típicamente, la hiperglucemia severa y la cetosis (cetoacidosis diabética) se presentan en los diabéticos tipo 1, quienes

carecen de insulina endógena. Sin embargo, la cetoacidosis diabética también se puede presentar en los diabéticos tipo 2, en especial durante las infecciones, los traumatismos graves o con otras causas de estrés que incrementan las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras, con lo cual se produce un estado de inhibición severa de la acción insulínica.

El aumento de la cetogenia producido por una falta de acción insulínica resulta de un incremento de las concentraciones séricas de cetonas y en cetonuria. Se considera que la insulinopenia también disminuye la capacidad de los tejidos para utilizar las cetonas y esto contribuye a mantener la cetosis. El acetoacetato y el β -hidroxibutirato, los principales cuerpos cetónicos producidos por el hígado, constituyen ácidos orgánicos fuertes y, por tanto producen acidosis metabólica y disminuyen el pH sanguíneo y el bicarbonato sérico. La respiración se estimula, con lo cual se compensa parcialmente la acidosis metabólica, las respiraciones profundas y rápidas características (respiración de Kussmaul) se presentan cuando el pH disminuye por debajo de 7.2. Aunque la acetona constituye un producto menor de la cetogénesis, su olor afrutado puede detectarse en la respiración durante la cetoacidosis diabética. [25]

Durante la diuresis osmótica que se presenta en la cetoacidosis diabética se pierde Na^+ además de agua, por tanto disminuye el Na^+ corporal total. También disminuyen las reservas corporales totales del K^+ como consecuencia de la diuresis y del vómito. Sin embargo, la acidosis, la insulinopenia y las mayores concentraciones de glucosa dan lugar a la salida del K^+ celular y así se conservan normales, o incluso aumentan, las concentraciones séricas del K^+ hasta que se corrige la acidosis y la hiperglucemia. Con la administración de insulina y la corrección de la acidosis, disminuye el K^+ sérico, conforme este regresa al interior de las células. Sin tratamiento, el K^+ puede disminuir hasta valores peligrosos y dar origen a arritmias cardíacas potencialmente mortales. Por tanto, la

complementación con K^+ se administra sistemáticamente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

De manera similar la cetoacidosis diabética se acompaña de una disminución del fosfato, aunque la acidosis y la insulinopenia pueden hacer que las concentraciones séricas del fósforo se conserven normales antes del tratamiento.

Las náuseas y el vómito que con frecuencia acompañan a la cetoacidosis diabética contribuyen adicionalmente a la deshidratación. La cetoacidosis diabética se trata con la reposición de agua y electrolitos (Na^+ y K^+) y la administración de insulina.

Complicaciones crónicas:

Las manifestaciones clínicas tardías de la diabetes mellitus incluyen diversos cambios patológicos, los cuales afectan vasos sanguíneos pequeños y grandes, pares craneales y nervios periféricos, piel y cristalinus oculares. Estas lesiones ocasionan hipertensión, insuficiencia renal, ceguera, neuropatías autónoma y periférica, amputaciones de las extremidades inferiores, infarto del miocardio y eventos vasculares cerebrales.

En la diabetes tipo 1 hasta 40% de los pacientes desarrolla enfermedad renal en etapa terminal, comparada con menos del 20% de los pacientes con diabetes tipo 2. Respecto a la retinopatía proliferativa, ésta finalmente se desarrolla en ambos tipos de diabetes, pero presenta una prevalencia ligeramente mayor en los pacientes tipo 1 (25% después de 15 años de duración). En los pacientes con DM1, las complicaciones derivadas de la enfermedad renal en etapa terminal son una causa importante de muerte, en tanto que en los pacientes con DM2 resultan más probables las enfermedades macrovasculares que provocan infarto del miocardio y evento vascular cerebral como las principales causas de muerte. El consumo de cigarrillos aumenta de manera significativa el riesgo de complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares, en los pacientes diabéticos. [33]

Gran parte de las pruebas experimentales y clínicas disponibles indican que las complicaciones son consecuencia de las alteraciones metabólicas, principalmente de la hiperglucemia. Además, la hipertensión arterial coexistente, frecuente en los diabéticos, contribuye a la aterosclerosis.

➤ La diabetes supone una pesada carga para el aparato vascular. La afectación se extiende a los vasos de todos los calibres, desde la aorta a las arteriolas y capilares más pequeños. La aorta y las arterias de tamaño grande y mediano experimentan una aterosclerosis grave acelerada. Esta aterosclerosis salvo por su mayor gravedad y comienzo a edades más tempranas es indistinguible de la que afecta a las personas no diabéticas. La causa de muerte más frecuente en la diabetes es el infarto de miocardio causado por la aterosclerosis de las arterias coronarias. Resulta significativo que su incidencia sea casi igual en las mujeres que en los hombres diabéticos. [26]

➤ Retinopatía diabética: La DM se acompaña también como se mencionó en el párrafo anterior de daño en los vasos sanguíneos de pequeño calibre en la retina, dando como resultado pérdida de la visión.

Casi todo paciente con DM1 desarrollará retinopatía diabética después de 20 años de tener la enfermedad. Simultáneamente durante sus vidas, 75% desarrollará retinopatía proliferativa, la cual es el estadio más severo porque constituye la principal causa de ceguera, especialmente debido a que incrementa el riesgo de desprendimiento de la retina. En DM2 casi 60% desarrollará retinopatía diabética, y durante sus vidas aproximadamente 10% desarrolla retinopatía proliferativa. Los pacientes que presentan DM1 con evolución mayor de 3 a 5 años y en todos los pacientes con DM2 deben acudir a consultas oftalmológicas anuales debido a que muy probablemente muchos de ellos presentaban diabetes bastante tiempo antes del diagnóstico. [24,33]

➤ Nefropatía diabética: Los riñones constituyen el blanco principal de las alteraciones diabéticas y la insuficiencia renal se sitúa como la segunda

causa de muerte en esta enfermedad, superada solo por el infarto de miocardio. La nefropatía diabética se produce por alteración en la función glomerular.

Los cambios histológicos en el glomérulo renal suceden al inicio de la evolución de la enfermedad se acompañan con microalbuminuria, se estima que la albuminuria se debe a la disminución en el contenido de sulfato de heparán en la membrana basal engrosada del capilar glomerular. El sulfato de heparán, un proteoglucano con carga negativa, puede inhibir la filtración a través de la membrana basal de otras proteínas cargadas negativamente, como la albúmina; por tanto, la pérdida de dicho sulfato permite el incremento en la filtración de la albúmina.

Con el aumento de la lesión glomerular, la proteinuria se incrementa y se desarrolla la nefropatía franca. La nefropatía diabética se define clínicamente por la presencia de 300 a 500mg diarios de proteína urinaria, una cantidad que puede detectarse mediante los uroanálisis normales. En la nefropatía diabética (a diferencia de otras enfermedades renales), la proteinuria continua su incremento conforme disminuye la función renal. Por tanto la enfermedad renal en etapa terminal va precedida por una proteinuria masiva en el rango nefrótico (>4 g/día). La presencia de hipertensión acelera este proceso. En tanto que los diabéticos tipo 2 a menudo ya tienen hipertensión en el momento del diagnóstico, los pacientes tipo 1 por lo general no desarrollan hipertensión hasta después del inicio de la nefropatía. En ambos casos, la hipertensión empeora conforme se deteriora la función renal. Por lo que el control de la hipertensión resulta crucial en la prevención de la progresión de la nefropatía diabética. [25]

La diálisis ha sido de valor limitado en el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia renal debida a nefropatía diabética. En el presente, tiene

más futuro la experiencia con el trasplante renal, en especial, proveniente de familiares donadores.

- Neuropatía diabética: Las neuropatías periférica y autónoma, las dos complicaciones crónicas más comunes de la diabetes, se comprenden poco. El término neuropatía diabética se refiere a las alteraciones morfológicas y funcionales del sistema nervioso periférico causadas por la DM, cuando no existen otras causas de neuropatía. Afecta al sistema nervioso periférico principalmente en el área somática (sensitiva, motora o ambas) y al sistema nerviosos autónomo o vegetativo.

a) Neuropatía periférica

-Polineuropatía distal simétrica: Es la variante más común de neuropatía periférica diabética, por lo general primero se presenta la afección sensitiva y casi siempre es bilateral, simétrica y se acompaña con la disminución de la percepción de la vibración, el dolor y la temperatura, en especial, en las extremidades inferiores. En ocasiones el malestar de las extremidades inferiores puede ser incapacitante. Las complicaciones a largo plazo de la polineuropatía diabética incluyen la insensibilidad de los pies, la cual origina repetidas lesiones “silenciosas” que predisponen a las úlceras plantares neuropáticas o a las deformidades de los pies secundarias a múltiples fracturas “silenciosas”.

-Neuropatía periférica aislada: La afección de la distribución de sólo un nervio (“mononeuropatía”) o la de varios nervios (“mononeuropatía múltiple”) se caracteriza por inicio súbito de la recuperación subsecuente de toda o casi toda la función. Comúnmente se afectan los nervios femorales y craneanos, y predominan las anormalidades motoras. Esto puede presentarse con inicio súbito de una visión doble de los objetos debida a una parálisis total o parcial de los músculos del ojo, o en un dolor y debilidad agudos de los músculos del muslo. La resolución espontánea de estas neuropatías generalmente acontece de 6 a 12 semanas.

-Neuropatía diabética dolorosa: La hipersensibilidad al tocamiento ligero y en ocasiones el dolor “quemante” intenso, en particular durante la noche, pueden llegar a ser física y emocionalmente incapacitantes. A menudo hay alivio drástico en el transcurso de 48 a 72 horas. [24,25,26]

b) Neuropatía autonómica

La neuropatía autónoma acompaña a menudo a la neuropatía simétrica periférica, se presenta con mayor frecuencia en DM1, y puede afectar todos los mecanismos del funcionamiento autónomo, de manera más notable a los que involucran los sistemas cardiovascular, genitourinario y gastrointestinal. Con la neuropatía autónoma se pueden presentar trastornos motores que pueden estar a todo lo largo del tracto gastrointestinal, y resultar en retardo del vaciamiento gástrico (gastroparesia), brotes de diarrea (particularmente nocturna) y estreñimiento, incapacidad para vaciar la vejiga e impotencia, la pérdida de la sensación vesical y la dificultad en el vaciado de la vejiga dan lugar a la incontinencia por rebosamiento y a un mayor riesgo de infecciones en las vías urinarias debido a la orina residual.

La impotencia se presenta en más del 50% de los varones diabéticos y se debe a factores nerviosos (control parasimpático de la vasodilatación peneana) y vasculares. La disfunción sexual en las mujeres diabéticas no ha sido bien estudiada.

La falta o disminución del sudor en las extremidades inferiores puede dar lugar a sudoración excesiva en la parte superior del cuerpo como un medio para disipar el calor, lo cual incluye el incremento de la sudoración en respuesta a la ingestión de alimentos (sudoración gustativa).

La neuropatía diabética es la complicación más común de DM. El efecto central del daño a la estructura del nervio es la hiperglucemia asociada con DM, a través de un número de posibles mecanismos, que incluyen el aumento de la glucosa por la vía de los polioles, y el aumento en la glucosilación no enzimática de las proteínas.

La frecuencia, severidad y progresión de la neuropatía están en relación con el grado y duración de la hiperglucemia, y también en función de la edad del paciente. Por tanto, la piedra angular en la prevención y control de la neuropatía diabética es el control estricto de la glucosa; por lo que es necesario identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar problemas neuropáticos del pie y proporcionarles una educación adecuada. [24,33]

- Úlceras diabéticas del pie: El pie del paciente con diabetes es quizá el sitio del organismo en el que más se evidencia el efecto devastador de las complicaciones vasculares y neuropáticas, que se presentan en mayor o menor grado a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los procesos infeccioso, isquémico o ambos, en los tejidos que conforman el pie diabético, abarcan desde las lesiones cutáneas pequeñas hasta la gangrena extensa, la cual tiene el riesgo de pérdida de la extremidad. A este tipo de lesiones también se les define como infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos, asociado a complicaciones neurológicas (pérdida de la sensación de dolor) y diversos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores.

El diagnóstico clínico del paciente con pie diabético se puede establecer a través de acciones simples y objetivas, con un interrogatorio y exploración física cuidadosa y detallada de los pies, la cual habitualmente se puede llevar a cabo de manera sistemática con facilidad en el ámbito clínico.

- Infecciones: Los pacientes con un deficiente control de la diabetes tienen una mayor predisposición a desarrollar infecciones bacterianas y micóticas. Este tipo de infecciones se presentan sobre todo en pacientes con una mala higiene.

La infección de las vías urinarias es la más común y más frecuente en gente con diabetes que en los que no la padecen. [24,25,33]

Las infecciones por *Candida* pueden producir eritema y edema en las axilas y entre los dedos. En la mayoría de las mujeres diabéticas con un mal control crónico y glucosuria persistente, provoca vulvovaginitis y es causa frecuente de prurito.

3.3.3 DIAGNOSTICO DE LA DIABETES

Bases para el diagnóstico:

Diabetes tipo 1

- ❖ Poliuria, polidipsia y pérdida rápida de peso asociadas a una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dL.
- ❖ Glucosa plasmática de 126 mg/dL o mayor después de ayuno durante toda la noche, documentada en más de una ocasión.
- ❖ Cetonemia, cetonuria o ambas.

Diabetes tipo 2

- ❖ La mayoría de los pacientes son mayores de 40 años de edad y obesos.
- ❖ Poliuria y polidipsia. La cetonuria y la pérdida de peso no son frecuentes al momento del diagnóstico. En las mujeres, la vaginitis por *Candida* puede constituir la manifestación inicial. Muchos pacientes presentan pocos síntomas o ninguno.
- ❖ Glucosa plasmática de 126 mg/dL o mayor después de ayuno durante toda la noche en más de una ocasión. Después de 75g de glucosa administrados por vía oral, los valores diagnósticos son de 200 mg/dL o más después de dos horas de la administración de glucosa.
- ❖ A menudo se relaciona con hipertensión, hiperlipidemia y aterosclerosis.

Los pacientes con DM1 se presentan con varios síntomas característicos. La deficiencia absoluta de insulina origina la acumulación de glucosa y ácidos

grasos en la circulación, con las consecuentes hiperosmolalidad e hipercetonemia.

Los pacientes con DM2 pueden, o no, presentarse con características específicas. La existencia de obesidad o de un fuerte antecedente familiar de diabetes leve sugiere un gran riesgo para el desarrollo de una DM2.

Tabla 8. Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico. [33]

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Poliuria y sed	++	+
Debilidad o fatiga	++	+
Polifagia con pérdida de peso	++	-
Visión borrosa recurrente	+	++
Vulvovaginitis o prurito	+	++
Neuropatía periférica	+	++
Micción involuntaria de orina nocturna	++	-
A menudo asintomática	-	++

Prueba de tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia a la glucosa se debe realizar especialmente en individuos con: [34]

1. Antecedentes familiares de diabetes.
2. Obesidad.
3. Episodios inexplicables de hipoglucemia.
4. Antecedentes de infecciones recurrentes.
5. En mujeres con antecedentes de parto con productos con un peso igual o mayor a 4 kg.

6. Glucosuria transitoria o hiperglucemia durante el embarazo, infarto del miocardio.

La prueba consiste en administrar 75 gramos de glucosa disueltos en 300mL de agua después de una noche de ayuno, en personas que han recibido al menos 150 a 200g de carbohidratos diariamente durante los tres días previos a la prueba, para la evaluación apropiada de la prueba las personas deben encontrarse normalmente activas.

Después de la ingestión de glucosa, se toman muestras de sangre y orina a los 30 minutos a las 1, 2 horas; si después de las 2 horas el paciente presenta una glucemia ≥ 200 mg/dL se confirma que tiene diabetes. En la tabla 9 se explican los criterios para la evaluación de la prueba estándar de tolerancia a la glucosa.

Tabla 9. Criterios del Diabetes Expert Committee para la evaluación de la prueba estándar de tolerancia a la glucosa.

	Tolerancia a la glucosa normal	Deterioro de la tolerancia a la glucosa	Diabetes mellitus*
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	<110	110 a 125	≥ 126
Dos horas después de la carga con glucosa (mg/dL)	<140	>140 pero <200	≥ 200

*Una glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL es diagnóstico de diabetes mellitus si se confirma al día siguiente.

A continuación se enlistan algunos factores que pueden interferir en la prueba: [34]

- El tabaquismo eleva la glucemia.

- Las alteraciones dietéticas antes de la prueba (como un régimen de reducción) pueden disminuir la tolerancia a los carbohidratos y surgir una “diabetes falsa”
- El nivel de glucosa tiende a elevarse con la edad.
- El uso prolongado de anticonceptivos orales provoca un incremento considerable de la glucemia durante la segunda hora o después.
- Las infecciones y cirugías alteran la tolerancia a la glucosa. Se deben permitir dos semanas de descanso antes de realizar la prueba.
- Algunos medicamentos inciden en el nivel de tolerancia a la glucosa:
 - Insulina
 - Hipoglucemiantes orales
 - Grandes dosis de salicilatos
 - Anticonceptivos orales
 - Corticosteroides
 - Estrógenos
 - Fenotiazinas
 - Litio, entre otros.
- El reposo prolongado en cama influye sobre los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa. Si es posible, el paciente debe encontrarse activo y caminando.

3.3.4 TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO MAYOR

El planteamiento de un programa terapéutico a largo plazo para un adulto mayor diabético debe tener en cuenta los aspectos siguientes:

- a. Valoración de la expectativa de vida
- b. La existencia de complicaciones propias de la diabetes
- c. La presencia de trastornos neuropsiquiátricos u otros problemas médicos coexistentes.
- d. La cooperación y facultades del paciente para comprender el programa terapéutico.

Tratamiento no farmacológico

PLAN ALIMENTARIO:

Al proporcionar atención nutricional deben conocerse las múltiples alteraciones que afectan al individuo, tanto las propias del envejecimiento como las enfermedades crónicas.

El primer paso en el tratamiento de la diabetes en el adulto mayor debe ser la instauración de un régimen alimentario, sobre todo si presentan sobrepeso. En muchos casos la pérdida de unos kilos mejora el control glucémico. La mejoría del control metabólico como consecuencia de la pérdida de peso se debe principalmente a una reducción del patrón de insulina-resistencia. Hay que subrayar el hecho de que la reducción de peso en pacientes mayores presenta grandes dificultades. Es difícil cambiar hábitos alimentarios que se han adquirido a lo largo de la vida. Razones económicas, sociales, culturales y religiosas también influyen considerablemente para poder conseguir un plan alimentario de forma adecuada. La complejidad que puede presentar un plan nutricional correcto hace necesaria la presencia de un nutricionista especializado en pacientes geriátricos; la ayuda familiar es fundamental e indispensable para facilitar el apego a la dieta.

En las recomendaciones para las personas con DM2 se ha disminuido considerablemente el contenido de 55 a 60% de carbohidratos de las dietas previas, debido a la tendencia de ingestión abundante de carbohidratos para dar lugar a hiperglucemia, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL. En los pacientes obesos tipo 2, los objetivos en materia de glucosa y lípidos se unen a la pérdida de peso como el centro del tratamiento. A estos pacientes se les advierte que deben disminuir el contenido de carbohidratos por aceites monoinsaturados no colesterológenos como el aceite de oliva, el aceite de canola o los aceites de nueces y aguacates. Esta maniobra también se indica en los pacientes tipo 1 bajo regímenes de insulina intensiva, en quienes es menos alcanzable un control casi normoglucémico con las dietas abundantes en carbohidratos.

Las nuevas recomendaciones para ambos tipos de diabetes continúan con la limitación del colesterol a 300mg diarios y sugieren una ingestión diaria de proteínas de 10 a 20% de las calorías totales. También sugieren que las grasas saturadas no deben ser mayores de 8 a 9% de las calorías totales como una proporción similar de grasas poliinsaturadas y que el resto de los requerimientos calóricos se obtengan con una proporción individualizada de grasas monoinsaturadas y carbohidratos con 20 a 35g de fibra dietética. Continúa la recomendación de sustituir las carnes rojas con aves, ternera y pescado para conservar un contenido escaso en grasas saturadas. [36]

Los componentes vegetales como la celulosa, la goma y la pectina no son digeridas por los humanos y se denomina “fibra” dietética. Las fibras insolubles como la celulosa y la hemicelulosa presentes en el salvado, tienden a acelerar el tránsito intestinal y tienen efectos benéficos sobre la función del colon. En contraste, las fibras solubles como las gomas y las pectinas que hay en los frijoles, la avena y la cáscara de la manzana tienden a retardar la velocidad de absorción de los nutrimentos, de manera que la absorción de la glucosa se realiza con mayor lentitud y la hiperglucemia puede disminuirse ligeramente. Aunque esta recomendación no incluye los complementos de fibras insolubles

como la adición de salvado, la American Diabetes Association recomienda los alimentos con un contenido relativamente abundante de fibra como la avena, los cereales y los frijoles en calidad de componentes principales de la dieta para los diabéticos. El contenido abundante de fibra soluble en la dieta también puede tener un efecto favorable en las concentraciones del colesterol sanguíneo.

El aspartame (NutraSweet®) ha demostrado constituir un edulcorante popular para los pacientes diabéticos. Consta de dos aminoácidos (ácido aspártico y fenilalanina), que se combinan para producir un edulcorante nutricional 180 veces más dulce que la sacarosa. [24,33,36]

ACTIVIDAD FISICA:

Tomando en consideración los cambios fisiológicos que se dan en el adulto mayor, la actividad física más recomendada es la de tipo aeróbico, que se caracteriza por ser de intensidad leve a moderada, de naturaleza rítmica, se realiza en forma continua durante la sesión de ejercicio y utiliza grandes grupos musculares, como son la caminata a paso vigoroso, trote, carrera, bicicleta, natación, gimnasia rítmica, baile y otros. Para realizar estas actividades es necesario:

- Que el paciente diabético adulto mayor realice la actividad física en compañía de otra persona o en grupos.
- Que use ropa y calzado adecuados.
- Que evite la práctica del ejercicio en climas extremosos (calor o frío) o con altos niveles de contaminación.
- Que tome líquidos antes, durante y después de la actividad física.
- Que inspeccione sus pies antes y después de cada sesión de ejercicio.
- Si el paciente se controla con insulina es importante que se establezca un programa de automonitorización y un buen control metabólico.

Las actividades contraindicadas o de alto riesgo son aquellas en las que la hipoglucemia puede ser una amenaza vital inmediata, sobre todo en pacientes que se controlan con insulina, o aquellas que agraven las complicaciones crónicas existentes.

Se requiere una evaluación completa y cuidadosa antes de iniciar con un plan de actividad física, la cual estará a cargo del médico tratante con base en una historia clínica completa, encaminada a conocer el consumo de medicamentos y la dieta que lleva, así como detectar las complicaciones de la diabetes mellitus con el apoyo de los exámenes de laboratorio y gabinete que sean indispensables y la evaluación de la especialidad o especialidades que se requieran para determinar así la posibilidad de iniciar con el plan de actividad física sin riesgos.

Para este tipo de pacientes se recomienda el plan de ejercicio básico de resistencia con las siguientes características de los componentes para su prescripción:

- ✓ Intensidad: El trabajo aeróbico recomendado a este tipo de personas deberá ser de 50 a 70% de su frecuencia cardiaca teórica máxima (FCTM).
- ✓ Duración: Se prescribirán en este plan de ejercicio como mínimo 10 min y como máximo 30 min de sesión aeróbica (trabajo continuado), lo cual dependerá también del tiempo libre del sujeto y de su ocupación. El plan de ejercicio básico de resistencia se puede realizar: seis veces a la semana por 10 minutos, o cinco por 12 minutos, o cuatro por 15 minutos, o tres por 20 minutos, o hasta dos veces por semana 30 minutos.
- ✓ Modalidad: Es el tipo de actividad física que se va a realizar, recomendándose la de tipo aeróbico; las sesiones de actividad física se realizarán en tres etapas, que son calentamiento, etapa aeróbica y recuperación.
 - Etapa de calentamiento: Antes de la fase aeróbica se deberá realizar calentamiento, ya que con esto se prepara al sistema músculo esquelético, corazón y pulmones, para el incremento progresivo en la intensidad del ejercicio. Consiste en ejercicios estáticos, ligeros y de flexibilidad seguidos de actividades en las que participen los grupos musculares que se usarán en la actividad

aeróbica siguiente. La intensidad del calentamiento debe ser suficiente para aumentar la frecuencia cardiaca a un nivel de aproximadamente 20 latidos por minuto cercano a la frecuencia cardiaca de entrenamiento deseada. Su duración será de cinco a diez minutos.

- Etapa aeróbica: A los sujetos que tengan más de seis meses sin práctica de actividad física se les iniciará con una pequeña introducción a la práctica del ejercicio físico, para que se familiaricen con este, iniciando con 10 minutos de caminata a paso vigoroso por la mañana y 10 por la tarde, previo calentamiento y enfriamiento posterior, por dos a cuatro semanas de duración con una frecuencia de 3 a 5 días a la semana a una intensidad de 50% de su FCTM.
- Etapa de recuperación: Posterior a su fase aeróbica se deberá realizar la etapa de enfriamiento. Debe durar de 5 a 10 minutos e incluir ejercicios de intensidad ligera (caminar despacio) para obtener una recuperación gradual, y movimientos de flexibilidad de duración mayor que durante el calentamiento, con lo cual mejorarán los arcos de movilidad en el adulto mayor. [24]

Tratamiento farmacológico

Los fármacos que se utilizan para tratar la DM2 se dividen en tres categorías:

- o Fármacos que básicamente estimulan la secreción de insulina: las sulfonilureas siguen siendo los fármacos que más se prescriben en todo el mundo para el tratamiento de la hiperglucemia, la repaglinida, análoga de la meglitinida y la nateglinida un derivado de la D-fenilalanina también se fijan al receptor de las sulfonilureas y estimulan la secreción de insulina.

- Fármacos que alteran la acción de la insulina: como es el caso de las biguanidas, una de ellas, la metformina funciona principalmente en el hígado.

Las tiazolinedionas parecen ejercer su efecto principal sobre el músculo esquelético y el tejido adiposo.

- Fármacos que afectan principalmente la absorción de glucosa: inhibidores de la α glucosidasa, acarbosa y miglitol, son ejemplos de estos medicamentos.

A continuación se describe cada grupo de medicamentos con más detenimiento:

1. SULFONILUREAS: Tienen un efecto hipoglucemiante agudo por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula β pancreática por bloqueo de los canales de salida de potasio ATP dependientes, con la consiguiente despolarización y apertura de los canales de calcio voltaje dependientes. El aumento del calcio intracelular estimula la exocitosis de los gránulos de insulina. Ver figura 3 para la explicación del mecanismo pág. 31.
2. TIAZOLINEDIONAS: Los fármacos de esta nueva clase de agentes hipoglucemiantes sensibilizan al músculo, al hígado y al tejido adiposo a la acción de la insulina. Fijan un receptor nuclear llamado receptor γ y activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) y afectan la expresión de varios genes; además pueden regular la liberación de la hormona resistina de los adipocitos. El mecanismo exacto por el cual estos fármacos mejoran la sensibilidad tisular a la insulina no se conoce todavía. Los efectos observados incluyen mayor expresión del transportador de glucosa (GLUT 1 y GLUT 4), reducción de los niveles de ácidos grasos libres, disminución de la producción hepática de glucosa. [15,33,35]

3. BIGUANIDAS: Son agentes antihiperglucemiantes y no hipoglucemiantes. Consiguen su efecto antihiperglucémico actuando fundamentalmente a dos niveles: en el músculo, aumentando la entrada de glucosa a las células, y en el hígado, disminuyendo la producción de glucosa al disminuir la gluconeogénesis, la glucogenólisis o ambas. [15,33,35]
4. INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA: Esta familia de fármacos inhibe de manera competitiva la actividad de las enzimas α -glucosidasas en el intestino como α -glucoamilasa, maltasa y sucrasa. Esta acción inhibe la digestión de carbohidratos y retrasa la captación de glucosa; al disminuir la formación y absorción de glucosa después de una comida, estos medicamentos reducen la hiperglucemia máxima luego de la ingestión de alimentos. [15,33,35]
5. MEGLITINIDAS: Este medicamento es útil en el control de la glucemia posprandial. Estimula la secreción pancreática al cerrar los canales de K^+ dependientes de ATP en las células β del páncreas pero con una proteína distinta a la diana de las sulfonilureas. Este fármaco puede ser de utilidad en los pacientes con deterioro renal o en los pacientes ancianos. [15,33]
6. INSULINA: La insulina está indicada para pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 con insulinopenia, en quienes la hiperglucemia no responde a la terapéutica dietética sola o combinada con hipoglucemiantes orales.
Con el desarrollo de preparaciones a base de insulina humana muy purificada, se ha disminuido mucho la inmunogenicidad y, por tanto, ha disminuido la frecuencia de las complicaciones terapéuticas como la alergia a la insulina, la resistencia inmunitaria a la insulina y la lipotrofia localizada en el sitio de la inyección. Sin embargo, en el estado actual de la tecnología, persiste sin solucionarse el problema de la liberación óptima de la insulina. Con las inyecciones subcutáneas de suspensiones de insulinas solubles o de larga acción no se han podido

reproducir los patrones fisiológicos de secreción intraporta de la insulina. Incluso tampoco con la ayuda de las modificaciones apropiadas en la dieta y el ejercicio, así como con una vigilancia en el hogar cuidadosa de las concentraciones capilares de la glucosa sanguínea, se ha podido lograr un control aceptable de la glucosa sanguínea con la administración de varias mezclas de insulina de acción corta y larga inyectadas al menos dos veces al día o mediante bombas portátiles para la infusión de la insulina. [35,36]

Las marcas comerciales, la dosis, las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas de cada grupo de los medicamentos mencionados anteriormente, se encuentran desglosados a continuación.

3.4 TABLAS DE RAM E IF REPORTADAS DE LOS ANTIDIABETICOS

Tabla 10: RAM E IF DE LOS ANTIDIABETICOS [15,33,35,37,38] MEDICAMENTOS SOLOS		
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Glimepirida</p> <p>Marcas Amaryl</p> <p>Tipo Sulfonilureas</p> <p>Dosis La dosis inicial es de 1-4 mg una vez al día.</p>	<p>Como resultado de la disminución de glucosa en sangre por el efecto de amaryl, puede producirse o prolongarse la hipoglucemia dando como resultado los siguientes síntomas: cefalea, hambre voraz, náusea, vómito, fatiga, insomnio, trastornos del sueño, intranquilidad, agresividad, deterioro de la concentración, deterioro de la capacidad de reacción y del</p>	<p>-Potenciación del efecto hipoglucemiante cuando se administra con insulina y otros antidiabéticos orales; esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas; cloranfenicol; derivados cumarínicos; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inhibidores de la MAO;</p>

<p>estado de alerta, depresión, confusión, trastornos del habla, trastornos visuales, temblor, paresia, trastornos sensoriales, mareos, debilidad, pérdida del autocontrol, <i>delirium</i>, convulsiones, somnolencia, pérdida de la conciencia, incluyendo el coma, respiración superficial y bradicardia.</p> <p>Además pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica como sudoración, humedecimiento de la piel, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardiacas.</p> <p>Tracto digestivo: náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea, en casos aislados insuficiencia hepática, así como hepatitis.</p> <p>Hematología: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia.</p> <p>Otros: prurito, urticaria o eritemas.</p>	<p>miconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (altas dosis parenterales); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenecid; quinolonas; salicilatos; sulfínpirazona; sulfamidas; tetraciclinas; tritocualina; trofosfamida.</p> <p>• Puede atenuarse el efecto hipoglucemiante y por consiguiente, incrementarse los niveles de glucemia cuando se administra uno de los siguientes medicamentos: acetazolamida; barbitúricos; corticosteroides; diazóxido; diuréticos; epinefrina (adrenalina) y otros fármacos simpaticomiméticos; glucagón; laxantes (después de uso prolongado); ácido nicotínico (en dosis altas); estrógenos y progestágenos; fenotiacidas; fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas.</p> <p>• Los antagonistas de los receptores H₂, los betabloqueadores, la clonidina y la reserpina pueden ocasionar tanto potenciación como atenuación del efecto</p>
--	--

		<p>hipoglucemiante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia pueden estar disminuidos o ausentes. • La ingestión de alcohol tanto aguda como crónica, puede potenciar o atenuar de modo impredecible la acción hipoglucemiante. • El efecto de los derivados cumarínicos puede ser potenciado o debilitado.
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Tolbutamida</p> <p>Marcas Artosin, Diaval</p> <p>Tipo Sulfonilureas</p> <p>Dosis Se inicia con una tableta (0.5 g) con cada alimento, antes del desayuno, antes de la comida y antes de la cena, y posteriormente de</p>	<p>-Como otros hipoglucemiantes puede presentar reacciones hipoglucémicas (ansiedad, escalofríos, debilidad, náusea, piel fría y pálida, sudoración fría, taquicardia)</p> <p>-Reacciones gástricas: náuseas, vómito, anorexia, estreñimiento o diarrea, dolor abdominal.</p> <p>-Reacciones dermatológicas: prurito, enrojecimiento, fotosensibilidad, erupciones.</p> <p>Reacciones hematológicas:</p>	<p>Los medicamentos que aumentan el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida son: Andrógenos, ácido acetilsalicílico y salicilatos, bloqueadores betaadrenérgicos, subsalicilatos de bismuto, cloramfenicol, cimetidina, clofibrato, estrógenos, insulina, labetalol, inhibidores de la MAO, antiinflamatorios no esteroideos, oxifenbutazona, fenilbutazona, feniramidol,</p>

<p>acuerdo con el control de la glucemia y como dosis de sostén bastarán de 0.5 a 1.0 g.</p>	<p>leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia hemolítica.</p> <p>Reacciones raras: heces de color pálido, ictericia, orina oscura, faringitis infecciosa por agranulocitosis, sangrado o derrames sanguíneos frecuentes por trombocitopenia.</p> <p>-Varias: fiebre medicamentosa, cefalea, hepatitis reactiva, fatiga.</p>	<p>probenecid, ranitidina, sulfas, sulfafenazol, etionamida, biguanida, bezafibrato, clofibrato, derivados cumarínicos, fenfluramina, fosfamida, sulfipirazona, tetraciclina.</p> <p>Medicamentos que aumentan la glucemia y cuyo uso concomitante con la tolbutamida obliga al ajuste de la dosis de ambos medicamentos: Anti-convulsivos, hidantoína, cortisonas, diuréticos, epinefrina, isoniacida, dosis elevadas de ácido nicotínico, fenotiacina, fenitoína, piracinamida, rifampicina, hormonas tiroideas, laxantes, saluréticos, agentes simpaticomiméticos, estrógenos, pentoxifilina, clorpromacina, anticonceptivos orales. Con los anticoagulantes orales tiene un efecto protrombínico impredecible. Con la guanetidina presenta también un efecto impredecible. Con el alcohol puede llegar a presentar un fuerte efecto alérgico. La mariguana</p>
--	---	--

Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Clorpropamida</p> <p>Marcas Diabinese, Insogen</p> <p>Tipo Sulfonilureas</p> <p>Dosis El tratamiento del diabético adulto de edad madura, con diabetes ligera o moderada y estable debe iniciar con 250 mg diarios. Debido a que los pacientes diabéticos geriátricos parecen ser más sensibles a los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas, la dosis inicial en este grupo deberá ser menor a la indicada (generalmente entre 100 y 125 mg diarios).</p>	<p>-Hipoglucemia</p> <p>-Reacciones gastrointestinales: en raras ocasiones puede ocurrir ictericia colestática, náuseas, diarrea, vómito, anorexia.</p> <p>Reacciones dermatológicas: picazón, comezón, urticaria, erupciones cutáneas, fotosensibilidad.</p> <p>-Reacciones hematológicas: Se ha informado de casos de leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, pancitopenia.</p>	<p>disminuye su efecto.</p> <p>-La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser potencializada por ciertos medicamentos, sobre todo aquellos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, que incluyen: agentes antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, probencid, los cumarínicos (anticoagulantes), inhibidores de la monoaminoxidasa y agentes betabloqueadores.</p> <p>-Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia: Estos medicamentos incluyen a las tiacidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio y la isoniacida</p> <p>Se ha informado acerca de una potencial interacción entre miconazol administrado por vía oral y algunos hipoglucemiantes del grupo de</p>

		las sulfonilureas.
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Glibenclamida</p> <p>Marcas Daonil, Euglucon, Glihexal, Glucal, Glucover, Norboral</p> <p>Tipo Sulfonilureas</p> <p>Dosis Iniciar con media tableta (2.5 mg), antes del desayuno o de la comida principal, si después de 3 a 5 días, los resultados de la prueba de glucemia son satisfactorios, mantener esta dosificación. De no ser así se incrementará la dosis a razón de ½ en ½ tableta cada 3 a 5 días hasta un máximo de 2 tabletas (10 mg) como dosis única diaria.</p>	<p>-Al inicio del tratamiento pueden presentarse trastornos de la visión.</p> <p>-Hipoglucemia.</p> <p>-Pueden presentarse trastornos gastrointestinales: Náuseas, pesadez gástrica, sensación de plenitud, diarrea, agruras. -Reacciones de hipersensibilidad, especialmente cutáneas, fotosensibilidad, comezón, picazón, enrojecimiento de la piel, urticaria, dolor en las articulaciones, dolor muscular.</p> <p>-Raramente se puede presentar trombocitopenia leve o severa. Muy raros son otros desórdenes del sistema hematopoyético como reducción leve o severa de los eritrocitos o leucocitos que puede progresar hasta una agaranulocitosis, pancitopenia, anemia hemolítica, hepatitis. Especialmente al inicio del tratamiento con glibenclamida, puede haber cambios en la refracción ocular, debido a la normalización de la glucosa en</p>	<p>Al unirse fuertemente a las proteínas plasmáticas la glibenclamida puede ser desplazada o puede desplazar a otros medicamentos que se unen a estas, como a los anticoagulantes orales, hidantoínas, salicilatos, algunos antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas. Los medicamentos que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida son el cloranfenicol, probenecid, fenilbutazona, antibióticos tipo quinolonas, betabloqueadores, preparados biguanídicos, inhibidores de la MAO, bezafibrato, derivados cumarínicos, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fosfamidas, sulfinpirazona, tetraciclinas, miconazol, pentoxifilina parenteral en dosis altas, insulina, hormonas sexuales masculinas,, apazona, ciclofosfamida, fluoxetina, oxifenbutazona, trofosfamida, ketoconazol, guanetidina.</p>

	<p>sangre. En casos aislados, puede haber elevación de los niveles de enzimas hepáticas y trastornos de la función del hígado (por ejemplo, colestasis e ictericia) y hepatitis reversibles al suspender la glibenclamida, aunque pudieran progresar a insuficiencia hepática severa.</p>	<p>-Así mismo, puede atenuarse el efecto hipoglucemiante en pacientes bajo tratamiento con laxantes, diuréticos no tiacídicos, corticoides, fenotiacinas, agentes tiroideos, estrógenos, progestágenos, agentes simpaticomiméticos, fenitoína, dosis elevadas de ácido nicotínico, agentes bloqueadores de los canales de calcio, glucagón, barbitúricos, acetazolamida, clonida, rifampicina e isoniacida.</p>
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Gliclazida</p> <p>Marcas Diamicron mr</p> <p>Tipo Sulfonilureas</p> <p>Dosis La dosis inicial recomendada es de 30 mg al día, si el control glucémico es bueno, esta posología puede adoptarse como tratamiento de mantenimiento. Si el</p>	<p>En caso de comidas tomadas a intervalos irregulares y especialmente en caso de omitir una comida, el tratamiento con este medicamento puede ocasionar una hipoglucemia.</p> <p>Se han registrado trastornos digestivos como náuseas, digestión difícil, diarrea y constipación: estas alteraciones se pueden evitar o mitigar si la gliclazida se toma con el desayuno. Rara vez se han descrito los efectos adversos siguientes: erupción cutáneo-mucosa, prurito,</p>	<p>No se administre concomitantemente con: medicamentos con capacidad de aumentar la hipoglucemia, miconazol, fenilbutazona, betabloqueadores, fluconazol, inhibidores de la enzima de conversión, alcohol, entre otros.</p> <p>Medicamentos con posibilidad de producir hiperglucemia por disminución de la eficacia del antidiabético, danazol, clorpromazina, glucocorticoides, salbutamol, terbutalina, ritodrina, entre otros.</p>

<p>control glucémico no es satisfactorio, la posología puede ser aumentada a 60 mg al día. La dosis máxima no debe sobrepasar 120 mg al día.</p>	<p>urticaria. Anemia, leucopenia, trombocitopenia</p>	
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Rosiglitazona</p> <p>Marcas Avandia</p> <p>Tipo Tiazolidinedionas</p> <p>Dosis La dosis normal de inicio de rosiglitazona es de 4 mg, administrada ya sea como una sola dosis al día o en dosis divididas dos veces al día.</p>	<p>-Ansiedad o nerviosismo, confusión, dificultad para concentrarse, visión borrosa, problemas respiratorios, como respiración rápida, profunda o dificultad para respirar al realizare alguna actividad, sudor frío, aumento de la sudoración, piel fría y pálida, orina de color amarillo o marrón oscuro, color amarillento de los ojos o la piel, somnolencia, dolores musculares, náusea, vómito, diarrea, rápido aumento de peso, erupciones cutáneas, pulso cardiaco lento, temblores o agitación, cansancio o debilidad inusual, hinchazón de manos, piernas y/o pies, dolor de cabeza, dolor de espalda.</p>	<p>Muchos medicamentos pueden alterar el efecto de la Rosiglitazona, ya sea aumentándolo o disminuyéndolo: Algunos diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, betabloqueadores, anticonceptivos orales, derivados de ácido fíbrico, isoniacida, niacina, hormonas masculinas o esteroides anabólicos, insulina, metformina, glipicida, gliburida, fenitoína, prednisona, cortisona, hormonas tiroideas, antibióticos quinolónicos (ciprofloxacina, levofloxacino, ofloxacino).</p>

Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Pioglitazona</p> <p>Marcas Zactos</p> <p>Tipo Tiazolidinedionas</p> <p>Dosis En pacientes no controlados en forma adecuada con dieta y ejercicio, se puede iniciar monoterapia con Zactos a 15 ó 30 mg una vez al día. Para pacientes que responden de manera inadecuada a la dosis inicial de Zactos, la dosis se puede incrementar hasta 45 mg por día</p>	<p>-Piel u ojos amarillos, orina oscura, heces de color claro, cansancio inexplicable, dolor de estómago, confusión, temblores, problemas de vista, sudor frío, hambre repentina, debilidad, dolores de cabeza, sensación de desmayo, náusea, vómito, pérdida de apetito, latidos de corazón acelerados, nariz que gotea, tos, dolor de cabeza, dolores musculares.</p>	<p>Anticonceptivos orales: La administración de una tiazolidinadiona con un anticonceptivo oral que contenga etinilestradiol y noretindrona reduce las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas en aproximadamente 30%, lo que podría resultar en la pérdida de la anticoncepción.</p> <p>Otros medicamentos que pueden interactuar con la pioglitazona son: atorvastatina, bosentano, itraconazol, ketoconazol, midazolam, nifedipino, antiinflamatorios no esteroideos, betabloqueadores, cromo, isoniacida, hormonas masculinas, niacina, pentamidina, fenitoína, diuréticos, hormonas tiroideas, antibióticos quinolónicos, medicamentos esteroideos.</p>
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Metformina</p> <p>Marcas Debeone d.t.^{mr} nf, Dabex, Ficonax, Glucophage,</p>	<p>Los efectos colaterales más comunes son trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, anorexia, dolor de</p>	<p>La metformina potencializa el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas e insulina</p> <p>Inhíbe la absorción de la vitamina B₁₂, en casos aislados.</p>

<p>Meglubet, Melbexa, Pre-dial</p> <p>Tipo Biguanidas</p> <p>Dosis La dosis de metformina se debe individualizar para cada caso en particular, siendo recomendable iniciar con una dosis de 500 mg, e ir graduando la dosis hasta un máximo de 3 g al día, previa a la ingesta de alimentos, preferentemente por la mañana. El incremento en la dosis se correlaciona con el control de glucosa en sangre, siendo posible el uso de dosis de 2.5 a 3 g como máximo, divididos en dos tomas.</p>	<p>estómago, flatulencia, sabor metálico, malestar abdominal y sensación de plenitud gástrica, en forma más remota puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad. La metformina a diferencia de las sulfonilureas no provoca hipoglucemia. La metformina puede causar acidosis láctica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que hayan ingerido sobredosis y en menor grado en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca y abuso de alcohol. Los efectos del tratamiento a largo plazo son absorción deficiente de vitamina B₁₂ y ácido fólico. En raros casos se ha presentado ictericia.</p>	<p>La metformina por sí sola no causa hipoglucemia. Sin embargo, se debe prestar atención en la posibilidad de hipoglucemia cuando se administra concomitantemente con otros agentes hipoglucemiantes. La clorpromazina, corticosteroides, diuréticos, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y anticonceptivos orales pueden alterar la tolerancia a la glucosa y reducir el efecto normoglucemiante de la metformina.</p> <p>Se debe tener precaución con los pacientes que ingieren medicamentos catiónicos como: los antiinflamatorios no esteroideos, la cimetidina, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, ranitidina, trimetoprima vancomicina, nifedipino, furosemida, clotrimazol, quinidina, quinina, ya que pueden reducir la excreción renal de metformina y, por lo tanto, aumentar el riesgo de acidosis láctica.</p>
---	---	--

Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Acarbosa</p> <p>Marcas Glucobay, Sincrosa</p> <p>Tipo Inhibidores de la α – glucosidasa</p> <p>Dosis Las dosis recomendadas son las siguientes: inicialmente 1 tableta de 50 mg de acarbosa tres veces al día o ½ tableta de 100 mg de acarbosa tres veces al día. Posteriormente y de acuerdo a su efecto terapéutico y tolerabilidad hasta dos tabletas de 50 mg de acarbosa tres veces al día.</p>	<p>En algunos pacientes y sobre todo al inicio del tratamiento se produce un aumento de la fermentación de los carbohidratos en las regiones distales del intestino, lo cual puede provocar la aparición frecuente de flatulencia, diarrea, dolor abdominal, inflamación del vientre, estos efectos pueden intensificarse si no se sigue una dieta adecuada.</p> <p>Si a pesar de seguir con el régimen dietético continúan produciéndose alteraciones, deberá consultar al médico y reducirse temporal o permanentemente la dosis, generalmente estas molestias disminuyen con el transcurso del tiempo sin suspender el tratamiento.</p> <p>Pueden presentarse en casos individuales reacciones de hipersensibilidad cutánea por ejemplo: enrojecimiento, erupciones cutáneas yurticaria.</p>	<p>Los antiácidos, colestiramina, adsorbentes intestinales y preparados de enzimas digestivas pueden disminuir el efecto de acarbosa, si se administra con sulfonilureas, metformina o insulina se puede requerir disminución de la dosis de estos fármacos.</p> <p>En casos individuales acarbosa puede afectar la biodisponibilidad de digoxina, por lo que puede requerirse el ajuste de esta última.</p>

Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Nateglinida</p> <p>Marcas Starlix</p> <p>Tipo Meglitinida</p> <p>Dosis La dosis usual es de 120 mg antes de las comidas. Si no se alcanza una respuesta adecuada, es posible que el paciente responda a una dosis de 180 mg antes de las comidas.</p>	<p>Al igual que con otros antidiabéticos, se han observado síntomas sugerentes de hipoglucemia tras la administración de nateglinida. Estos síntomas comprenden sudoración, temblor, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, náuseas, fatiga y debilidad; generalmente son leves y responden de inmediato a la ingestión de carbohidratos, si es necesario. En raras ocasiones se ha informado de una elevación de las enzimas hepáticas, de carácter leve y transitorio, que casi nunca obligó a la interrupción del tratamiento. Se han descrito reacciones esporádicas de hipersensibilidad como erupciones cutáneas, prurito y urticaria.</p>	<p>Nateglinida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (98%), principalmente a la albúmina. Los estudios de desplazamiento <i>in vitro</i> con fármacos unidos fuertemente a las proteínas como furosemida, propranolol, captopril, nicardipina, pravastatina, glibenclamida, warfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamida y metformina, no muestran ninguna influencia de estos sobre el grado de unión de nateglinida a las proteínas.</p> <p>Por su parte, nateglinida no modifica la unión a las proteínas séricas de propranolol, glibenclamida, nicardipina, warfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico y tolbutamida.</p>

**Tabla 11: RAM E IF DE LOS ANTIDIABETICOS
MEDICAMENTOS COMBINADOS [15,33,35,37,38]**

Fármacos	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Clorpropamida y Metformina</p> <p>Marcas Obinese, Mellitron, Insogen plus</p> <p>Tipo Sulfonilurea-Biguanida</p> <p>Dosis 1-3 tabletas al día. Se recomienda iniciar con una tableta por la mañana después del desayuno y otra doce horas después, ajustando posteriormente la dosis a la respuesta del paciente y el control de glucemia.</p>	<p>Al igual que otras sulfonilureas, la clorpropamida puede provocar los siguientes efectos secundarios: Parálisis parcial con la disminución de la fuerza muscular, tinnitus, cefalea; puede haber ictericia de tipo colestático, la cual es transitoria. Se ha reportado deficiencia de sales de sodio en la sangre en un pequeño porcentaje de pacientes y potencialización de la hormona antidiurética. Ocasionalmente puede presentarse náusea, vómito, anorexia, diarrea. Se han reportado reacciones hematológicas como: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia y anemia hemolítica. Erupciones cutáneas y</p>	<p>La administración conjunta de Metformina + clorpropamida y alcohol puede provocar reacciones tipo disulfiram. Puede producirse mayor grado de hipoglucemia si se administra la combinación Metformina + Clorpropamida con dicumarol y otros anticoagulantes cumarínicos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroides, cloramfenicol, cotrimoxazol, sulfonamidas, tetraciclinas, halofenato, inhibidores de la monoaminoxidasa, fenilbultazona, propranolol, salicilatos, clofibrato y probenecida. Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control, estos medicamentos incluyen a las tiacidas, y otros diuréticos, corticosteroides,</p>

	<p>fotosensibilidad.</p> <p>Cualquier sulfonilurea puede causar reacción hipoglucémica.</p>	<p>fenotiacidas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniacida.</p>
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Glibenclamida y Metformina</p> <p>Marcas Bi-euglucon, Duo-anglucid, Glucovance, Midapharma, Silnorboral, Imalet</p> <p>Tipo Sulfonilurea-Biguanida</p> <p>Dosis La dosis será de 1 tableta al día, que se irá incrementando paulatinamente de media tableta a media tableta, de acuerdo al control metabólico del paciente, sin sobrepasar 4 tabletas al día.</p>	<p>La glibenclamida, como toda sulfonilurea, disminuye los niveles sanguíneos de glucosa y puede provocar hipoglucemia (en ocasiones prolongada y severa). Esto sucede cuando hay una desproporción entre la posología, la dieta, el ejercicio físico y otros factores que influyen sobre el metabolismo.</p> <p>Principalmente al inicio del tratamiento con glibenclamida, puede haber cambios en la refracción ocular debido a la normalización de la glucosa en sangre.</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad cutánea, disminución de la tolerancia al alcohol.</p>	<p>La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser aumentada por el dicumarol y sus derivados, sulfamidas, fenilbutazona, probenecid, feniramidol y salicilatos, bezafibrato, cloramfenicol, ciclofosfamida, esteroides anabolizantes, insulina, otros hipoglucemiantes; así como por miconazol oral, sulfinpirazona, perexilina, tetraciclinas, antibióticos tipo quinolonas y por la ingestión de alcohol en grandes cantidades; en cambio, puede ser disminuida por adrenalina, corticosteroides, anticonceptivos orales, diuréticos tiacídicos y barbitúricos.</p> <p>También se debe tener mucha precaución al administrar simultáneamente</p>

	<p>Raramente alteraciones del sistema hematopoyético (disminución de la cifra de plaquetas, eritrocitos y leucocitos) y anemia hemolítica (rara), que en principio son reversibles a la suspensión de la glibenclamida. La glibenclamida y la metformina pueden ocasionar intolerancia gastrointestinal como náuseas, anorexia, dolor de estómago, vómito, diarrea, flatulencia, digestión difícil, dolor abdominal.</p> <p>La metformina en casos raros puede llevar a acidosis láctica, en pacientes con factores predisponentes como insuficiencia renal y colapso circulatorio.</p> <p>El tratamiento a largo plazo puede disminuir las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y disminuir la absorción de fosfatos.</p>	<p>betabloqueadores. La metformina potencializa el efecto de los anticoagulantes y de los fibrinolíticos. Inhibe la absorción de la vitamina B₁₂.</p> <p>Algunos fármacos pueden inducir daño renal que disminuye la depuración de metformina o de glibenclamida como es el caso de los medios de contraste yodados (ácido acetrizoico, diatrizoato, iopamida, iodipamida, iopamidol, entre otros).</p> <p>Algunos compuestos, como los fármacos catiónicos, comparten la vía de eliminación de metformina, por lo que la administración simultánea puede disminuir la depuración de metformina e incrementar el riesgo de acidosis láctica, dentro de esta categoría se encuentra: amilorida, la combinación trimetoprima con sulfametoxazol, digoxina, dofetilida, morfina, procainamida, quinidina, - quinina, ranitidina,</p>
--	--	--

		cimetidina, triamtereno y vancomicina.
Fármaco	RAM reportadas	IF reportadas
<p>Glimepirida y metformina</p> <p>Marcas Glimetal</p> <p>Tipo Sulfonilurea-Biguanida</p> <p>Dosis La dosis sugerida para inicio de tratamiento con Glimetal en el diabético tipo 2 (no insulino-dependiente) es con la dosis más baja (1 mg de glimepirida y 500 mg de metformina) y realizar ajustes graduales para determinar la dosis mínima efectiva con la cual se consiga el control de la glucemia en cada paciente.</p>	<p>-Las más frecuentes son: náusea, vómito, sensación de plenitud, agruras, anorexia, diarrea y sabor amargo o metálico, que a menudo se corrigen al fraccionar la dosis diaria en dos tomas.</p> <p>-Hipoglucemia y lactoacidosis.</p> <p>-Comezón o picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, urticaria.</p>	<p>Medicamentos que potencializan la acción hipoglucemiante: Ácido tioctánico, antiinflamatorios no esteroideos, beta-bloqueadores adrenérgicos, biguanidas, bezafibrato, clofibrato, cloramfenicol, ciclofosfamida, esteroides anabolizantes, fenfluramina, fosfamida, fluconazol, fenilbutazona, fluoroquinolonas, gemfibrozil, insulina, inhibidores de la MAO, itraconazol, inhibidores de la ECA, miconazol, pentoxifilina parenteral (altas dosis), probenecid, sulfonilureas hipoglucemiantes, sulfametoxazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulfadiacina, sulfonamida, sulfinpirazona, salicilatos y tetraciclinas.</p> <p>Medicamentos que disminuyen la acción hipoglucemiante: Ácido nicotínico (altas dosis), acetazolamida, inhibidores de</p>

		<p>canales de calcio, barbitúricos, corticoides, clonidina, estrógenos, fenotiazina y derivados, glucagón, gestágenos, hormonas tiroideas, isoniacida, laxantes (altas dosis), rifampicina, simpaticomiméticos, tiacidas y otros saluréticos.</p> <p>Otras interacciones medicamentosas: Los fármacos catiónicos compiten con metformina por la secreción renal tubular (cimetidina, ranitidina, amilorida, digoxina, morfina, quinina, quinidina, triamtereno, trimetoprim y vancomicina) aumentando la concentración de metformina.</p> <p>Los inhibidores de los receptores histamínicos H₂ pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucemiante.</p> <p>La ingesta de bebidas alcohólicas con medicamentos sulfonilureicos o biguanídicos pueden provocar una reacción disulfirámica, independientemente de que</p>
--	--	--

		pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucémico de ellos.
--	--	--

4.0 METODOLOGIA

Se llevó a cabo un estudio de farmacovigilancia descriptivo, longitudinal, prospectivo; con pacientes geriátricos a los que se les prescribió uno o más medicamentos antidiabéticos, en el periodo comprendido de febrero a junio del 2005.

Procedimiento:

1.- Se recopiló a partir de expedientes clínicos y/o mediante entrevista directa al paciente o a la persona encargada del paciente los siguientes datos:

- Datos personales: nombre, edad, sexo, peso, talla, dirección, teléfono y número de expediente.
- Enfermedades padecidas: Dentro de las que se contaron las diagnosticadas en el pasado (en caso de ser crónicas), así como las más recientes.
- Medicamentos prescritos (incluidos aquellos de tratamiento a largo plazo y productos herbolarios) en los que se incluyó el nombre, la forma farmacéutica, la dosis y frecuencia para tomarlos.

2.- Posteriormente se hizo un seguimiento de cada paciente realizando entrevistas por vía telefónica, o entrevistando al paciente directamente o a la persona encargada del paciente.

3.- Se llevó a cabo el análisis de las entrevistas realizadas y de los demás datos obtenidos (edad y sexo de los pacientes, medicamentos prescritos, etc.), para determinar la posibilidad de reacciones adversas y/o interacciones farmacológicas.

4.- Se aplicó el algoritmo de Naranjo y colab. para determinar si las reacciones adversas que se presentaron se podían atribuir a los antidiabéticos administrados.

5.0 RESULTADOS

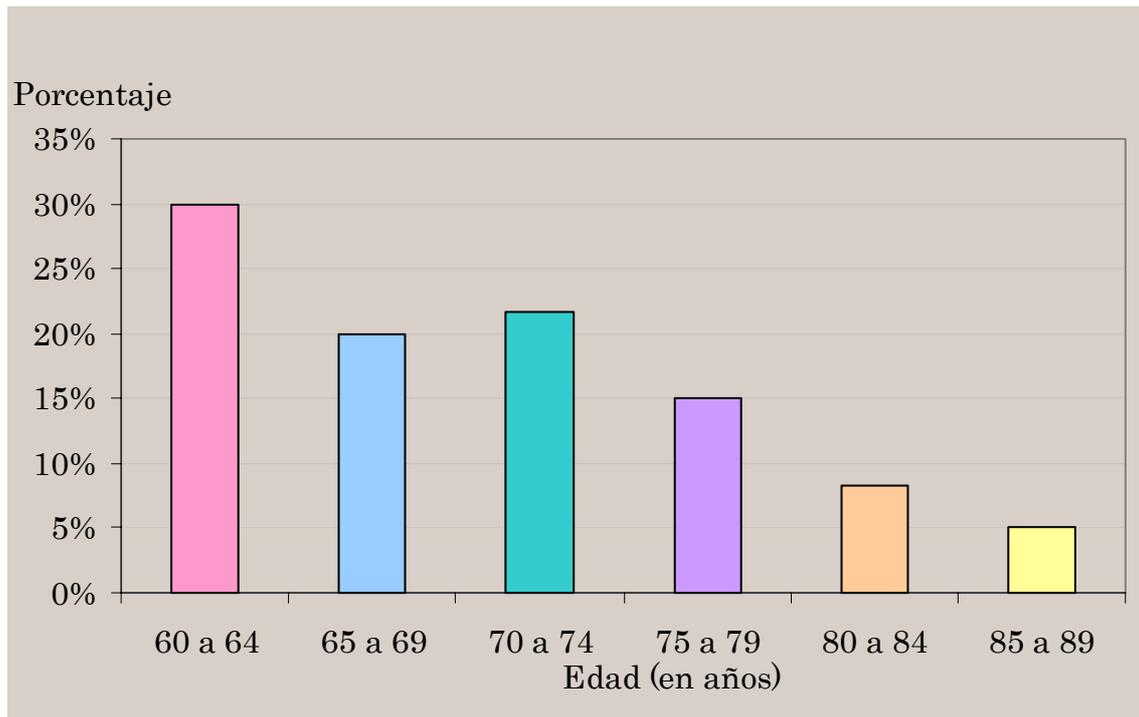
En la clínica de beneficencia donde se llevó a cabo el estudio de farmacovigilancia (en el periodo de febrero a junio del 2005), hay un total de 276 pacientes con diabetes, de los cuales 130 son mayores de 60 años. De estos últimos solo 60 pacientes se incluyeron en el estudio. Ver tabla 12 y gráfica 1.

Cabe agregar que los 60 pacientes incluidos en el estudio padecen Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 12: Frecuencia de edades de los pacientes en estudio.

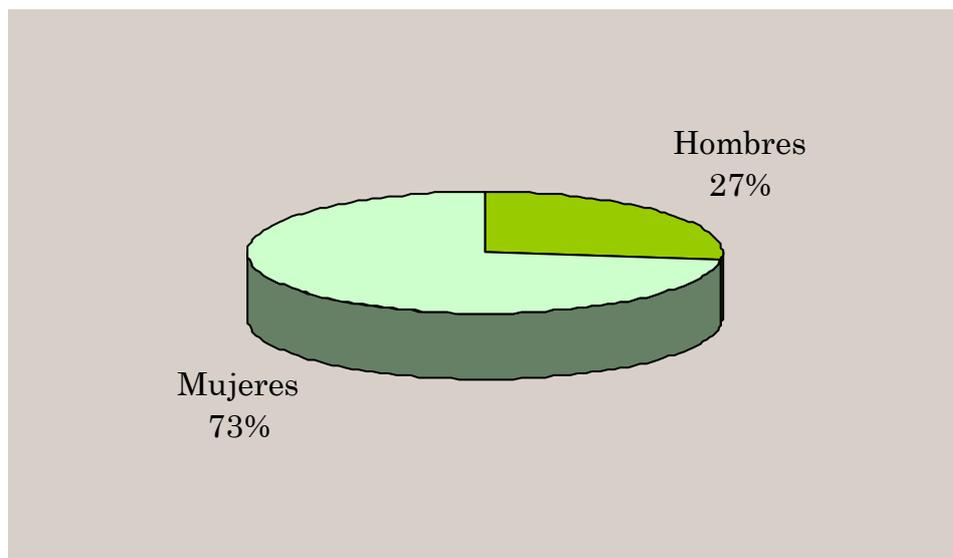
Rangos de edades en años de los pacientes en estudio				
Edades			No. De Pacientes	Porcentaje
60	a	64	18	30%
65	a	69	12	20%
70	a	74	13	22%
75	a	79	9	15%
80	a	84	5	8%
85	a	89	3	5%
Total			60	100%

Gráfica 1: Frecuencia de edades de los pacientes en estudio.

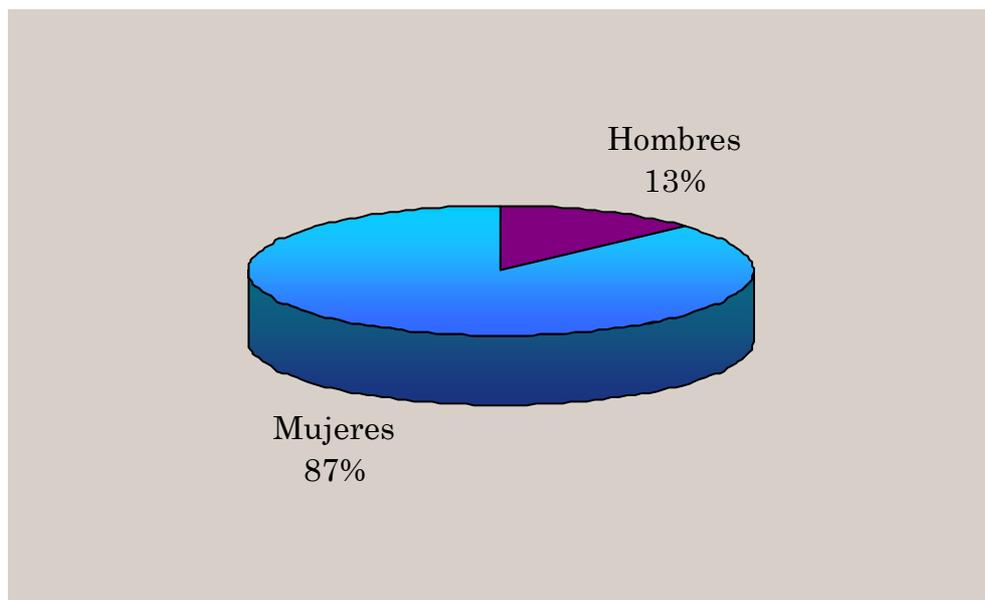


De los 130 pacientes diabéticos mayores de 60 años que hay en la clínica 95 (73%) son mujeres y 35 (27%) son hombres. Se observa que hay una marcada diferencia en el número de mujeres con respecto a los hombres, y esta diferencia se nota también en los pacientes que se incluyeron en el estudio, ya que de los 60 pacientes en estudio 52 (87%) son mujeres y 8 (13%) son hombres. Gráficas 2 y 3.

Gráfica 2: Porcentaje de pacientes diabéticos mayores de 60 años según el sexo.



Gráfica 3: Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio según el sexo.



El antidiabético más recetado fue una combinación de Glibenclamida y Metformina con un total de 21 prescripciones, seguido por Glibenclamida sola con 18 prescripciones y Metformina sola con 15 prescripciones. (Tabla 13 y gráfica 4).

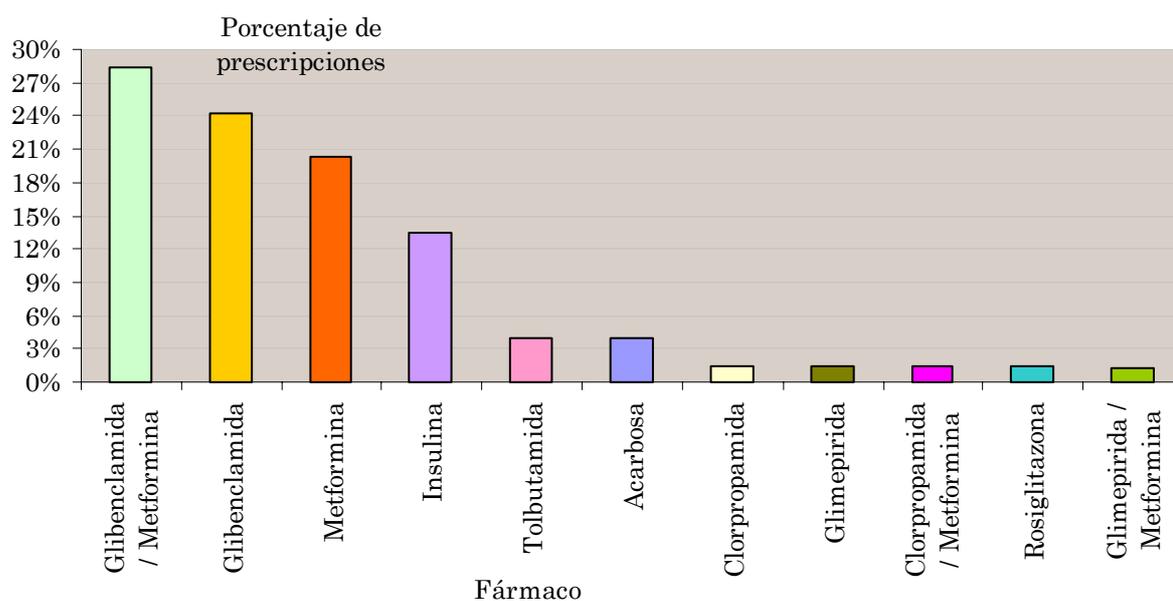
Tabla 13: Antidiabéticos incluidos en el tratamiento de los pacientes en estudio.

Fármaco	No. De Prescripciones	Porcentaje
Glibenclamida / Metformina	21	28%
Glibenclamida	18	24%
Metformina	15	20%
Insulina	10	14%
Tolbutamida	3	4%
Acarbosa	3	4%
Clorpropamida	1	1%
Glimepirida	1	1%
Clorpropamida / Metformina	1	1%
Glimepirida / Metformina	1	1%
Rosiglitazona	1	1%
TOTAL	74	100%

*A algunos pacientes se les prescribió más de un antidiabético en su tratamiento.

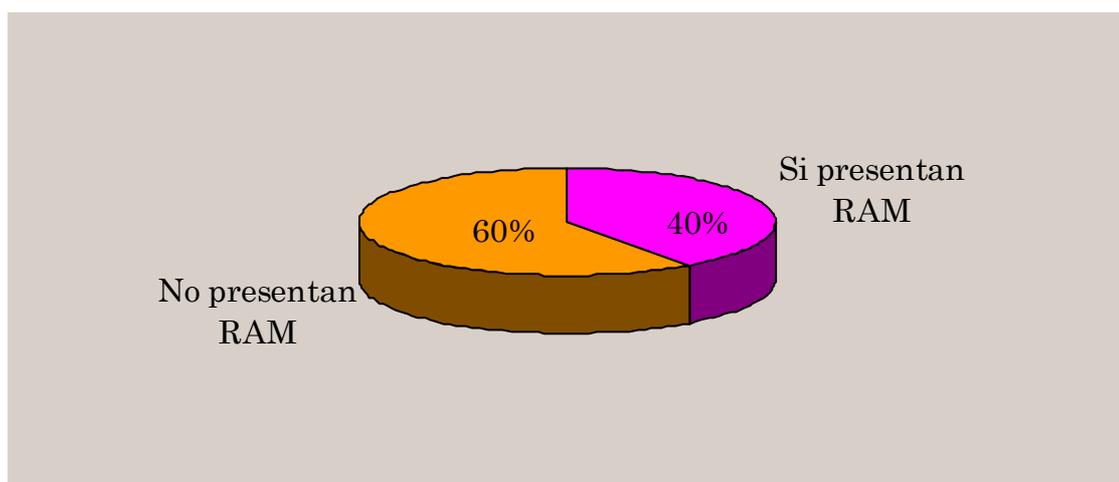
*Se incluye la insulina porque a algunos pacientes se les prescribió una terapia combinada.

Gráfica 4: Porcentaje de prescripciones de antidiabéticos incluidos en el estudio.



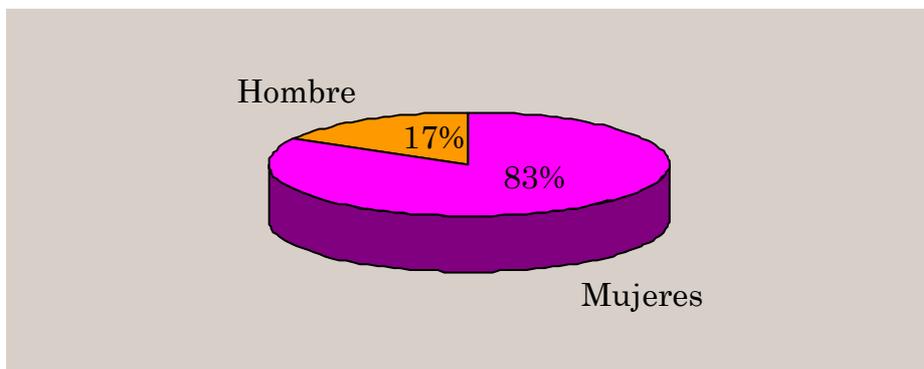
De los 60 pacientes incluidos en el estudio 24 pacientes que corresponden a un 40% se relacionaron con la aparición de una reacción adversa. Ver gráfica 5.

Gráfica 5: Porcentaje de pacientes en estudio relacionados y no relacionados con una reacción adversa.



De los 24 pacientes que se relacionaron con una RAM 20 (83%) son mujeres y 4 (17%) son hombres. Gráfica 6.

Gráfica 6: Porcentaje de pacientes que se relacionaron con una RAM según el sexo.

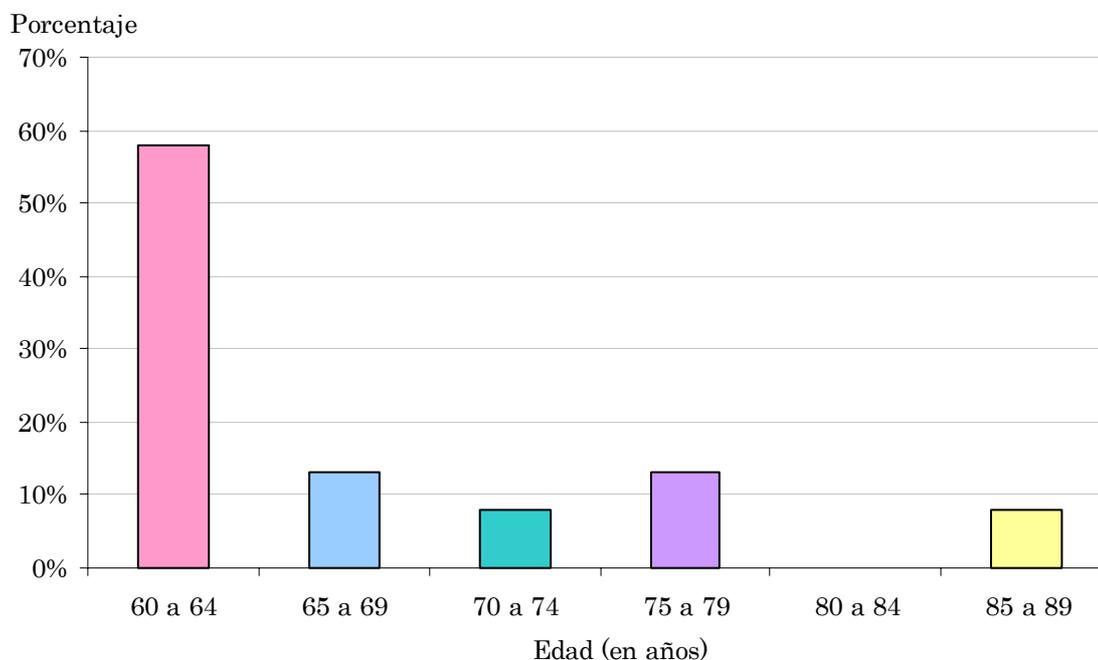


La frecuencia de edades de los pacientes relacionados con una reacción adversa se puede observar en la tabla 14 y la gráfica 7. Cabe destacar que el mayor número de pacientes que presentaron una RAM se encuentra en el intervalo de 60 a 64 años con 14 pacientes, seguido por los intervalos de 65 a 69 y 75 a 79 años con 3 pacientes cada uno y finalmente los intervalos de 70 a 74 y 85 a 89 años con 2 pacientes. Ningún paciente incluido en el intervalo de 80 a 84 años presentó alguna RAM.

Tabla 14: Frecuencia de edades de los pacientes que se relacionaron con una RAM.

Edades	No. Total de pacientes	Porcentaje %
60-64	14	58
65-69	3	13
70-74	2	8
75-79	3	13
80-84	0	0
85-89	2	8
Total	24	100

Gráfica 7: Frecuencia de edades de los pacientes relacionados con alguna RAM.



De acuerdo al algoritmo de Naranjo y colab. (Anexo1) las reacciones adversas pueden ser de cuatro tipos:

- a) Reacción adversa probada
- b) Reacción adversa probable
- c) Reacción adversa posible
- d) Reacción adversa dudosa

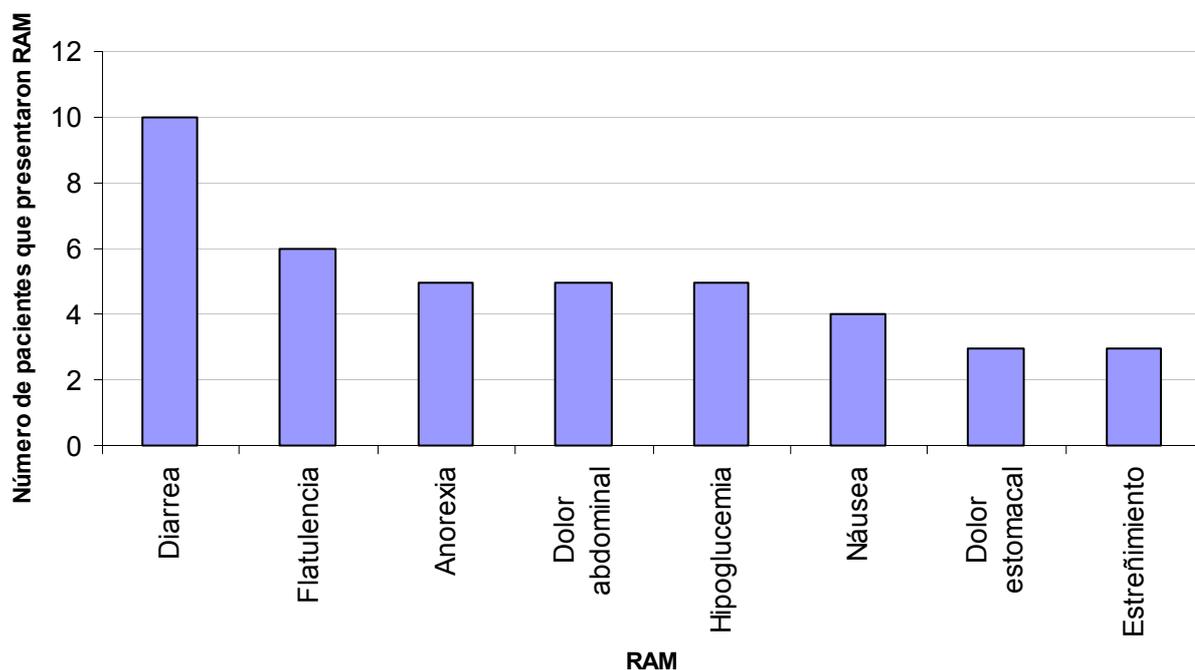
Al aplicar el algoritmo para determinar si las RAM que se presentaron se podían atribuir a los antidiabéticos que se les administraron a los pacientes en estudio se obtuvo que las reacciones adversas son de tipo posible.

Entre las RAM que presentaron los pacientes se encuentran: hipoglucemia, flatulencias, anorexia, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor estomacal y estreñimiento. En la tabla 15 y gráfica 8 se muestran estos resultados. Cabe destacar que la diarrea fue la RAM que presentó un mayor número de pacientes (10 casos), seguida por flatulencia (6 casos), anorexia, dolor abdominal e hipoglucemia (5 casos cada una), náusea (4 casos) y finalmente dolor estomacal y estreñimiento (3 casos).

Tabla 15: Reacciones adversas que presentaron los pacientes.

RAM	No. de pacientes que presentaron la RAM
Diarrea	10
Flatulencia	6
Anorexia	5
Dolor abdominal	5
Hipoglucemia	5
Náusea	4
Dolor estomacal	3
Estreñimiento	3

Gráfica 8: Relación de RAM que presentaron los pacientes.

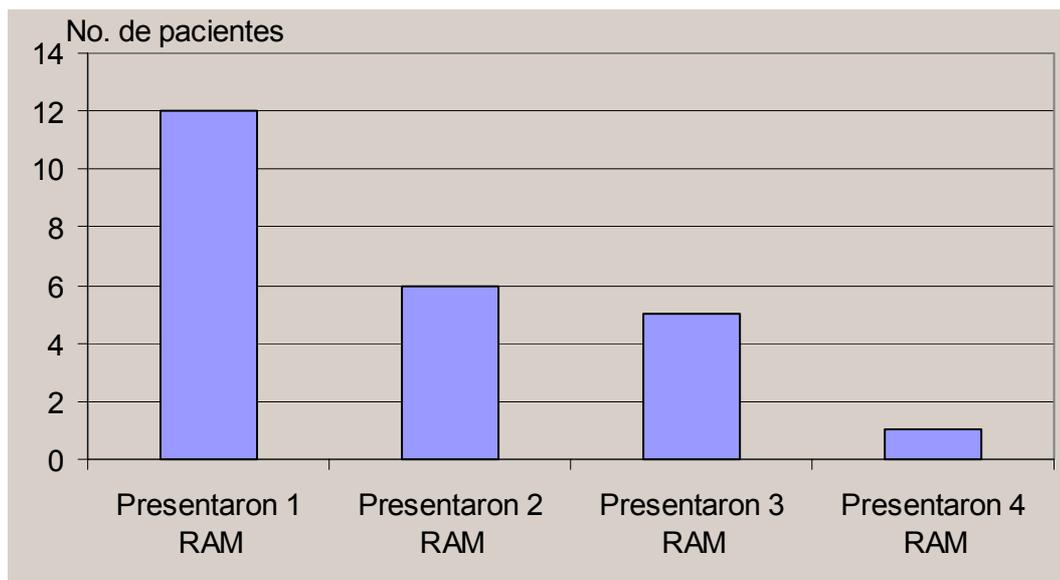


Es importante aclarar que algunos pacientes presentaron más de una RAM, aunque la mayoría de ellos presentó solo una reacción adversa, pero hubo 6 pacientes que tuvieron dos RAM, 5 pacientes que presentaron tres reacciones adversas y hubo un paciente que presentó cuatro RAM. Estos resultados se muestran en la tabla 16 y gráfica 9.

Tabla 16: Relación de número de reacciones adversas presentadas por paciente.

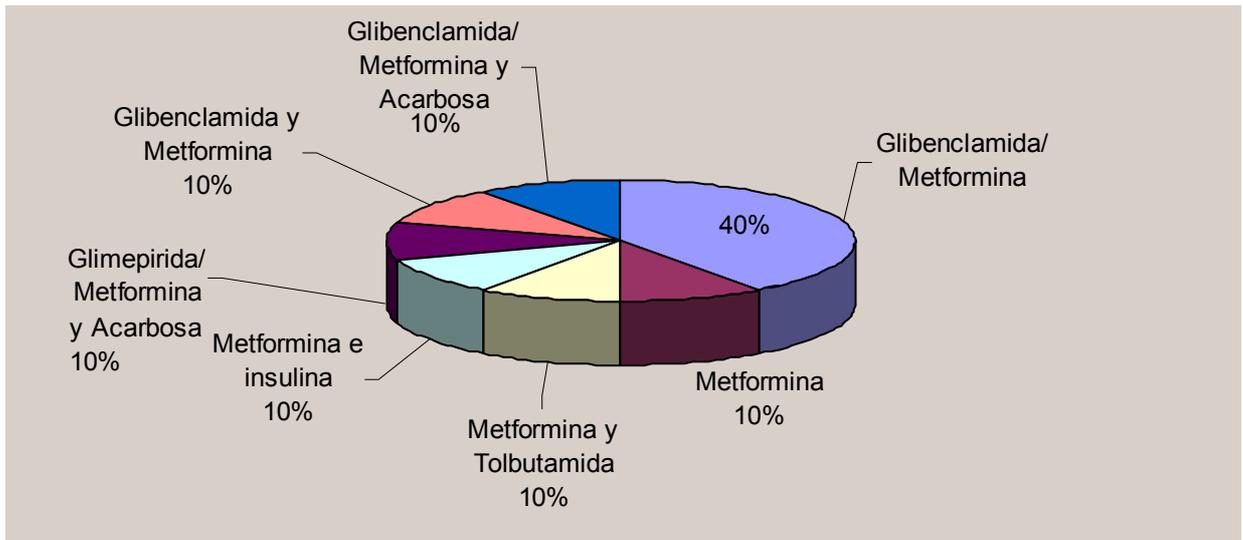
Número de RAM	No. de pacientes que las presentaron
1	12
2	6
3	5
4	1

Gráfica 9: Relación de No. de RAM presentadas por cada paciente.



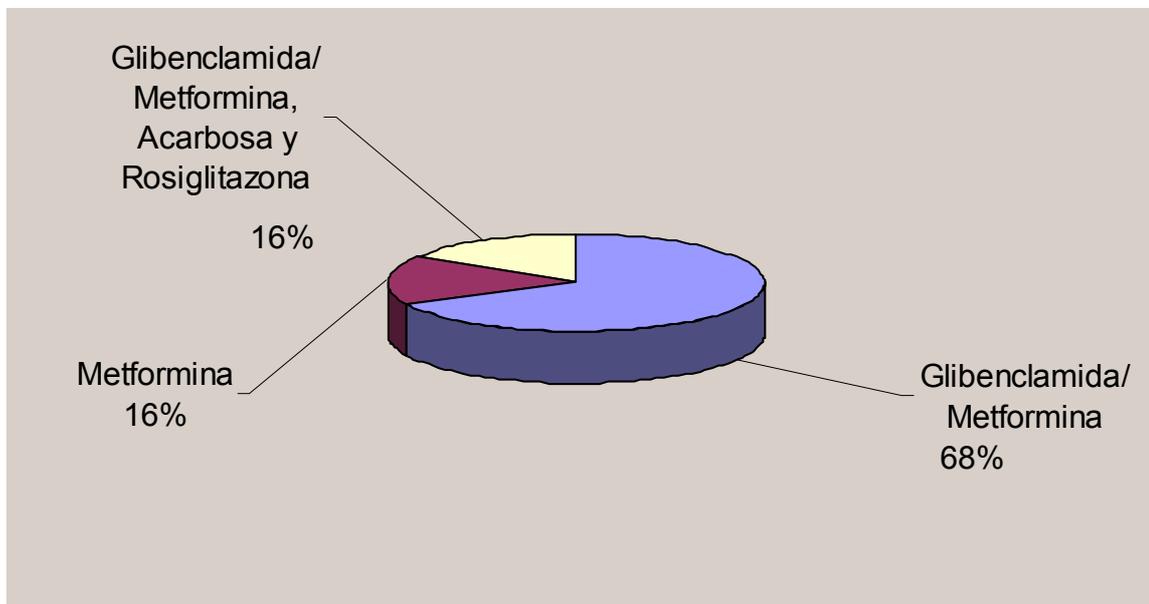
De los 10 casos de diarrea 4 (40%) se relacionaron con una combinación de de Glibenclamida/Metformina, 1 (10%) con Metformina sola, 1 (10%) con la administración de Metformina y Tolbutamida solas, 1 (10%) con Metformina e Insulina, 1 (10%) con una combinación de Glimepirida/Metformina y Acarbosa sola, 1 (10%) con una combinación de Glibenclamida/Metformina y además Acarbosa, y 1 (10%) con Glibenclamida y Metformina por separado. Ver gráfica 10.

Gráfica 10: Antidiabéticos relacionados con los casos de diarrea.



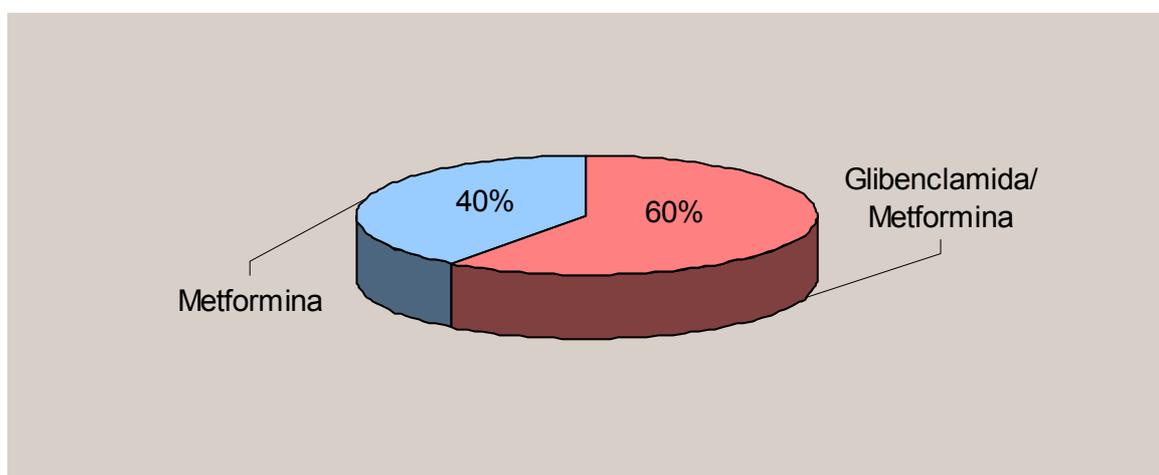
De los 6 casos de flatulencia 4 (68%) se relacionan con la combinación de Glibenclamida/Metformina, 1 (16%) con Metformina sola y 1 (16%) con la combinación de Glibenclamida/Metformina, Acarbosa y Rosiglitazona. Gráfica 11.

Gráfica 11: Antidiabéticos relacionados con los casos de flatulencia.



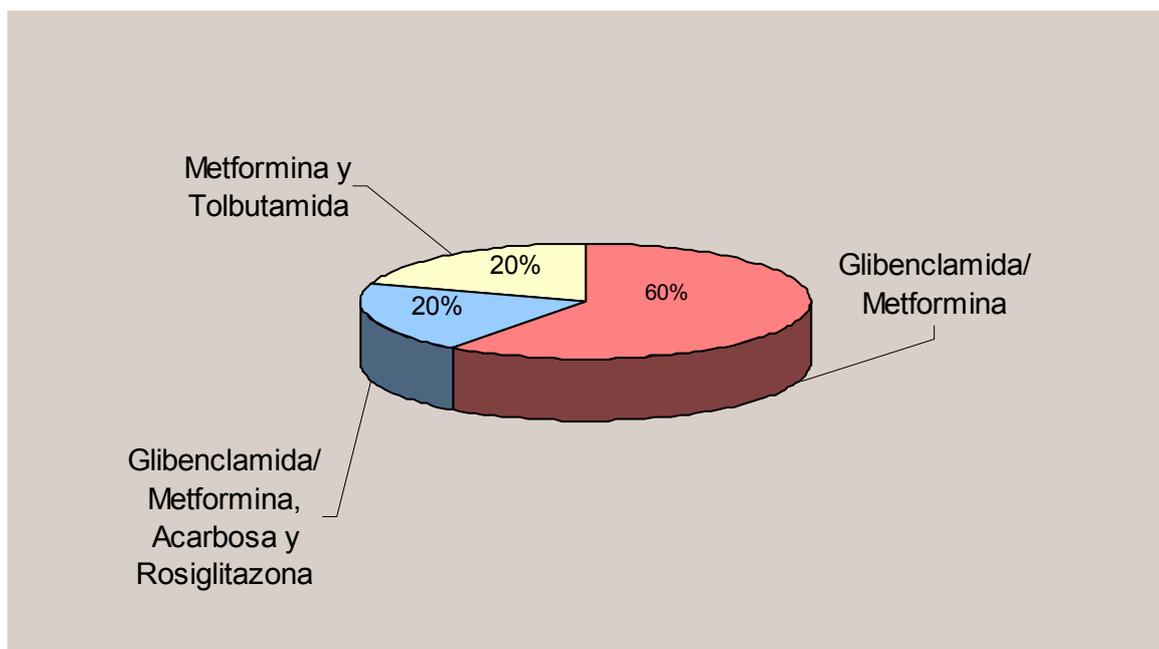
Hubo 5 casos de anorexia, de los cuales 3 (60%) se relacionan con la administración de la combinación de Glibenclamida/Metformina y 2 (40%) con metformina sola. Gráfica 12.

Gráfica 12: Antidiabéticos relacionados con los casos de anorexia.



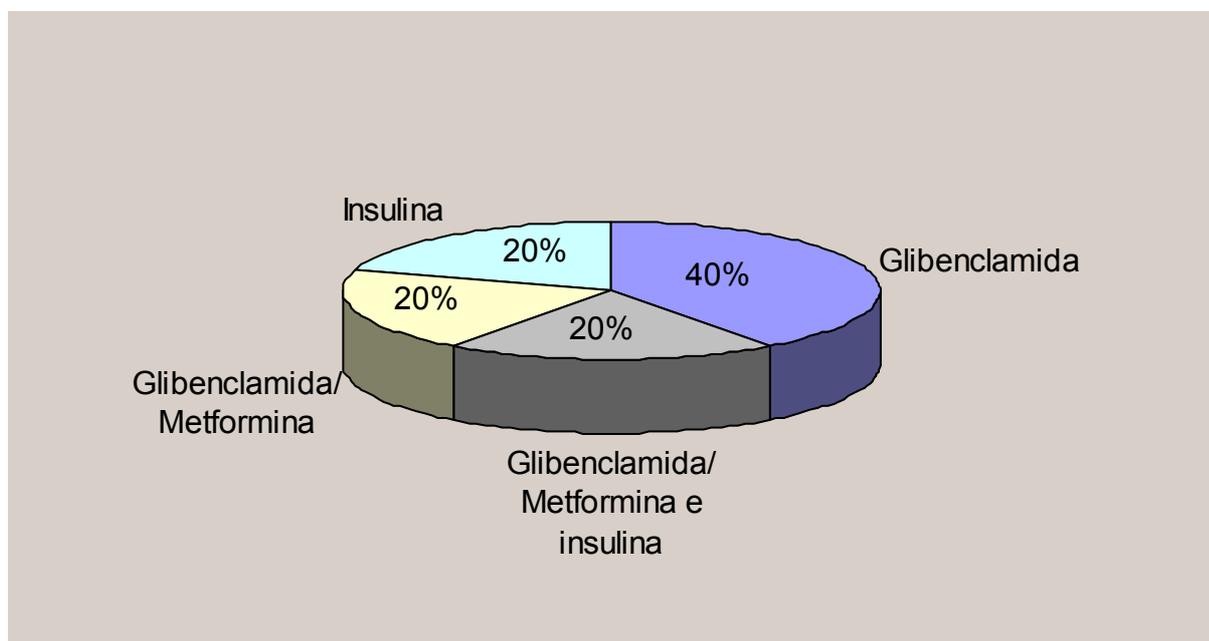
Se presentaron 5 casos de dolor abdominal 3 (60%) se relacionan con la combinación de Glibenclamida/Metformina, 1 (20%) con la combinación de Glibenclamida/Metformina, Acarbosa y Rosiglitazona, y 1 (20%) con la administración de Metformina y Tolbutamida solas. Gráfica 13.

Gráfica 13: Antidiabéticos relacionados con los casos de dolor abdominal.



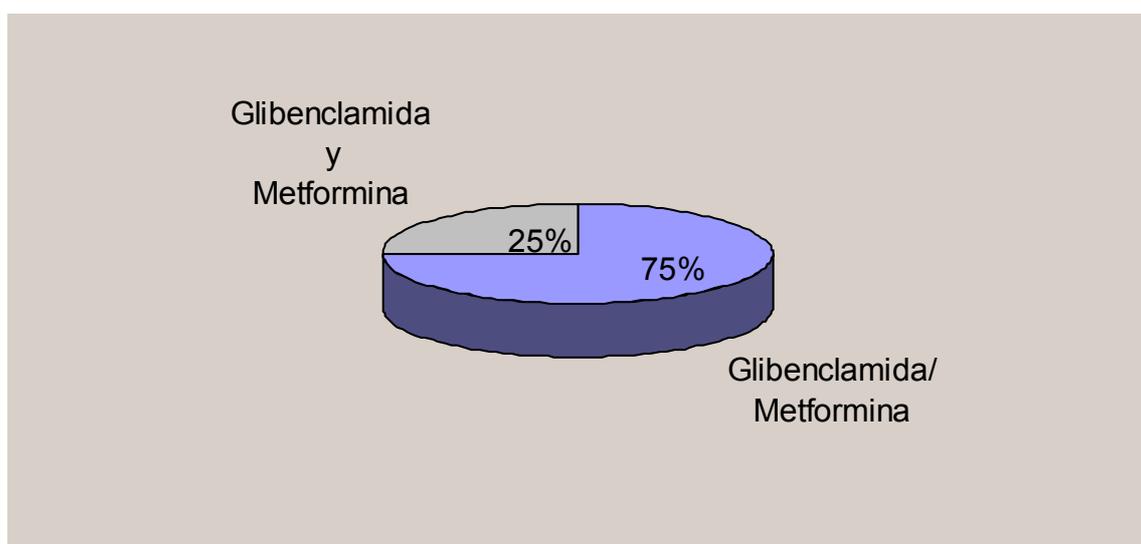
De los 5 pacientes que presentaron hipoglucemia 2 (40%) se relacionaron con Glibenclamida sola, 1 (20%) con la administración de la combinación de Glibenclamida/Metformina e insulina, 1 (20%) con la combinación de Glibenclamida/Metformina y 1 (20%) con insulina sola. Gráfica 14.

Gráfica 14: Antidiabéticos relacionados con los casos de hipoglucemia.



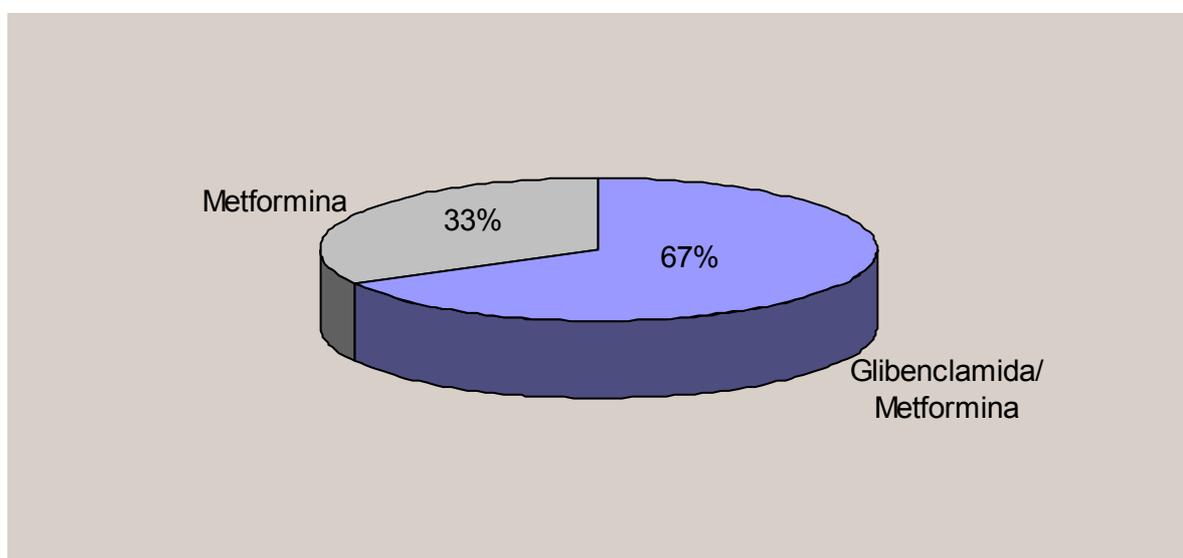
Se presentaron 4 casos de náusea de los cuales 3 (75%) se relacionaron con la combinación de Glibenclamida/Metformina y 1 (25%) con la administración de Glibenclamida y Metformina por separado. Gráfica 15.

Gráfica 15: Antidiabéticos relacionados con náusea.



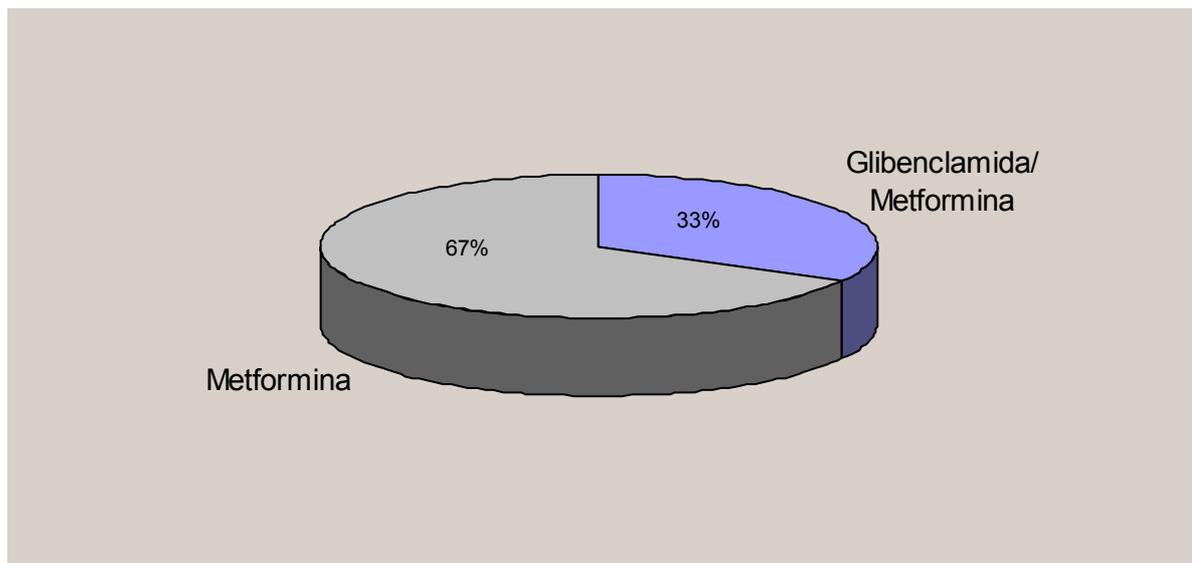
De los 3 casos de dolor estomacal 2 (67%) se relacionan con la combinación de Glibenclamida/Metformina y 1 (33%) con Metformina sola. Gráfica 16.

Gráfica 16: Antidiabéticos relacionados con dolor estomacal.



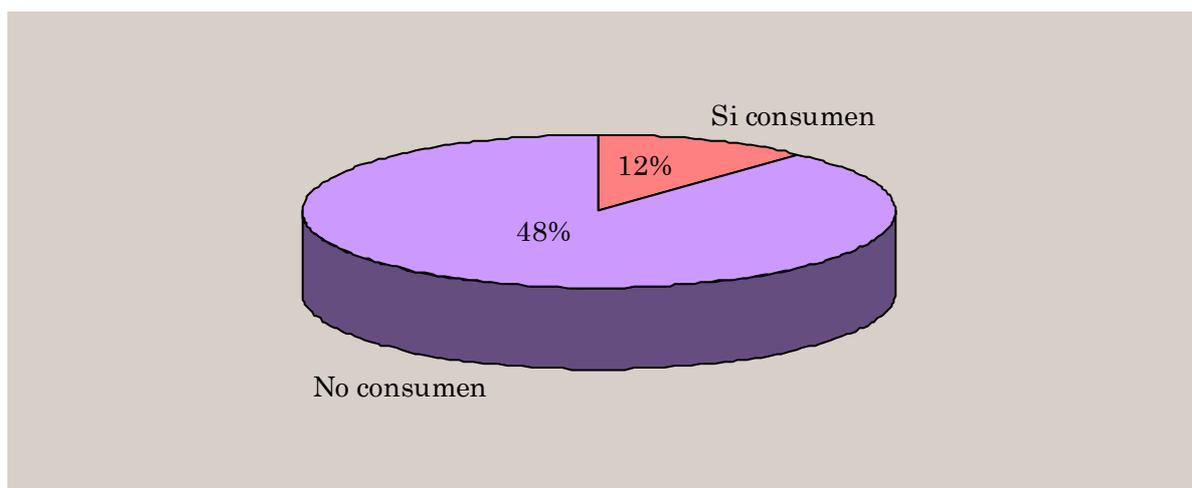
De los 3 casos de estreñimiento 2 (67%) se relacionaron con la administración de Metformina sola y 1 (33%) con la combinación de Glibenclamida/Metformina. Gráfica 17.

Gráfica 17: Antidiabéticos relacionados con estreñimiento.



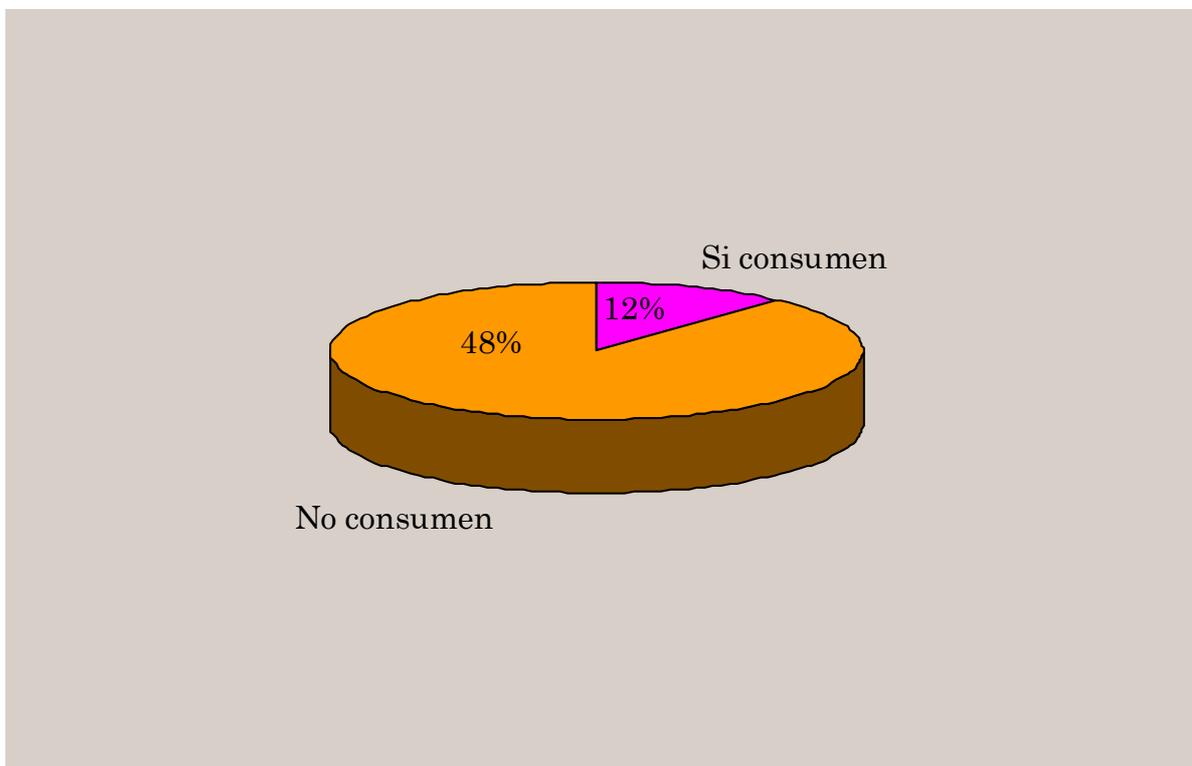
De los 60 pacientes incluidos en el estudio 7 (12%) acostumbran consumir productos herbolarios simultáneamente a su tratamiento farmacológico. Gráfica 18.

Gráfica 18: Pacientes que consumen productos herbolarios.



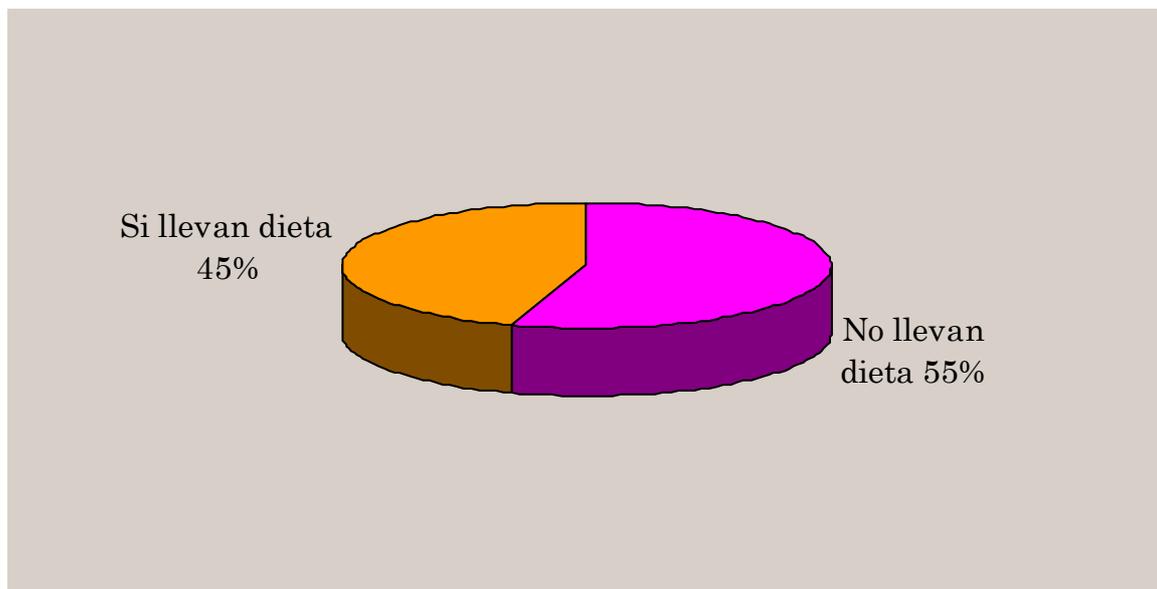
De los 60 pacientes en estudio 7 (12%) acostumbran consumir medicamentos sin prescripción médica. Gráfica 19.

Gráfica 19: Pacientes que consumen medicamentos sin prescripción médica.



De los 60 pacientes en estudio 33 (55%) no llevan una dieta adecuada mientras que 27 (45%) si llevan un régimen alimenticio correcto. Gráfica 20.

Gráfica 20: Relación de pacientes que llevan y no llevan una dieta adecuada.



La mayoría de pacientes relacionados con alguna reacción adversa, simultáneamente a su tratamiento para controlar la diabetes estaban tomando otros medicamentos como: antihipertensivos (captopril, nifedipino, diltiazem, irbesartán, valsartán, enalapril, doxazosina), vitaminas, antiflatulentos (metoclopramida y dimeticona), hipolipemiantes (rosuvastatina), antiácidos (alóglutamol), en ninguno de los casos de reacciones adversas encontradas en este estudio, la combinación de antidiabéticos con estos medicamentos tiene reportada alguna interacción farmacológica.

6.0 ANALISIS DE RESULTADOS

En los resultados se observa una marcada diferencia en los pacientes diabéticos con respecto al sexo, habiendo un mayor número de pacientes femeninos que masculinos, la bibliografía señala que hay una mayor cantidad de mujeres con diabetes tipo 2 que hombres [27], esto se puede deber a la influencia de varios factores, entre ellos las modificaciones que va sufriendo el cuerpo con la edad, por ejemplo las proporciones de lípidos, agua y tejido magro cambian con la edad, la masa corporal total y la masa corporal sin grasa tienden a disminuir, mientras que la proporción de lípidos corporales tiende a aumentar. El incremento del contenido de grasa en general se localiza en las regiones media y superior del organismo y en las mujeres esta tendencia parece acelerarse después de la menopausia, y uno de los factores importantes para el desarrollo de la diabetes es el sobrepeso, la obesidad y en particular la grasa acumulada en el abdomen, otros factores que influyen son los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo.

El antidiabético más recetado fue una combinación de Glibenclamida y Metformina, ya que es una combinación eficaz para pacientes con diabetes tipo 2 debido a que los dos fármacos tienen mecanismos de acción muy diferentes, por un lado la Glibenclamida incrementa la liberación de insulina y por otro la Metformina promueve el aprovechamiento de la glucosa; el segundo fármaco más recetado fue Glibenclamida sola y el tercero fue Metformina sola.

La aparición de reacciones adversas aumenta con la edad, el intervalo de edad donde hubo un mayor número de pacientes que presentó una reacción adversa fue de 60 a 64 años, la explicación es que al envejecer una persona se producen cambios graduales en su anatomía y fisiología que pueden modificar los efectos terapéuticos y tóxicos de los medicamentos, por ejemplo

muchos medicamentos se metabolizan ya sea parcial o totalmente por el hígado antes de ser excretados por el cuerpo, y con el envejecimiento disminuye la capacidad del hígado para metabolizar ciertos fármacos los que puede causar efectos farmacológicos más intensos por concentraciones sanguíneas más altas o efectos farmacológicos más duraderos por concentraciones sanguíneas más prolongadas.

En este estudio se empleó el algoritmo de Naranjo y colab. para determinar si las reacciones adversas que se presentaron se podían atribuir a los antidiabéticos administrados, obteniendo así que de acuerdo a la clasificación de las reacciones adversas propuesta en el algoritmo las RAM son de tipo posible

Las reacciones adversas que se presentaron en este estudio en orden descendiente fueron: diarrea, flatulencia, anorexia, dolor abdominal, hipoglucemia, náuseas, dolor estomacal, y estreñimiento; lo anterior concuerda con la información bibliográfica donde se menciona que las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con antidiabéticos orales como Metformina, Acarbosa, Glibenclamida, Tolbutamida son de tipo gastrointestinal.

Se presentaron 5 casos de hipoglucemia de los cuales uno puede deberse a una interacción de tipo aditivo al administrarse la combinación de Glibenclamida/ Metformina e insulina, la literatura reporta acerca de esta interacción y dice que la administración concomitante de las sulfonilureas con insulina puede provocar hipoglucemia, por lo tanto cuando se van a combinar debe hacerse con mucho cuidado y con una vigilancia constante para evitar la hipoglucemia.

De los 60 pacientes incluidos en el estudio 7 acostumbran consumir productos herbolarios simultáneamente a su tratamiento farmacológico y 7 acostumbran consumir medicamentos sin prescripción médica, estos dos factores pueden influir en la aparición de reacciones adversas e interacciones

farmacológicas; muchas personas tienen la idea errónea de que los productos naturista o herbolarios no hacen daño, o piensan que si no los benefician tampoco los perjudican. Algunos pacientes mencionaron consumir jugos de nopal o cápsulas que contenían nopal, sin saber que el nopal es un agente hipoglucemiante que disminuye la concentración de glucosa en la sangre lo que puede provocar hipoglucemia a causa de una interacción aditiva con el medicamento que están tomando para el control de la diabetes.

Los pacientes al consumir medicamentos sin prescripción médica o de venta libre al mismo tiempo que toman medicamentos prescritos por el médico favorecen la aparición de interacciones farmacológicas, por lo que es importante que comuniquen a su médico todos los fármacos que están consumiendo.

De acuerdo a los resultados 33 pacientes llevan un mal control de la dieta, esto es importante mencionarlo porque llevar una dieta adecuada es un aspecto fundamental para el buen control de la diabetes, aunque para los pacientes esto es algo complicado ya que la mayoría han llevado toda una vida con malos hábitos alimenticios, y esto perjudica la regulación de la glucemia; por lo que es necesario explicar a los pacientes que no basta con tomar los medicamentos sino que también es importante llevar un régimen alimenticio adecuado.

Es necesario mencionar la importancia que tienen en México este tipo de estudios porque son escasos, además de destacar el trabajo del Químico Farmacéutico Biólogo para realizar estos estudios que son de gran utilidad en especial en la población geriátrica porque en los estudios clínicos previos a la comercialización de los medicamentos por lo general esta población no es tomada en cuenta.

7.0 CONCLUSIONES

1. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en el sexo femenino, por ser la población más abundante dentro del estudio (83%); el intervalo de edades donde se presentaron más reacciones adversas fue de 60 a 64 años.
2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (diarrea, flatulencia, náusea, dolor estomacal, estreñimiento).
3. Los antidiabéticos más relacionados con la aparición de reacciones adversas fueron: la combinación de Glibenclamida/Metformina, y Metformina sola.
4. Se presentó una interacción farmacológica de tipo aditivo provocando hipoglucemia a un paciente que se le prescribió de manera simultánea Glibenclamida/Metformina e insulina.
5. Las reacciones adversas encontradas en este estudio no dependieron de la dosis, aunque pudo haber influido la duración de la terapia, ya que algunos pacientes llevaban mucho tiempo tomando los antidiabéticos.
6. La aparición de RAM en los pacientes que tenían poco tiempo con su tratamiento para el control de la diabetes pudo deberse a otros factores que no se relacionan con la dosis administrada.
7. Algunos pacientes incluidos en este estudio acostumbran el consumo de productos herbolarios o medicamentos sin prescripción médica simultáneamente a su tratamiento para el control de la diabetes, lo que puede favorecer la aparición de reacciones adversas o interacciones farmacológicas, por lo tanto es muy importante hacer hincapié en este aspecto y enseñar a los pacientes a evitar el consumo de estos productos y explicarles las consecuencias que podrían tener.
8. También es necesario explicarles a los pacientes la gran importancia que tiene que lleven una dieta adecuada, porque para tener un buen control

de la diabetes no es suficiente con tomar los medicamentos, sino que se debe de tener un conjunto de cuidados, para lo que se necesita tanto el apoyo del equipo de salud como de la familia.

9. Cabe mencionar que los estudios de farmacovigilancia son de gran importancia y utilidad para continuar con la monitorización de los medicamentos una vez que salieron al mercado, y en especial en la población geriátrica porque por lo regular esta población no se incluye en los estudios clínicos que se realizan antes de ser comercializados los medicamentos.

ANEXO 1



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENARSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)	
	Año	Mes	Día	Años	MeSES	F	M					

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(los) evento(s) adverso(s) (Incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año		Recuperado sin secuela Recuperado con secuela No recuperado Muerte - debido a la reacción adversa Muerte - el fármaco pudo haber contribuido Muerte - no relacionada al medicamento. No se sabe	

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor			
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis			
Vía de Administración	Fechas de la Administración			Motivo de Prescripción	
	Inicio	Termino			
	DÍA MES AÑO	DÍA	MES	AÑO	
¿Se retiró el medicamento sospechoso? Si No			¿Se cambió la Farmacoterapia? Si ¿A cuál? No		
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? Si No <input type="checkbox"/> No se sabe			¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? Si No No se sabe		
¿Se disminuyó la dosis? Si ¿A Cuánto? No			Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? Si No No se sabe		

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SE PUEDE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-490-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4900 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-493-1090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.

EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE



SSA-03-021



SECRETARÍA
DE SALUD

FORMATO DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA DE MEDICAMENTOS
(RAM), PARA PROFESIONALES DE LA SALUD.
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

<i>MEDICAMENTO</i>	<i>DOSIS</i>	<i>FECHA INICIO</i>	<i>FECHA. TERMINO</i>	<i>MOTIVO</i>

5. DATOS DEL NOTIFICADOR.

NOMBRE:

PROFESION:

DIRECCION:

TELEFONO:

ANEXO 2

ALGORITMO DE NARANJO Y COLAB.

	Si	No	No sabe
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Reacción Adversa Probada:	Puntuación mayor o igual a 9		
Reacción Adversa Probable:	Puntuación 5 - 8		
Reacción Adversa Posible:	Puntuación 1 - 4		
Reacción Adversa Dudosa:	Puntuación menor o igual a 0		

La probabilidad de que una reacción adversa esté asociada con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue:

Reacción adversa probada

1. Es una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales;
2. Muestra un patrón de respuesta que se conoce y se asocia con el medicamento sospechoso;
3. Se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, y vuelve a aparecer con la readministración del medicamento;
4. Y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Reacción adversa probable

1. Es una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento;
2. Muestra un patrón de respuesta conocido;
3. Se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento;
4. Y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Reacción adversa posible

1. Es una reacción que muestra una relación temporal razonable;
2. Puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero
3. Que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

Reacción adversa dudosa

El evento está más probablemente relacionado a otros factores que el medicamento implicado.

8.0 BIBLIOGRAFIA

1. BONAL, Joaquín y Domínguez Gil Alfonso. Farmacia Hospitalaria 2ª. edición, Ed. Médica Internacional S.A. España, 1992.
2. DEPARTAMENTO INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. Farmacovigilancia una responsabilidad compartida, adaptación al Sistema Mexicano de Farmacovigilancia, Ed. Alhambra Longman S.A. México, 1992.
3. <http://www.cofepris.gob.mx> Fecha de consulta 14 y 15 -02- 06
4. Q. BECERRIL, Martínez Ma. Del Carmen y Q.F.B. Díaz Martínez Angélica. Introducción a la farmacovigilancia, Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Farmacovigilancia, México, D.F. 1995.
5. PELTA, Fernández Roberto y Vivas Rojo Enrique. Reacciones Adversas a Medicamentos. Valoración clínica, ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid, España, 1992.
6. CLARK, Wesley [et. al]. Farmacología Clínica, 12ª. edición, Ed. Médica Panamericana, México, 1990.
7. KATZUNG, Bertram. Farmacología básica y clínica, 8ª. edición, Ed. El Manual Moderno, México, D.F. 2002.
8. LITTER, Manuel. Farmacología experimental y clínica, 7ª. edición, Librería “el ateneo”, Argentina, 1998.

9. <http://www.imss.gob.mx> Fecha de consulta 28-06-05 Autores José Luis García Vigil, David Hernández Santillán, Luis Jasso Gutiérrez. División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.
10. www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea2.htm Fecha de consulta 07-07-05 Autores Dra. B. Sádaba, Dra. I. Gil Aldea, Dr. V. Fernández Gallego.
11. www.sertox.com.ar/es/info/apuntes/2001/27_carrera/car00.htm - 23k Fecha de consulta 07-07-05 Unidad académica Hospital Nacional "Profesor A. Posadas" Autor: Dra. Marcela Evangelista Tutor: Dr. Juan Carlos Piola.
12. LASSNER, Keith. Interacciones Farmacológicas, Ed. El Manual Moderno, México, 1992.
13. BUSTO, Usoa E. Métodos de Farmacovigilancia Clínica, OMS, 1992.
14. A., Bevan. Fundamentos de Farmacología, 2ª. edición, Ed. Harla Harper & Row Latinoamérica S.A. de C.V. México, 1982.
15. KALANT, Harold y H.E. Walter. Principios de farmacología médica, 6a. edición, Oxford University Press México S.A. de C.V. México, 2002.
16. M., Arrazola Saniger. Farmacología aplicada, Formación continuada Logoss S. L. 2001.
17. GRIFFIN, J. P. [et. al]. A Manual of Adverse Drug Interactions, 4a. edición, Ed. Wring, Londres, 1998.

18. KATZUNG, PHD [et. al] Farmacología autoevaluación y repaso, 2ª edición, Ed. El Manual Moderno, México, 1997.
19. SANDOVAL, Laura Lucila. Estudios estadísticos de las reacciones adversas de los aminoglucósidos, Tesis de licenciatura, UNAM. FESC. 1998.
20. DOMEQ. C. Fundamentos de farmacia clínica, Editado por Piade, Facultad de ciencias económicas y administrativas de la Universidad de Chile, Santiago de Chile, 1993.
21. HERNANDEZ, M. [et. al]. Fundamentos de epidemiología, Ed. Alhambra, Madrid, 1987.
22. ROTHMAN, K.J. Epidemiología Moderna, Ediciones Días de Santos, Madrid, 1987.
23. FLETCHER, RH [et. al]. Epidemiología clínica, 2ª edición, Ed. Masson-Williams & Wilkins, Barcelona, 1998.
24. ALPIZAR, Salazar Melchor. Guía integral para el manejo del paciente diabético, Ed. El Manual Moderno, México, 2001.
25. J., McPhee Stephen [et. al]. Fisiología médica: Una introducción a la medicina clínica, 4ª. Edición, Ed. El Manual Moderno, México, 2003.
26. VINAY, Kumar [et. al]. Patología Humana, 7ª. Edición, Ed. Elsevier, España, 2004.

27. E., Cingolani Horacio y A. Houssay Alberto. Fisiología Humana de Houssay, 7ª. edición, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 2005.
28. K.MURRAY, Robert [et. al]. Bioquímica de Harper, 15va. edición, Ed. El Manual Moderno, México D. F. 2001.
29. LEHNINGER, L. Albert. Bioquímica, 2ª. edición, Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1994.
30. RUIZ, Amil Manuel. Bioquímica Metabólica, Ed. Tebas Flores, Madrid, 1992.
31. DRILL. Farmacología Médica, 2ª. edición, Ed. Fournier, S.A., México, 1978.
32. PACHECO, Leal Daniel. Bioquímica Médica, Ed. Limusa, México, 2004.
33. M., Tierney Lawrence [et. al]. Diagnóstico clínico y tratamiento, Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V., México, 2003.
34. TALASKA Fischbach Frances. Manual de pruebas diagnósticas, 5ª edición, Ed. Mc Graw Hill, México, 1997.
35. GOODMAN & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ª. edición, Ed. Mc Graw Hill, Vol. I y II, México, 2003.
36. SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Tratamiento intensivo de la diabetes, Ed. Grupo de Mercadotecnia de innovación y desarrollo, S.A. de C.V., 1995.

37. STANLEY, Loeb. Guía Profesional de medicamentos Manual de consulta para Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos, 4ª. edición, Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., México D. F., 1993.
38. ROSENSTEIN, E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Thompson PLM, México, D.F., 2001. Versión electrónica.
39. Tuomilehto Jaakko, Lindström Jaana. *Ensayos clínicos confirman que la diabetes tipo 2 se puede prevenir*, Diabetes Voice. International Diabetes Federation, Octubre 2003, Vol. 48 Número 3.
40. Rodríguez-Saldaña Joel, Jonguitud-Falcón Alberto, L. Clark Charles, Escorza-Domínguez Arcelia B., Morales de Teresa Marco. *Optimizar la atención sanitaria en México con recursos limitados*, Diabetes Voice. International Diabetes Federation, Diciembre 2003, Vol. 48 Número 4.
41. Roge S. Mazze. *Control por etapas de la diabetes: mejorando la atención a la diabetes en todo el mundo*, Diabetes Voice. International Diabetes Federation, Octubre 2003, Vol. 48 Número 3.
42. Nigel Unwin, Amanda Marlin. *Diabetes Action Now para aumentar la conciencia en todo el mundo*, Diabetes Voice. International Diabetes Federation, Julio 2004, Vol. 49 Número 2.
43. Cruz Santiago Gustavo. *Obesidad severa*, Diabetes Hoy para el médico y el profesional de la salud, Enero-Febrero 2006, Vol. 7 Número 1.
44. ROITT, Ivan M. Inmunología Fundamentos 10ª. edición, Ed. Médica Panamericana, Argentina, 2003.

- 45.B. MIALE, John. Hematología Medicina de Laboratorio 6ª. edición, Editorial Reverté, S.A., España, 1985.
- 46.RUIZ, Argüelles Guillermo J. Fundamentos de Hematología, 2ª. edición, Editorial Médica Panamericana, México, 1998.
- 47.F. WELLER, Bárbara. Diccionario enciclopédico de ciencias de la salud, Ed. Mc Graw Hill Interamericana, México, 1997.
48. www.scielo.org.pe/pdf/afm/v65n2/A06V65N2.pdf
Fecha de consulta 07-07-05 Autor Teodoro Oscanoa. Médico del Servicio de Geriatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima Perú.